

Kardiální markery

Markery kardiovaskulárního onemocnění

Myokard (srdeční sval)

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

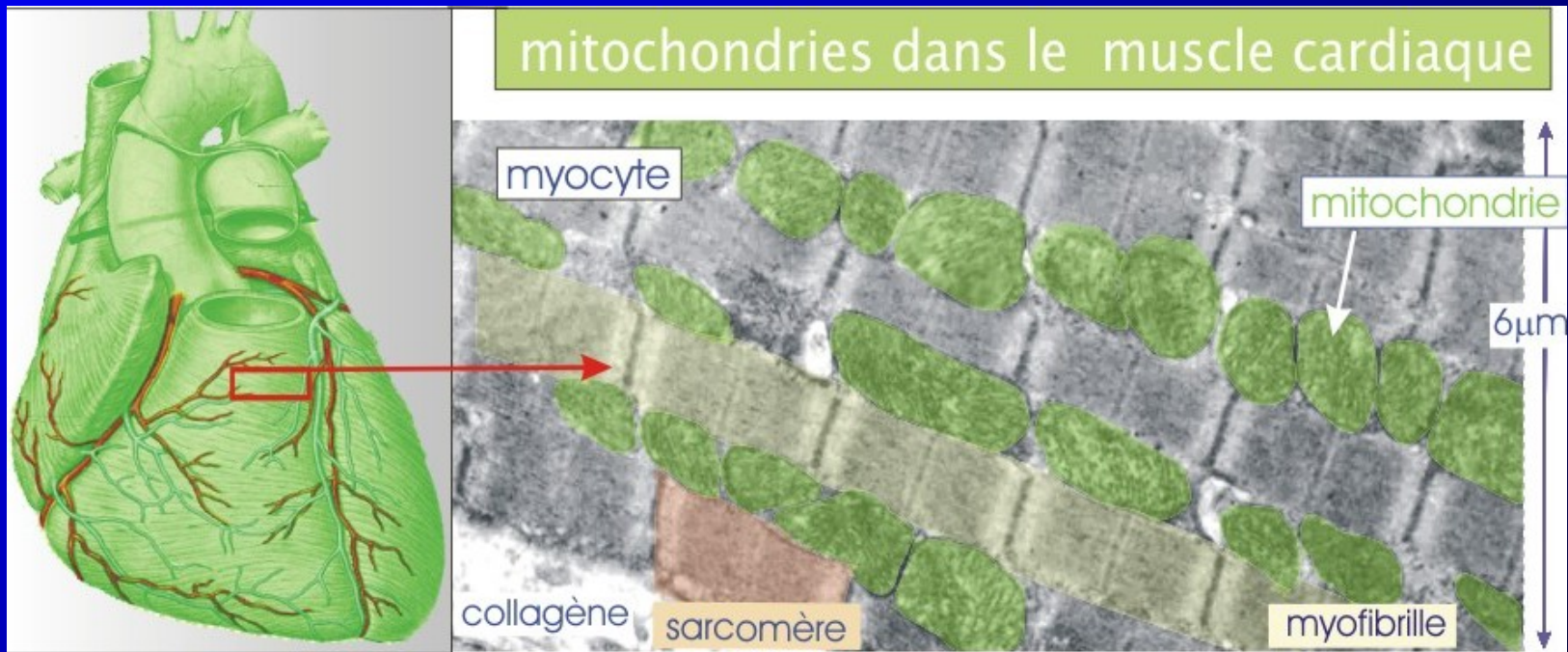
Srdce nás většinou nebolí, možná právě proto jsou srdeční choroby tak nebezpečné



Aerobní metabolismus

(35% objemu svalu zaujímají mitochondrie)

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



Co se může zvrtnout?

- Ischémie

- akutní

- Akutní infarkt myokardu
 - Nestabilní angina pectoris
 - náhlá koronární smrt

(Nestabilní koronární aterosklerotární pláty -> prasklina -> trombus)

- chronická

- Stabilní angina pectoris, koronární syndrom X, tichá ischémie myokardu, arytmie, nedostatečná funkce srdce

Nejčastější příčiny

- Koronární ateroskleróza

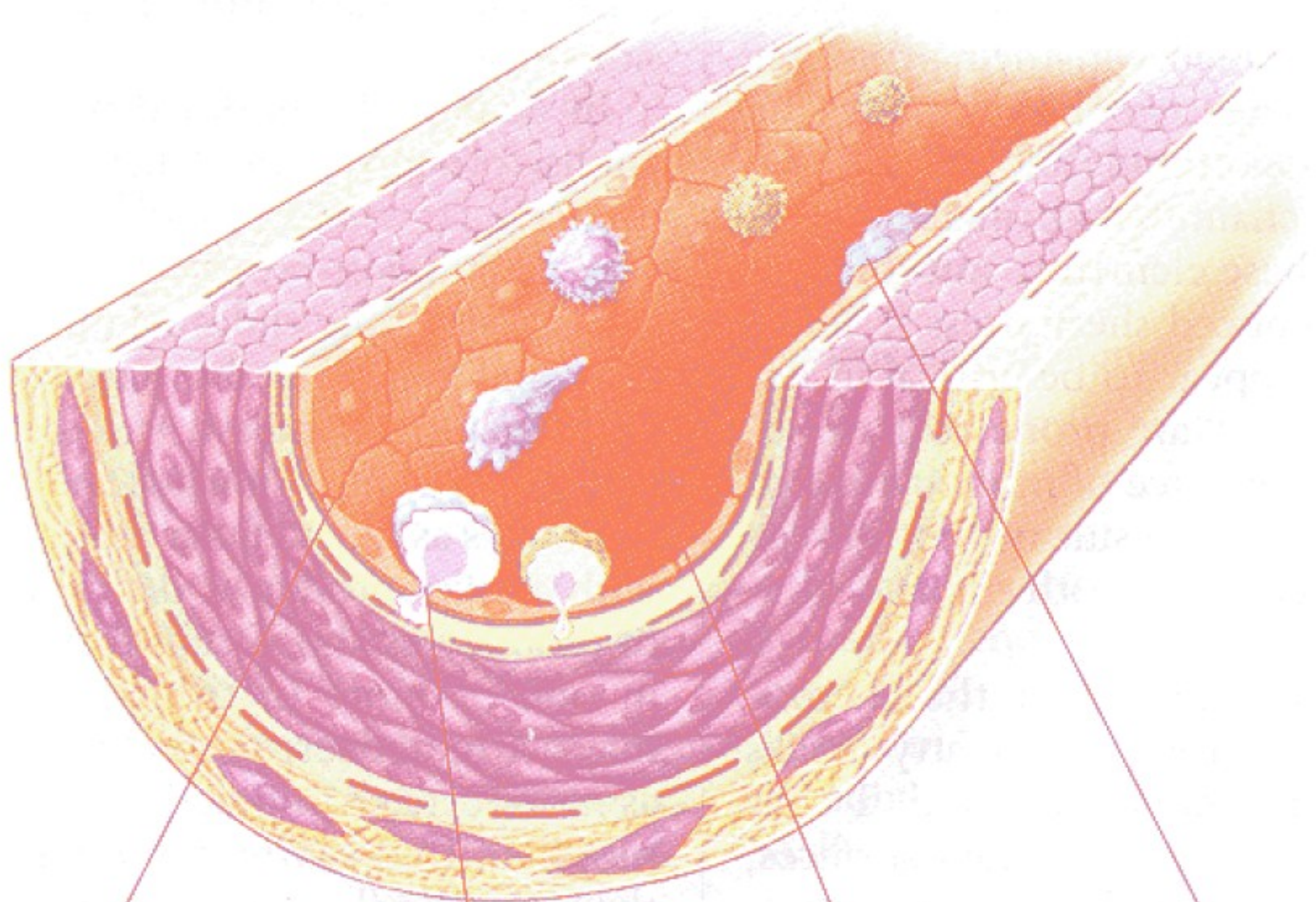
Dlouhodobý proces poškození arteriálních stěn adsorbací tukových částic

