

# Kardiomarkery

Markery kardiovaskulárního onemocnění



Petr Breinek

Kardiomarkery\_2016

# Doporučení ČSKB



Česká společnost  
klinické biochemie

Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

česky | [english](#)

## ČSKB

50. let ČSKB  
Výbor  
Členská základna  
Zápisy  
Systém ocenění  
Koncepce oboru  
Regionální odborníci a konzultanti  
Volby  
Média o KB

## Odborné akce

50 let historie odborných akcí  
Akce ČSKB  
Granty ČSKB  
Archiv akcí ČSKB  
Mezinárodní akce  
Archiv mezinárodních akcí  
Ostatní odborné akce

## Vzdělávání

Alestage  
Kurzy  
Proběhlé kurzy  
LabTestsOnline  
Edukační zdroje

## Časopisy

Časopisy v historii ČSKB  
KBM  
FONS

## Doporučení

Kalkulátory

## Stanoviska

Právní výklady  
Odborná stanoviska

## Spolupráce

Odborné společnosti  
Profesní organizace  
Mezinárodní instituce  
Partneři

## Sekce laborantů

50 let ČSKB a laboranti  
Úvod  
Výbor sekce  
Biolaby

## Kvalita

Kvalita a 50 let ČSKB  
Akreditace laboratoří  
Národní akreditační standardy

## Legislativa

MZ ČR  
Registrační listy  
Pojišťovny

## Odkazy

Nemocnice  
Odborné společnosti  
Zahraniční časopisy  
Statistika, kvalita

## Diskusní fórum

# Srdeční selhání

Srdeční selhání je komplikující a často i konečný stav řady srdečních chorob, který je charakterizován neschopností srdce přečerpávat krev v dostatečném množství (v souladu s metabolickými potřebami organismu)

# Rozdělení

✓ Podle rychlosti nástupu

**Akutní (ASS)**

**Chronické (CHSS)**

✓ *Podle příčiny*

*Levostranné*

*Pravostranné*

# Příčiny úmrtí u srdečního selhání

- Infarkt myokardu
- Arytmie (fibrilace komor)
- Plicní edém (udušení)
- Tromboembolie

# Diagnostika

- Anamnéza
- Fyzikální vyšetření ( poslech plic, otoky DKK, hepatomegalie,.....)
- Laboratorní vyšetření
  - BNP nebo NT-proBNP, cTn
- EKG
- RTG srdce a plic
- ECHO srdce

# Akutní koronární syndrom (AKS)

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

Zahrnuje (nerozlišuje)

**Akutní infarkt myokardu (AIM)**, který je konečným důsledkem

**Nestabilní anginu pectoris (NAP)**, která se projevuje nejčastěji až při zvýšené námaze

# Akutní infarkt myokardu

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

## Příčiny

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

**5%** - spasmus, myokarditida, embolie do věnčitých tepen



# Projevy ischemie myokardu

## 1. Změna mechanické aktivity myokardu

- poruchy kontraktility
- poruchy elektrické aktivity srdeční

## 2. Subjektivní příznaky onemocnění

- **Bolest na hrudi (stenokardie)**
- **Dušnost, náhlé zpotení, neklid, úzkost**

*Poznámka: někdy chybí varovná bolest, projeví se pouze celkové příznaky (němý infarkt)*

# Chronické ischemické srdeční selhání (CHSS)

Vzniká, pokud krevní tok nestačí krýt myokardiální spotřebu O<sub>2</sub>

Příčiny:

- ✓ Snížení průtoku krve při ateroskleróze koronárních tepen
- ✓ Zvýšená potřeba kyslíku myokardem (tachykardie) při zvýšené tělesné námaze
- ✓ nebo snížení obsahu kyslíku v krvi – těžké anémie, otrava CO, hypotenze u šoku, těžké plicní choroby

# Příznaky chronického srdečního selhání (CHSS)

- **ÚNAVA A NEVÝKONNOST**

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

- **DUŠNOST**

(městnání krve v plicích)

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 se zvýšeným krevním tlakem, bez ICHS)

# Historie

## Enzymy a izoenzymy

V současné době:

- **Nezařazeny do diagnostiky AIM**
- **Nejsou pro myokard specifické**

Ale existují:

- Doporučené metody, srovnatelnost výsledků

# Aspartátaminotransferáza (AST)

L-aspartát + 2-oxoglutarát ↔ oxalacetát + L-glutamát

Je obsažena v cytoplasmě a v mitochondriích všech buněk ( zvláště hepatocytů, buněk srdečního svalu, ledvin a kosterních svalů)

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

Klinický význam: onemocnění myokardu (nekróza, AIM), jaterní choroby, onemocnění kosterního svalstva

# Laktátdehydrogenáza (LD)



Cytoplasmatický enzym, který katalyzuje reakci anaerobní glykolýzy, to vysvětluje přítomnost LD ve všech tkáních.

