

# **Kardiální markery**

Markery kardiovaskulárního onemocnění

# Myokard (srdeční sval)

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

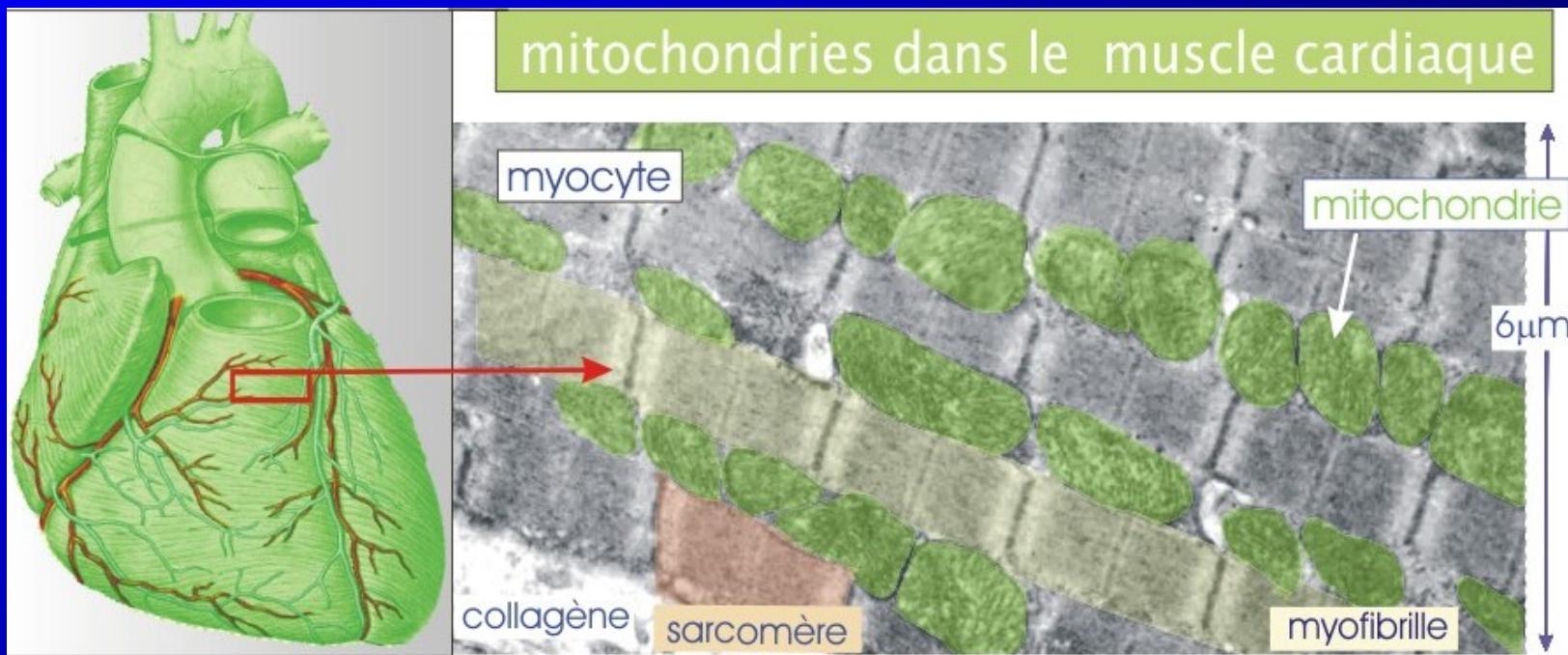
*Srdce nás většinou nebolí, možná právě proto jsou srdeční choroby tak nebezpečné*