Tvorba aterosklerotických plátů – vede ke snížení průtoku nebo uzavření artérií

->Což vede k ischemii

-> poškození tkání se sníženým průtokem krve

-> poškozená tkáň podléhá nekróze

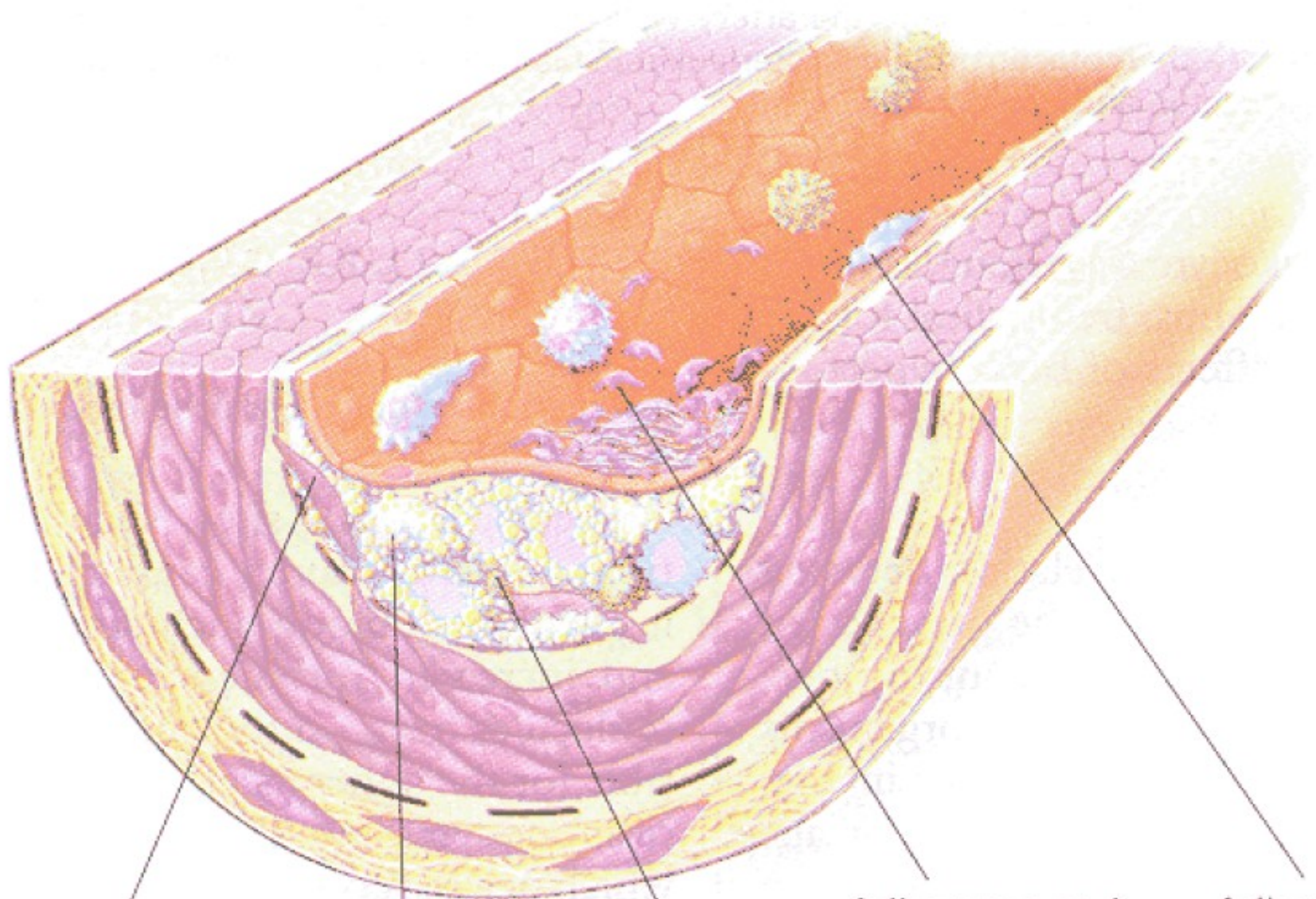


Endothelial permeability

Leukocyte migration

Endothelial adhesion

Leukocyte adhesion



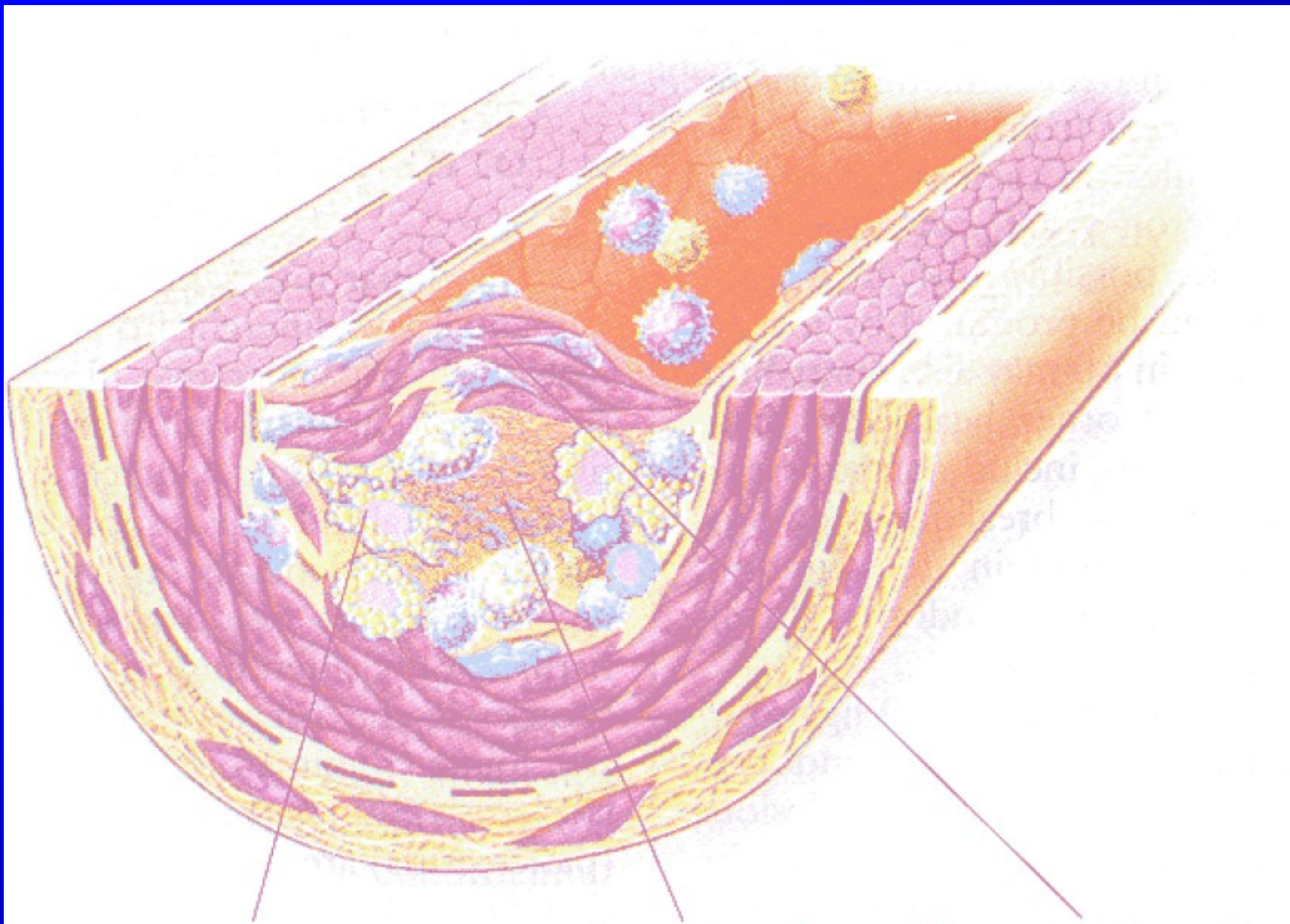
Smooth-muscle
migration

Foam-cell
formation

T-cell
activation

Adherence and
aggregation of
platelets

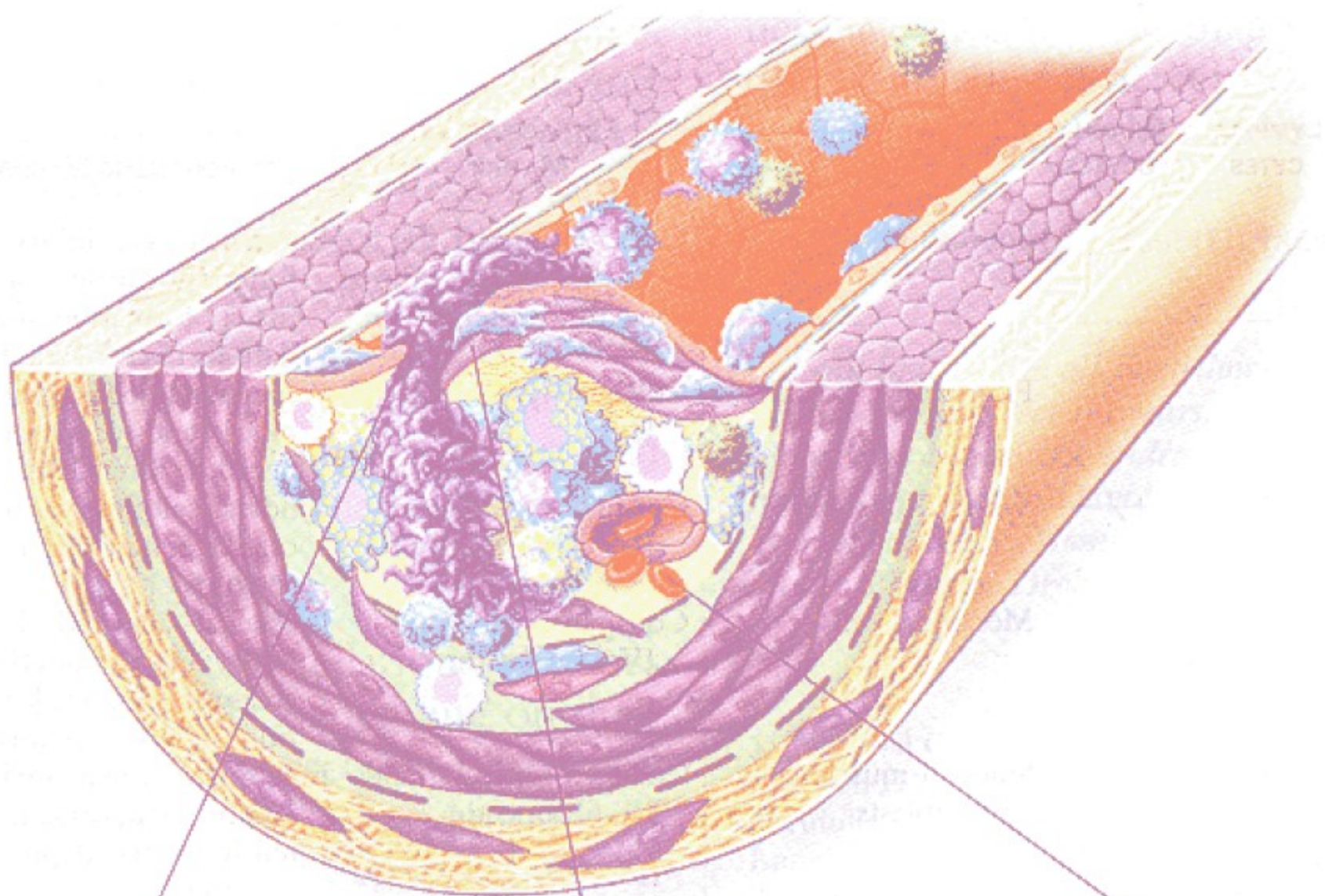
Adherence
and entry