Zvýšení jeho aktivity v krvi není orgánově specifické, stanovení dnes slouží spíše k vyloučení onemocnění

Analyt	Počátek vzestupu (h)	Maximum (h)	Normalizace (d)	Násobek horní ref.meze v době maxima
LD (1956)	6-12	24-60	7-15	do 8
izoLD (1963)	6-12	30-72	10-20	

# Zvýšení specificity: izoenzymy LD

Aktivní enzym je tetramér - skládá se ze 4 podjednotek: M( muscle/sval) a H (heart/srdce)

Kombinací vzniká 5 izoenzymů : LD1-5 H4



# Izoenzymy LD (elektroforéza)

HYDRAGEL ISO CK/LD 15/30

sebia

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



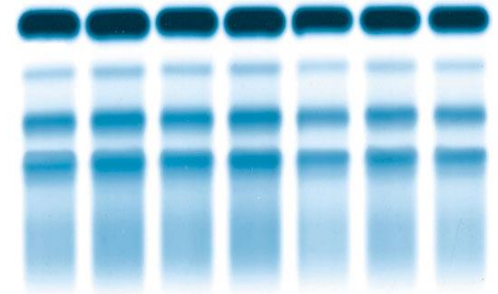
Barvení elektroforeogramu

**L-laktát + NAD<sup>+</sup>** → pyruvát + NADH + H<sup>+</sup>

NADH + H<sup>+</sup> + **tetrazoliová sůl** → NAD<sup>+</sup> + formazan

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

HYDRAGEL 7 PROTEIN(E)



1 2 3 4 5 6 7

sebia

# Kreatinkináza (CK)



Je obsažena v cytoplasmě a mitochondriích buněk kosterního svalstva, srdce, mozku a hladké svaloviny (Poznámka: erytrocyty neobsahují CK)

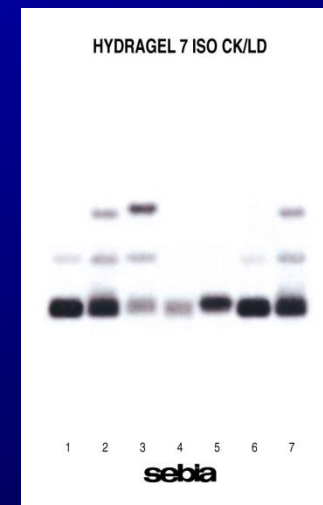
Analyt	Počátek vzestupu (h)	Maximum (h)	Normalizace (d)	Násobek horní ref.meze v době maxima
CK (1960)	3-6	16-36	3-5	do 25

Klinický význam: onemocnění kosterního svalstva, srdečního svalu, centrální nervové soustavy

# Zvýšení specifiity: izoenzymy CK

CK je dimer, skládá se ze 2 podjednotek: M ( muscle) a B (brain). Kombinací vznikají 3 izoenzymy: CK-MM, **CK-MB**, CK-BB

v myokardu: 80% CK-MM a 20% CK-MB  
v kosterním svalstvu: 98% CK-MM a 2% CK-MB(!)