# 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?

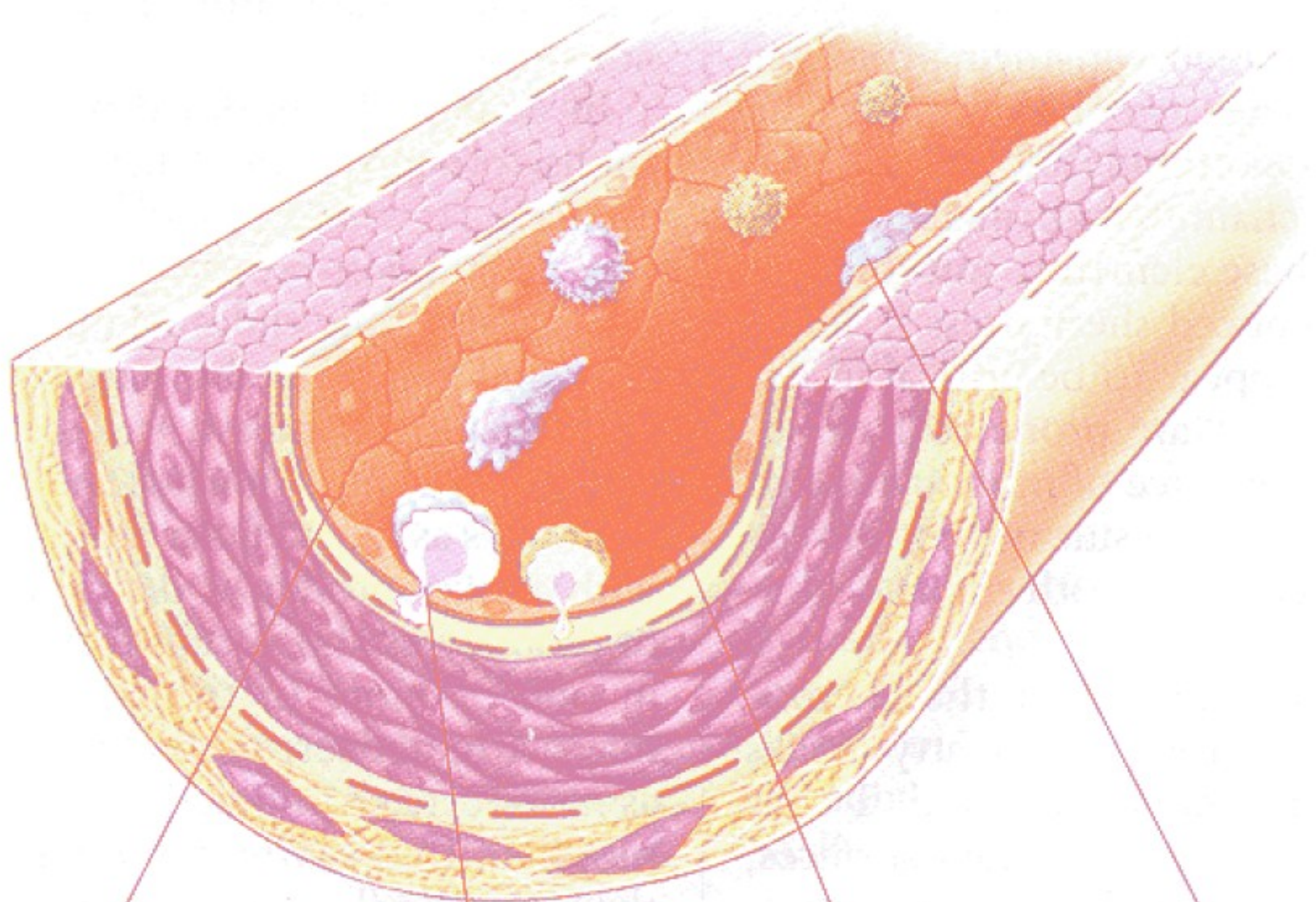
- Ischémie
  - akutní
    - Akutní infarkt myokardu
    - Nestabilní angina pectoris
    - Náhlá koronární smrt

(Nestabilní koronární aterosklerotární pláty -> prasklina -> trombus)
  - chronická
    - Stabilní angina pectoris, koronární syndrom X, tichá ischémie myokardu, arytmie,
- Nedostatečná funkce srdce
  - Akutní/chronická
  - Ischemická/kardiomyopatie

# Nejčastější příčiny

- Koronární ateroskleróza
  - Dlouhodobý proces poškození arteriálních stěn adsorbací tukových částic
  - Tvorba aterosklerotických plátů – vede ke snížení průtoku nebo uzavření artérií
  - Poškození aterosklerotických plátů vede ke vzniku trombu a uzavření cévy
- >Což vede k ischemii
  - > snížený výkon srdce (srdeční selhání)
  - > poškození tkání se sníženým průtokem krve
  - > poškozená tkáň podléhá nekróze