of leukocytes



Macrophage accumulation

Formation of
necrotic core

Fibrous-cap formation



Plaque rupture

Thinning of fibrous cap

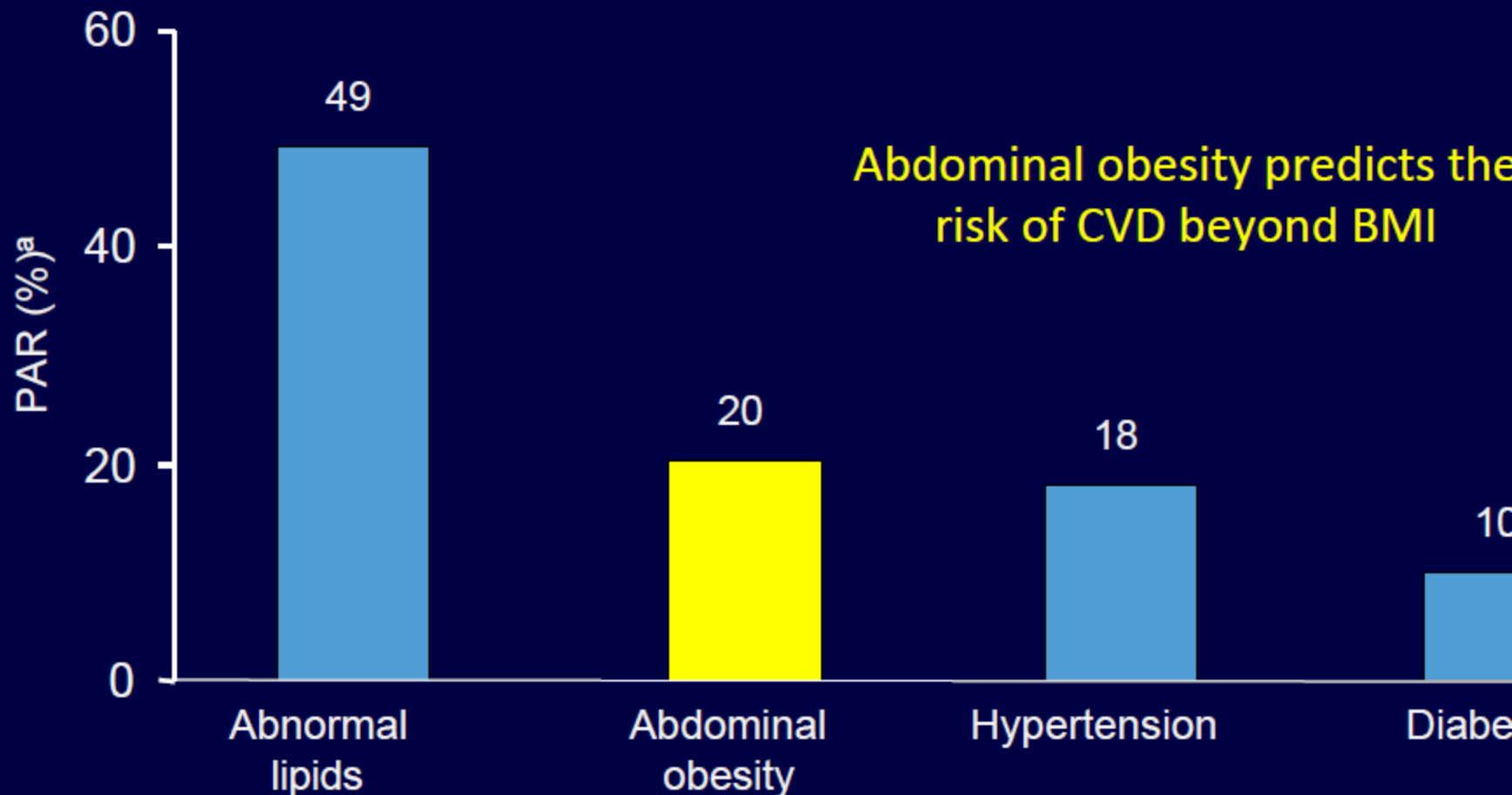
Hemorrhage from plaque microvessels

Jak snížit riziko

- Být stále mlád
 - Být ženou
 - Omezit kouření
 - Snížit množství přijaté soli v potravě
 - Cvičit
-
- Další faktory – hypertenze, cholesterol, obesita, diabetes, zvýš. srážlivost krve

Abdominal obesity: a major underlying cause of acute myocardial infarction