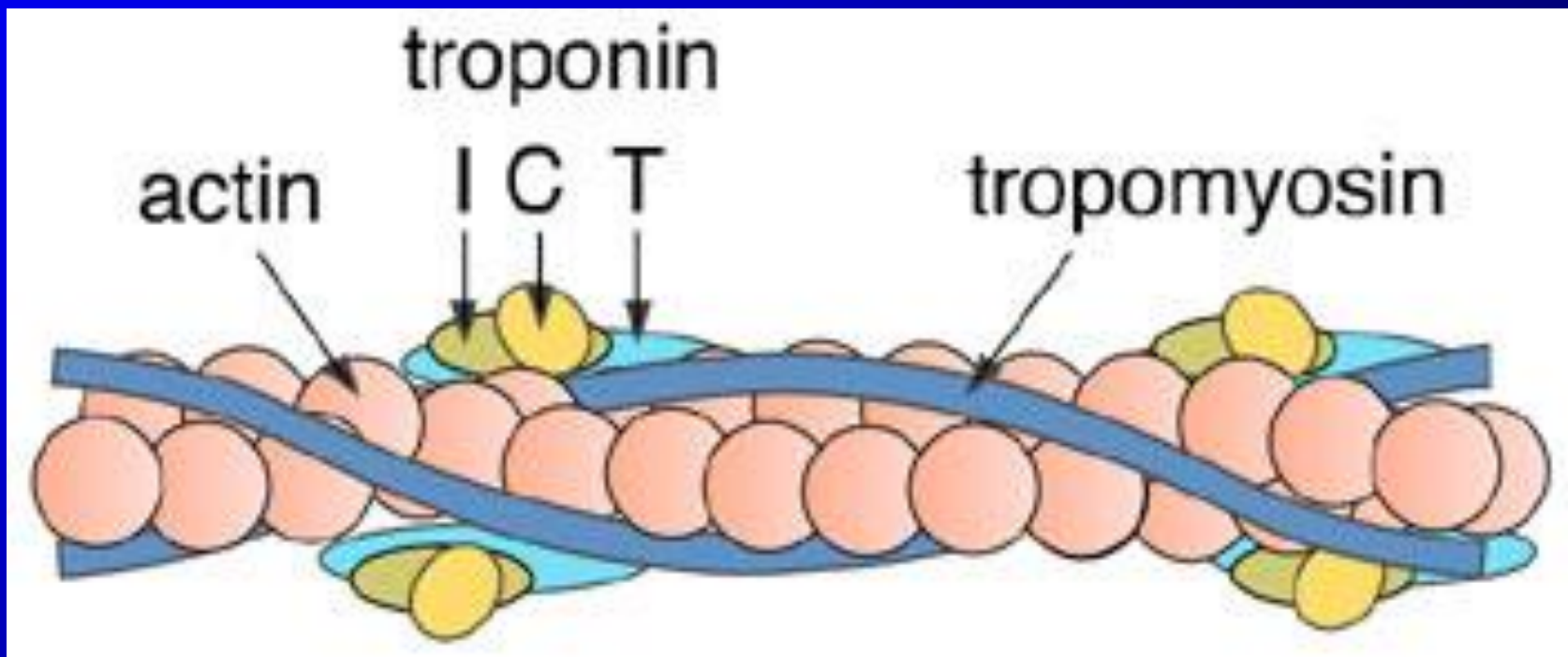


# Současnost

- ✓ Srdeční troponiny (cTnI a cTnT)
- ✓ Natriuretický peptid typu B (BNP) nebo N-terminální proBNP (NT-proBNP)

# Troponiny

Bílkoviny, které jsou ve formě tzv. **troponinového komplexu** spolu s aktinem a tropomyosinem součástí tenkých svalových vláken, hrají ústřední roli při regulaci svalové kontrakce



# Troponiny

- ✓ **Komplex je přítomen pouze v kosterním a srdečním svalu**

**Primární struktura troponinu z kosterního svalu a myokardu je různá,**  
je splněn požadavek na kardi specifickou metodu

- ✓ **Srdeční troponiny cTnI a cTnT**  
(c=cardiac)

# Rozdělení troponinů

- **TnT**

váže troponinový komplex k **tropomyosinu**,

- **TnI**

moderátor **aktinmyosinové** ATPázy

- **TnC**

vazebný protein pro **vápníkový** ion

# Metody stanovení

1. **Referenční metoda:** není k dispozici  
CRM: NIST-CRM 2921 (cTnI)
2. **Rutinní metody: imunoanalytické**  
nejčastěji s luminometrickou detekcí  
(LIA, ILMA, CMIA, ECLIA)



# 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

# Stanoviska ESC a ACC

ESC (Evropská kardiologická společnost),

ACC (Americká společnost kardiologů)