Cardiometabolic risk factors in the INTERHEART Study



Další příčiny ICHS

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

AKUTNÍ KORONÁRNÍ SYNDROM (AKS)

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

Zahrnuje (nerozlišuje):

NESTABILNÍ ANGINU PECTORIS (NAP), která se projevuje nejčastěji až při zvýšené námaze

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, náhlé zpotení, neklid, úzkost

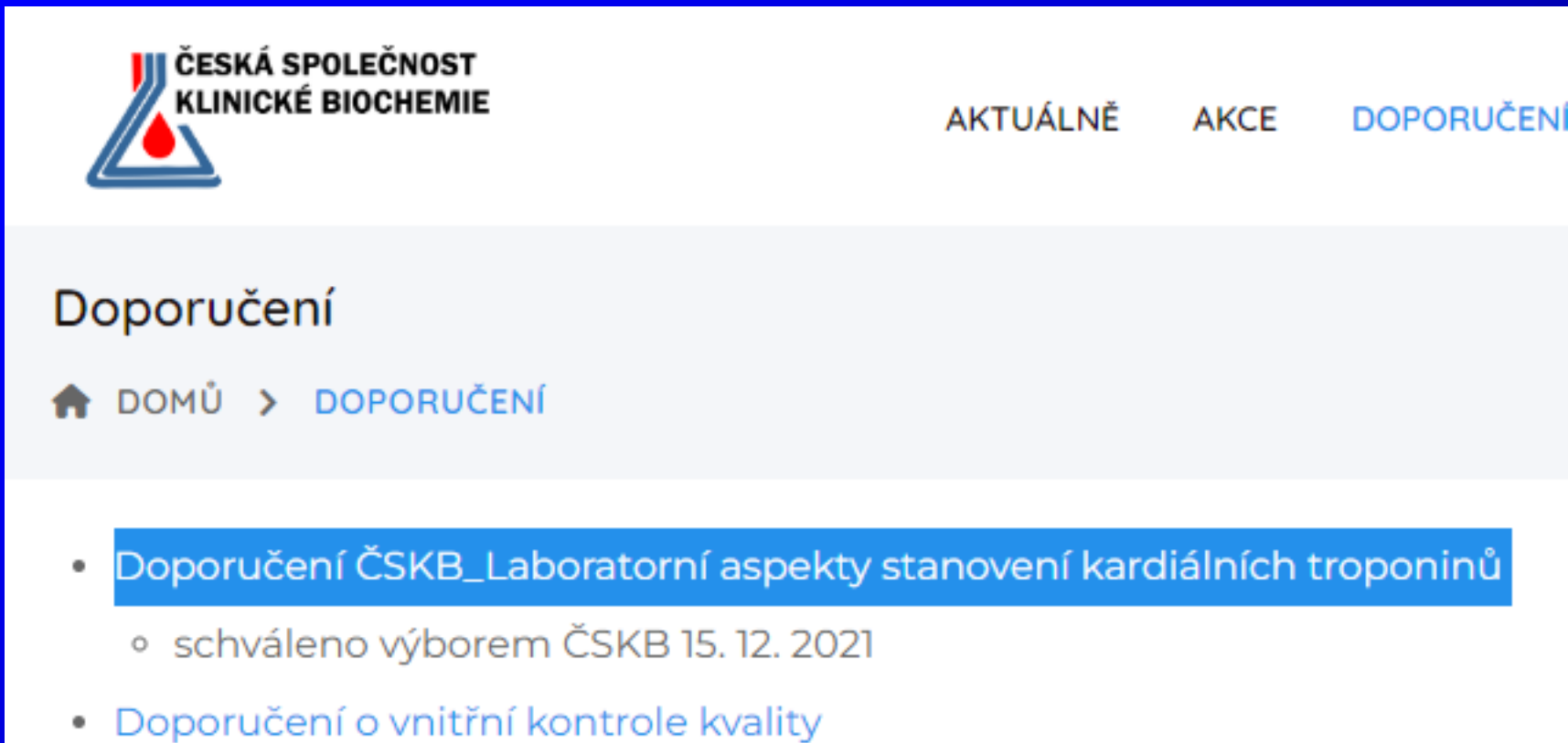
Poznámka: někdy chybí varovná bolest, projeví se pouze celkové příznaky (němý infarkt)

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)

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

Doporučení ČSKB



ČESKÁ SPOLEČNOST
KLINICKÉ BIOCHEMIE

AKTUÁLNĚ AKCE DOPORUČENÍ

Doporučení

🏠 DOMŮ > DOPORUČENÍ

- **Doporučení ČSKB_Laboratorní aspekty stanovení kardiálních troponinů**
 - schváleno výborem ČSKB 15. 12. 2021
- [Doporučení o vnitřní kontrole kvality](#)

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

Použití kardiálních troponinů při podezření na AKS (2015)

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?,...

Doporučení ČSKB (2015)

- CK, CK-MB, CK-MB mass nejsou doporučené pro diagnostiku AKS
- Vyšetření troponinů v čase 3-6 h od AKS (99.percentil)

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)

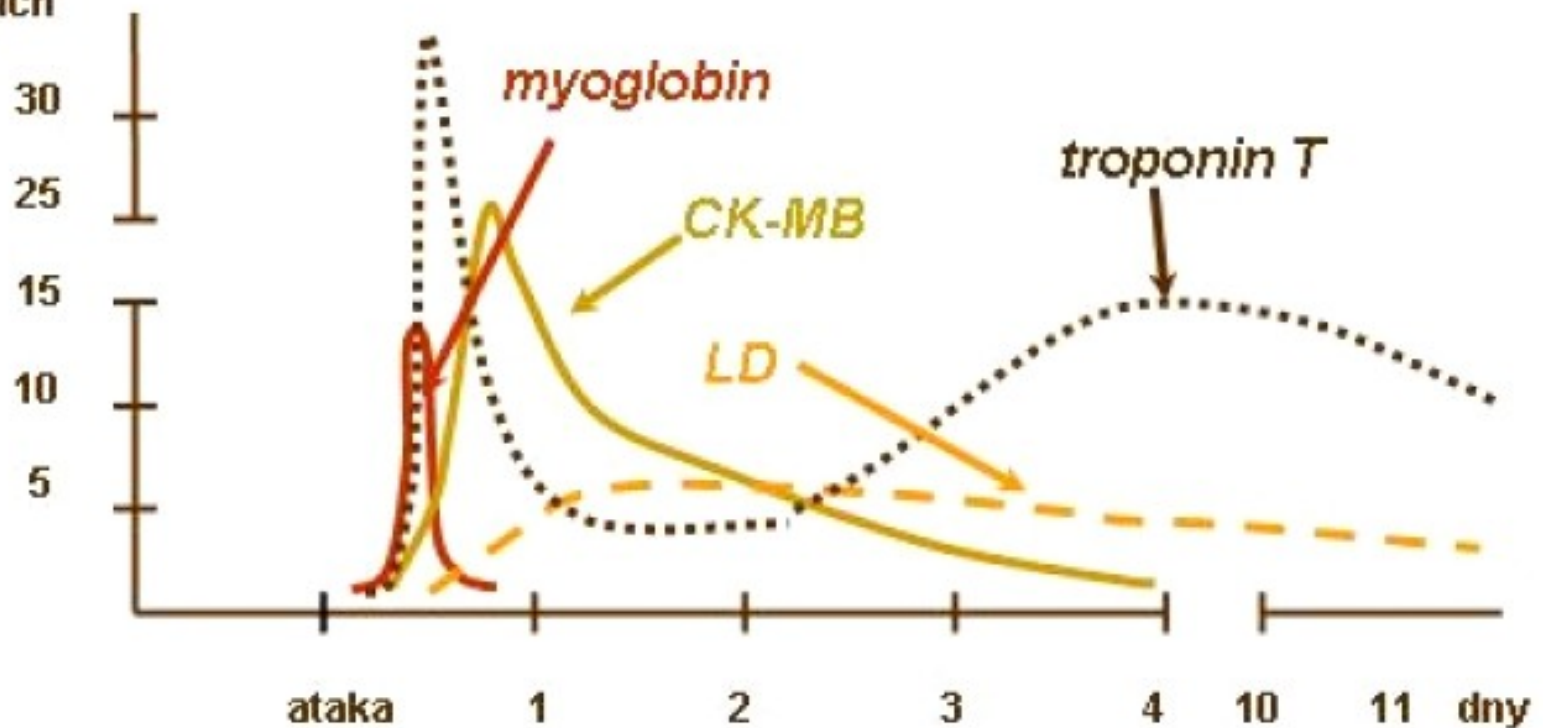
Historie: Enzymy a izoenzymy

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
- Nejsou pro myokard specifické

Kardiomarkery a AIM

násobek
normálních
hodnot



Koncentrace kardiomarkerů v plazmě

Izoenzymy LD

HYDRAGEL ISO CK/LD 15/30

sebia

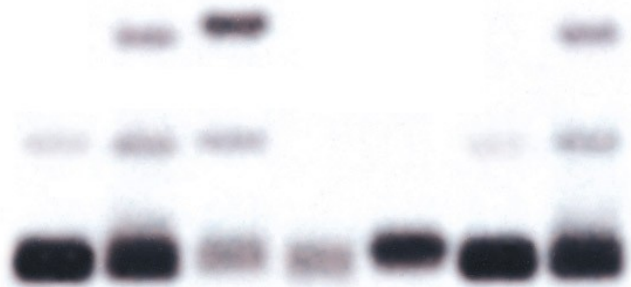
16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30



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

Zvýšené hodnoty:

- onemocnění kosterního svalstva
- onemocnění srdečního svalu

AIM: zvýšení po 4-8h; maximum 16-36h; návrat 2-3d

Význam:

- náhradní alternativa; není k dispozici cTn (?)
- doporučuje se k detekci reinfarktu při $>$ cTn