- ✓ **Diagnostický limit je 99.percentil referenčního limitu (zdravé populace)**
- ✓ **Preciznost měření je  $CV < 10\%$**
- ✓ **Jednotkou měření je ng/l**
- ✓ **V úvahu brát i neischemické zvýšení cTn**
- ✓ **Používání myoglobinu a CKMB neopodstatněné**
- ✓ **Význam POCT je silně omezený**

Klin. Biochem. Metab.,21(42),2013,4, 190-196

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

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

# Srdeční troponiny a realita

**Nesrovnatelnost výsledků** a velká závislost na použité metodě

## Příčiny nesrovnatelnosti výsledků

- Nedostatečná definice analytu
- Heterogenní směs
- Rozdílné protilátky
- Citlivost metod stanovení

(výrobci diagnostik používají různé dvojice/trojice záchytných protilátek)

# Doporučené jednotky

Současný stav:  $\mu\text{g/l}$

Doporučení (2014):  $\text{ng/l}$

celá čísla

bez desetinné čárky

Př.:  $0,056 \mu\text{g/l} = 56 \text{ng/l}$   
 $1,59 \mu\text{g/l} = 1590 \text{ng/l}$

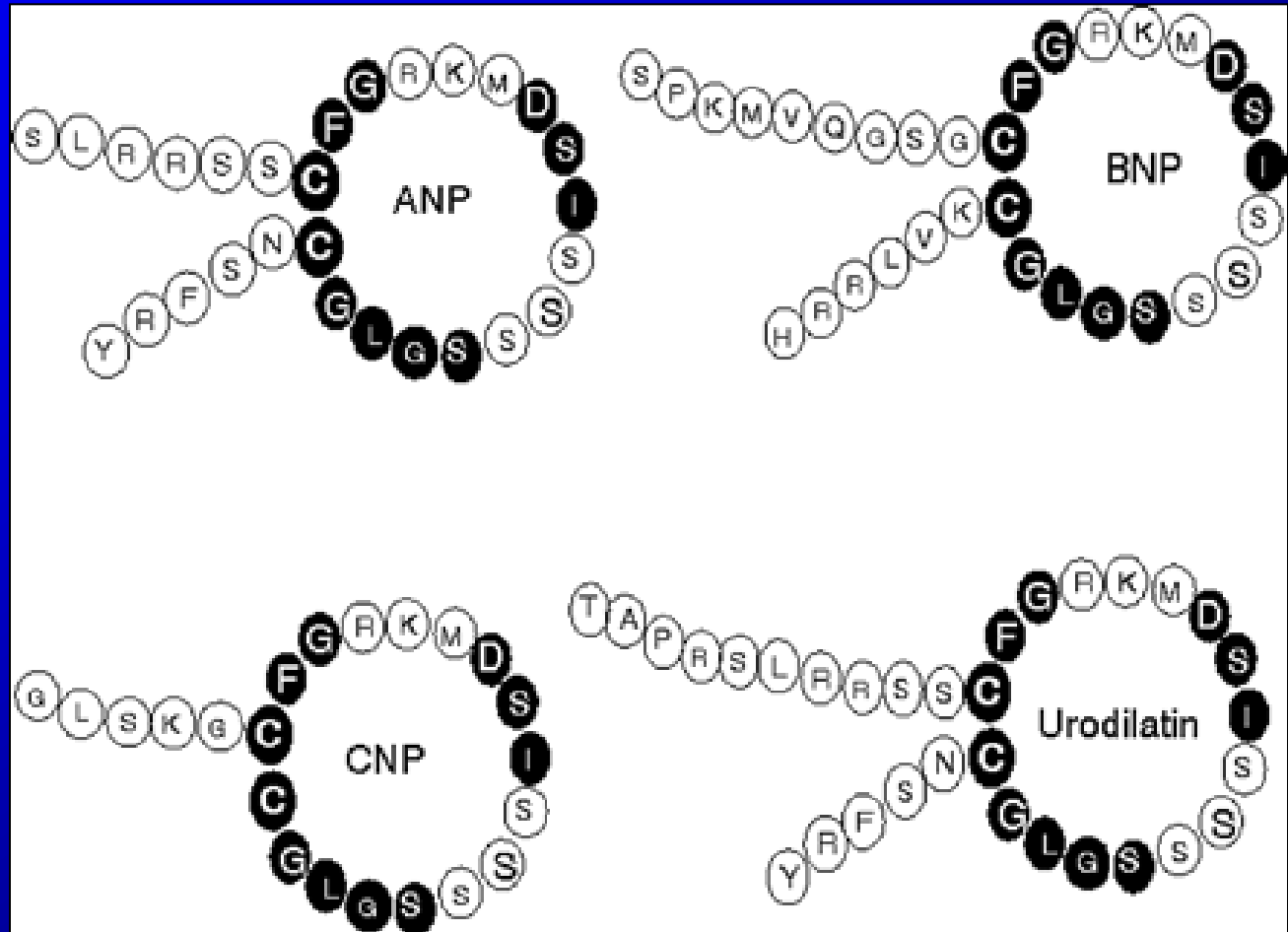
Barth J.H. et al., Clin.Chim.Acta 2014

Kratochvíla J. Friedecký B., FONS, 1/2014

# Natriuretické peptidy

## Rozdělení:

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



# Místo vzniku a podnět k uvolňování NP

neaktivní prohormony



aktivní hormony + neaktivní fragmenty

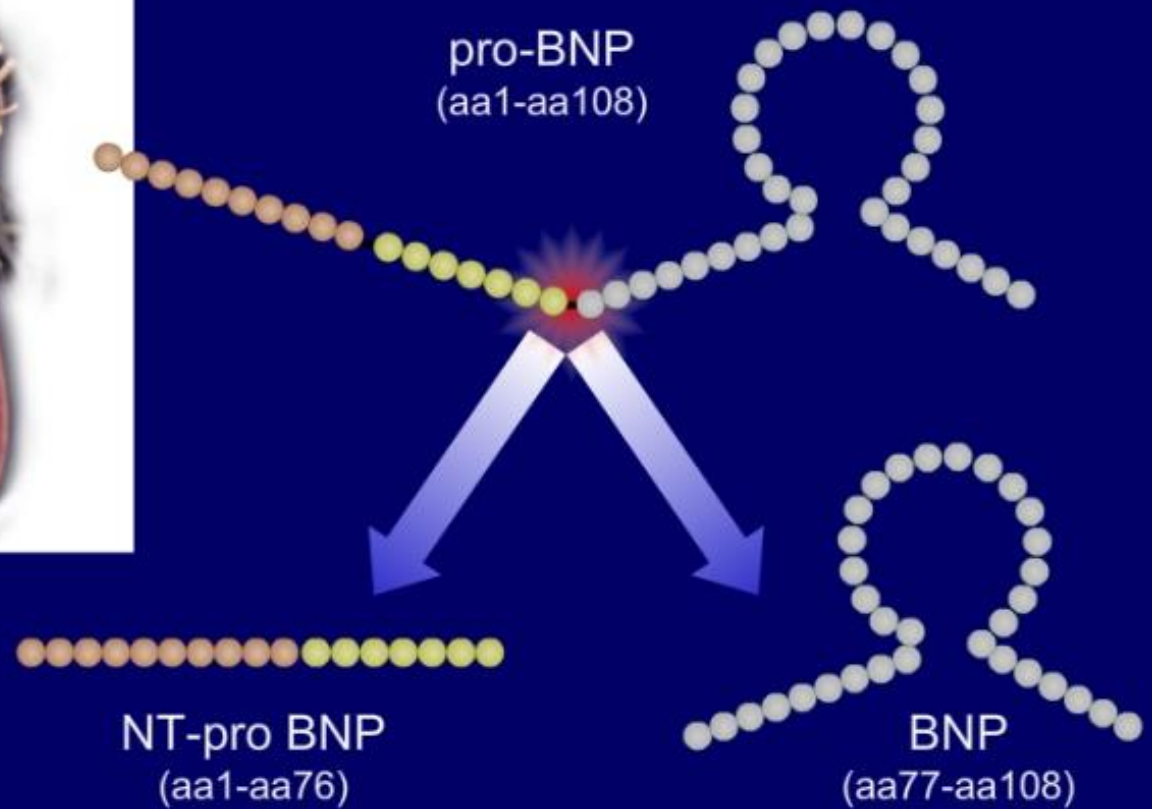
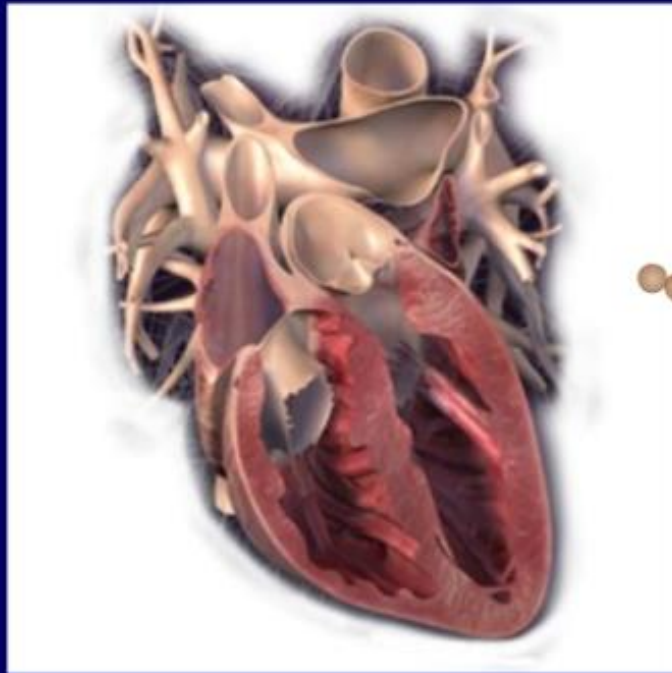
Peptid	Místo vzniku	Podnět k uvolnění
ANP	Srdeční síně, komory, ledviny	Dilatace síní
BNP	Srdeční komory, síně, mozek	Komorové přetížení
CNP	Endothel, hypofýza, ledviny	Endoteliální stres