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 kardioc specifickou metodu

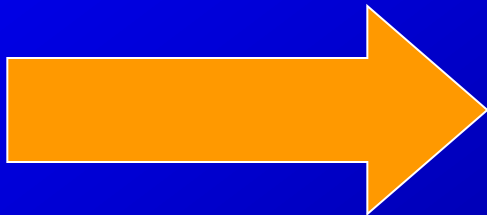
srdeční troponiny:

cTnI a cTnT

c=cardiac

Různé molekulární formy cTn a problém výběru vhodných epitopů

- Volné formy (3-8%) – komplexy (bi- a ternární)
- oxidované, redukované a fosforylované formy
- fragmenty, konformační změny

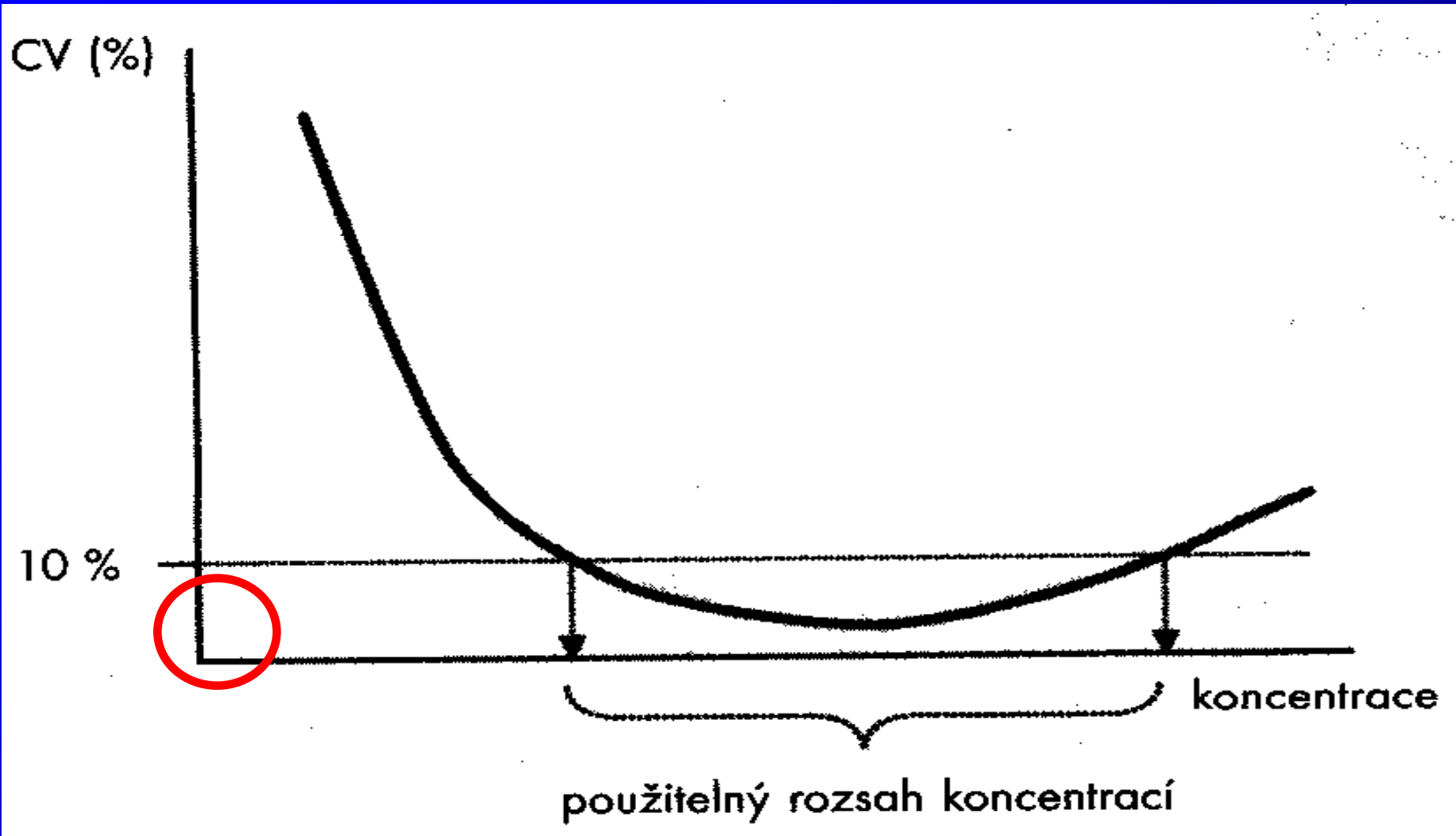


změny v imunoreaktivitě

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

(výrobci diagnostik používají různé dvojice/trojice záchytných protilátek)

Doporučené odběry krve pro troponiny (staré)

- 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)

Doporučené odběry krve pro troponiny (high sensitive)

- Při přijetí
- Za 1-2 h
- Δ hodnota (abs)

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

Metody stanovení

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

Hypersenzitivní troponiny

- Doporučení ČSKB z roku 2015
- Meze pro dospělou populaci (M/Ž \geq 18let)
- LoD $\langle 0,1-3 \rangle$ ng/l

Věk (rozmezí)	35 až 44 let	45 až 54 let	55 až 64 let	65 až 74 let
99. percentil muži (ng/l)	20	20	37	47
99. percentil ženy (ng/l)	8	8	19	37

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)

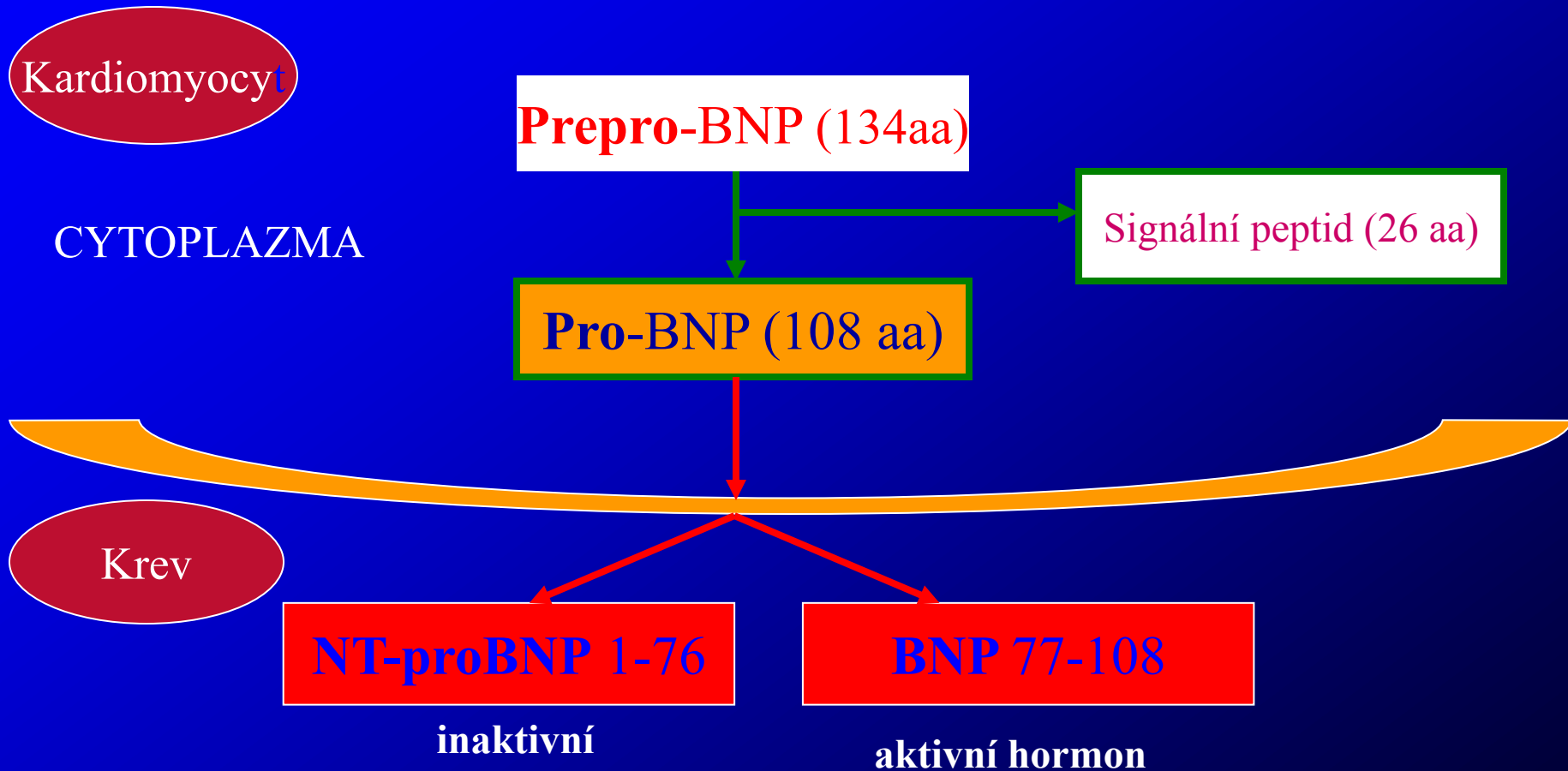
Místa vzniku a příčiny

- 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

Syntéza a sekrece BNP



Klinický význam

- Stanovení/vyloučení diagnózy srdečního selhání (ASS)
- 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 SS

Metody stanovení

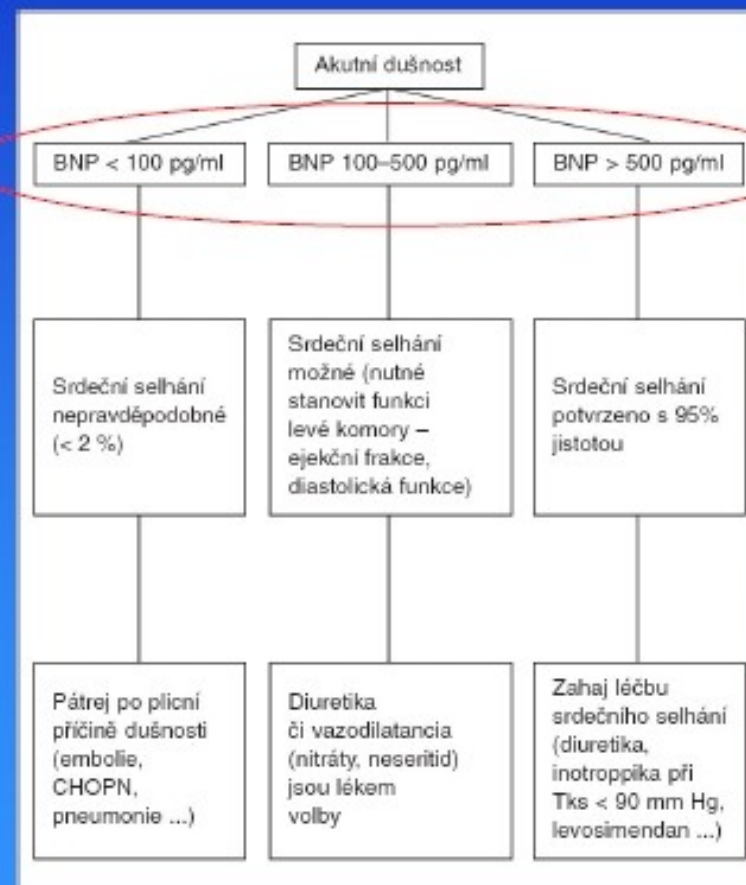
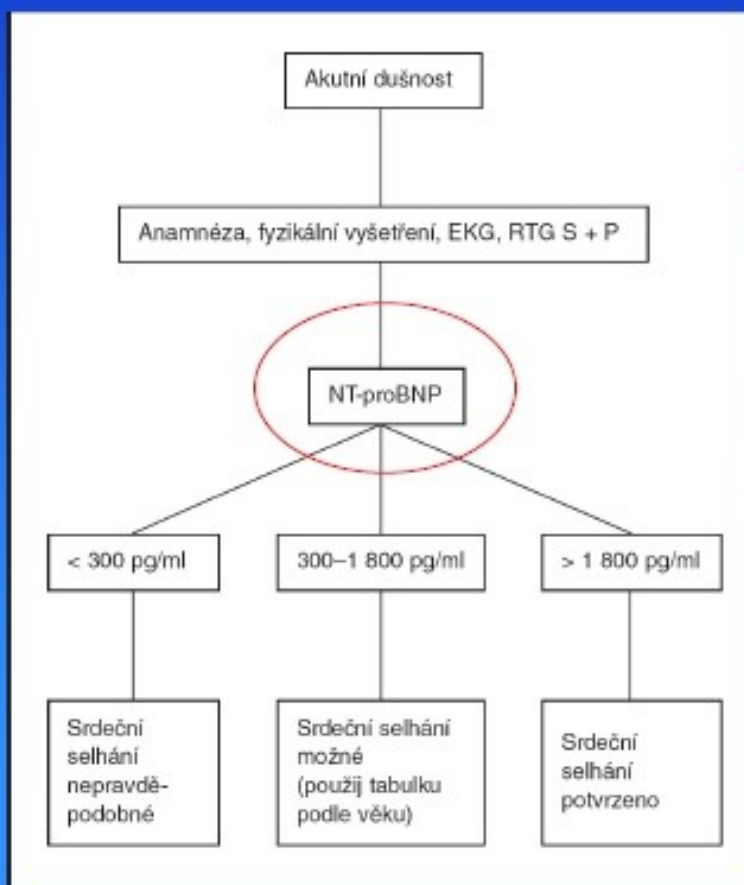
1. **Referenční metoda** – není k dispozici
CRM – není k dispozici
2. **Rutinní metody**
Imunoanalytické
 - luminometrická detekce (LIA, ILMA, CMIA, ECLIA)
 - fluorometrická detekce (MEIA, FPIA)