ANP = Atriální natriuretický peptid

BNP = Natriuretický peptid typu B

CNP = Natriuretický peptid typu C

# Syntéza a sekrece BNP





# Funkce NP

## Reakce na objemové přetížení srdce s cílem:

- ✓ **Udržet krevní tlak**
- ✓ **Zabránit přetížení kardiovaskulárního systému**
- ✓ **Zajistit správné prokrvení orgánů**
- ✓ **Inhibice zpětného transportu  $\text{Na}^+$  (podpora diurézy a natriurézy, inhibice účinku systému renin-angiotenzin-aldosteron)**

# Indikace ke stanovení BNP

- ✓ **Diagnóza** srdečního selhání (objemového přetížení srdce)  
*Korelace s tíží srdečního selhání*
- ✓ **Prognóza** srdečního selhání
- ✓ Prognóza koronárního onemocnění srdce (akutního koronárního syndromu)

# Poznámky k využití BNP

- ✓ Vysoké koncentrace  
= špatná prognóza
- ✓ U léčených nemocných normální koncentrace nevylučují SS
- ✓ Neúspěch snížit hladiny při hospitalizaci znamená špatnou prognózu
- ✓ Stanovení při příjmu, za 24h a před propuštěním
- ✓ Vztah k renálním funkcím není jasný

# 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

BNP: plast

# Rozhodovací limity pro dg. SS

?

	AKS		CHSS	
	BNP (ng/l)	NT-proBNP (ng/l)	BNP (ng/l)	NT-proBNP (ng/l)
ESC	>100	>300	>35	>125
ČKS	<b>&gt;400</b>	<b>&gt;2 000</b>	<b>&gt;100</b>	<b>&gt;400</b>
Ref.1	>400	>1 600	>100	>300

# Dnes jsou do skupiny kardiomarkerů přiřazeny i další markery

- Rizikové faktory ICHS
- Zánětlivého procesu
- Nestability atherosklerotického plátu
- Hemokoagulační aktivity

Mají: preventivní význam  
prognostický význam  
předpovídají úspěšnost léčby  
diagnostický význam  
přinášejí další informace

CRP (*ukazatel reakce akutní fáze*)

SAA protein (sérový amyloid A)

MPO (myeloperoxidáza)

Lp-PLA2 (fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteinem)

IL-6

TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor alfa)

S-Cholin

MMP-9 (matrix metalloproteináza)

ICAM (intracelular adhesin molecule-1)

VCAM (vascular adhesin molecule)

*(ukazatelé nestability cévního plaku)*