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



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 plnicích tlaků levé komory)
- Klidové **EKG**
- Selektivní **KORONAROGRAFIE**
- **RADIOLOGICKÉ** vyšetření (radionuklidová angiografie)

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

- **LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ** NP 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

C-reaktivní protein (CRP)

- **Protein akutní fáze zánětu** (marker zánětu)
(Cyklický pentamér $M_r=118$ kDa)
- Název: schopnost precipitovat C-polysacharid pneumokoků
- **Syntéza:** v játrech vyvolaná zánětlivými cytokiny, zejména IL-6, méně v endotelu a jiných buňkách
- **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

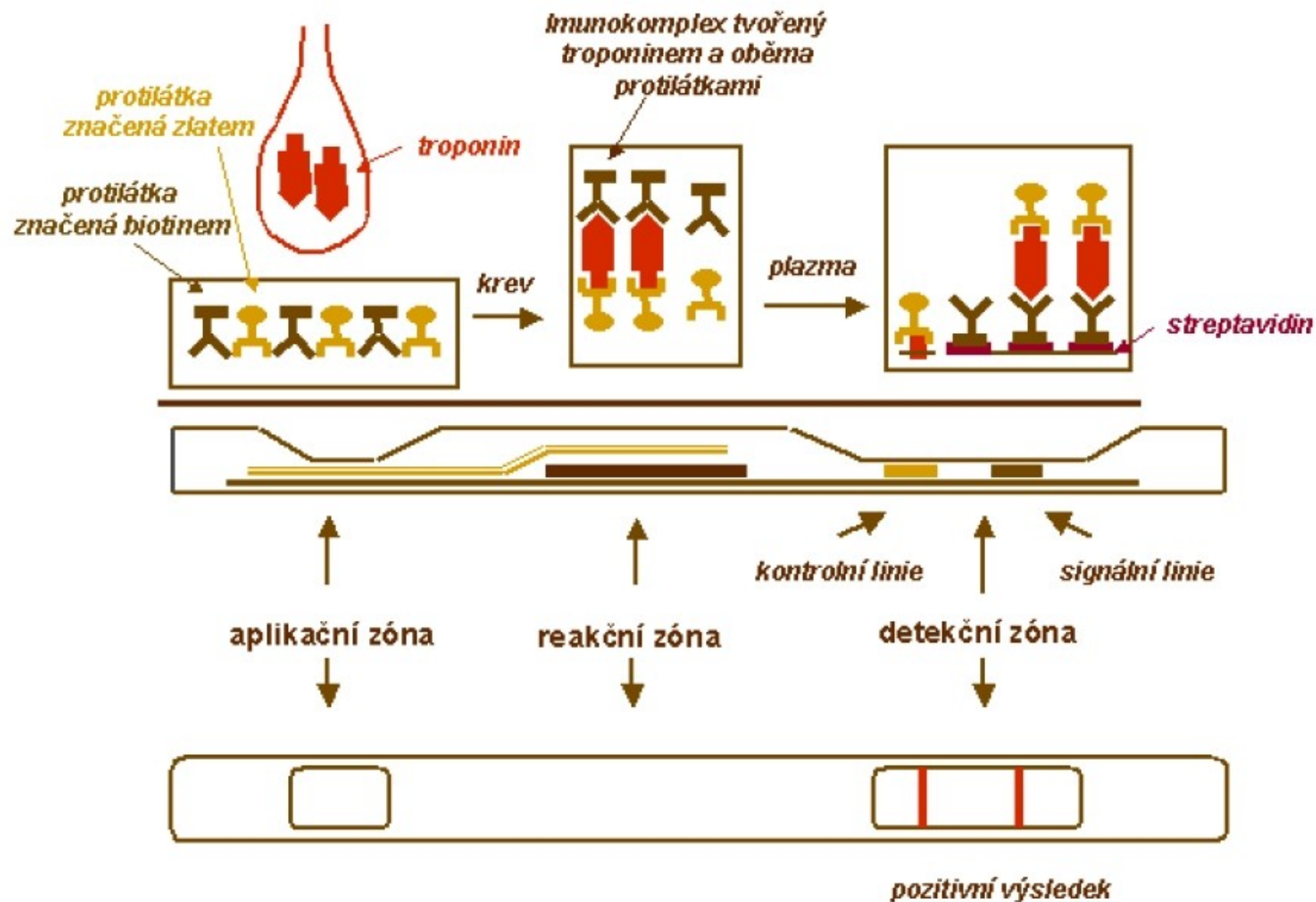
Zesílení imunoturbidimetrie pomocí částic

Zesílení imunonefelometrie pomocí částic

Chemiluminiscence

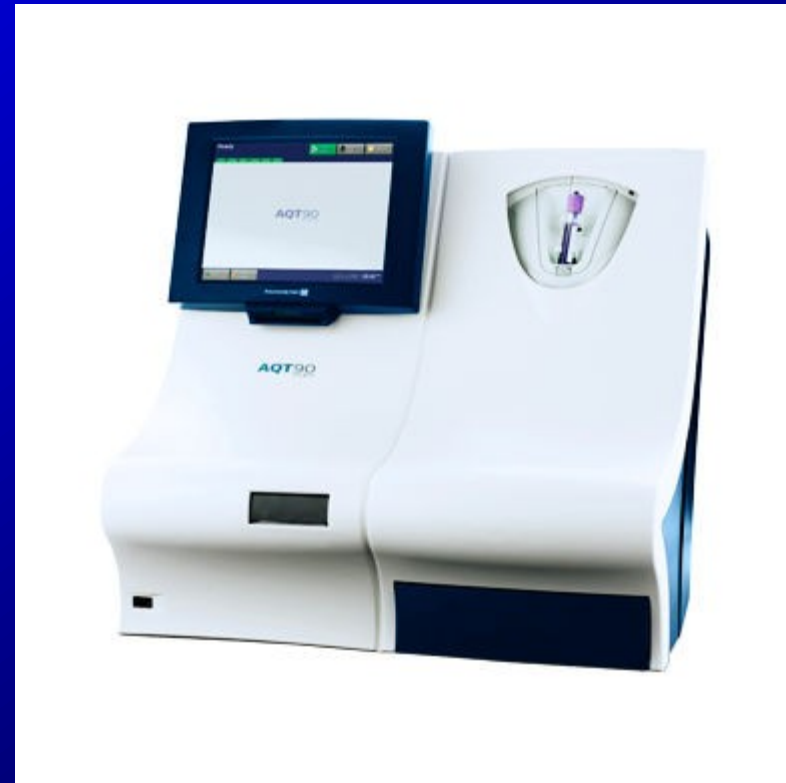
ELISA

cTnT „rychlý test“



POCT Kardiálních markerů

- Radiometer ATQ90 Flex
cTnI, cTnT, CKMB,
Myoglobin, NT-proBNP,
CRP



POCT Kardiálních markerů

- **Roche cobas h 232**

Troponin T, NT-proBNP, D-dimer,
CK-MB, Myoglobin



Děkuji za pozornost