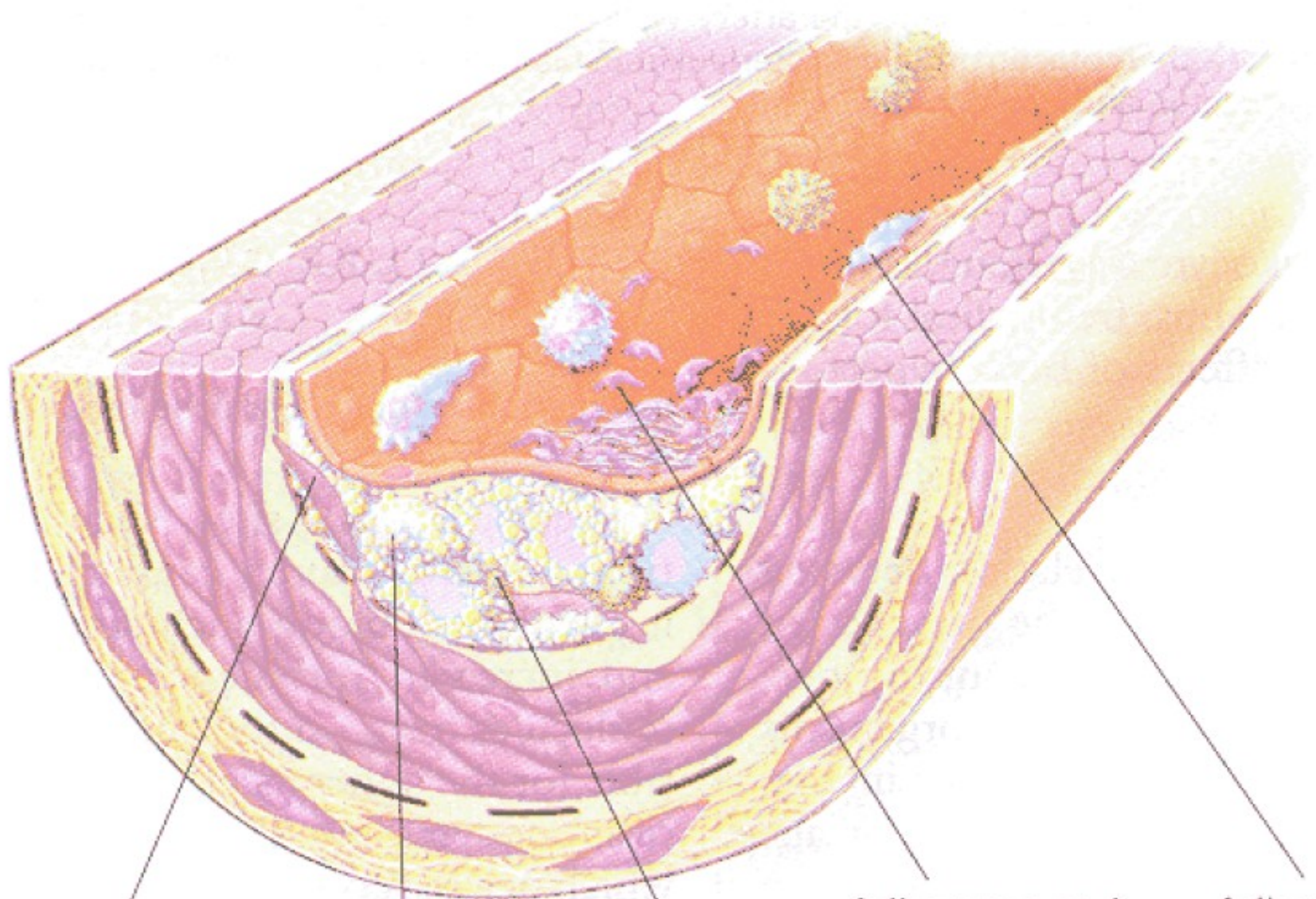


Endothelial permeability

Leukocyte migration

Endothelial adhesion

Leukocyte adhesion



Smooth-muscle  
migration

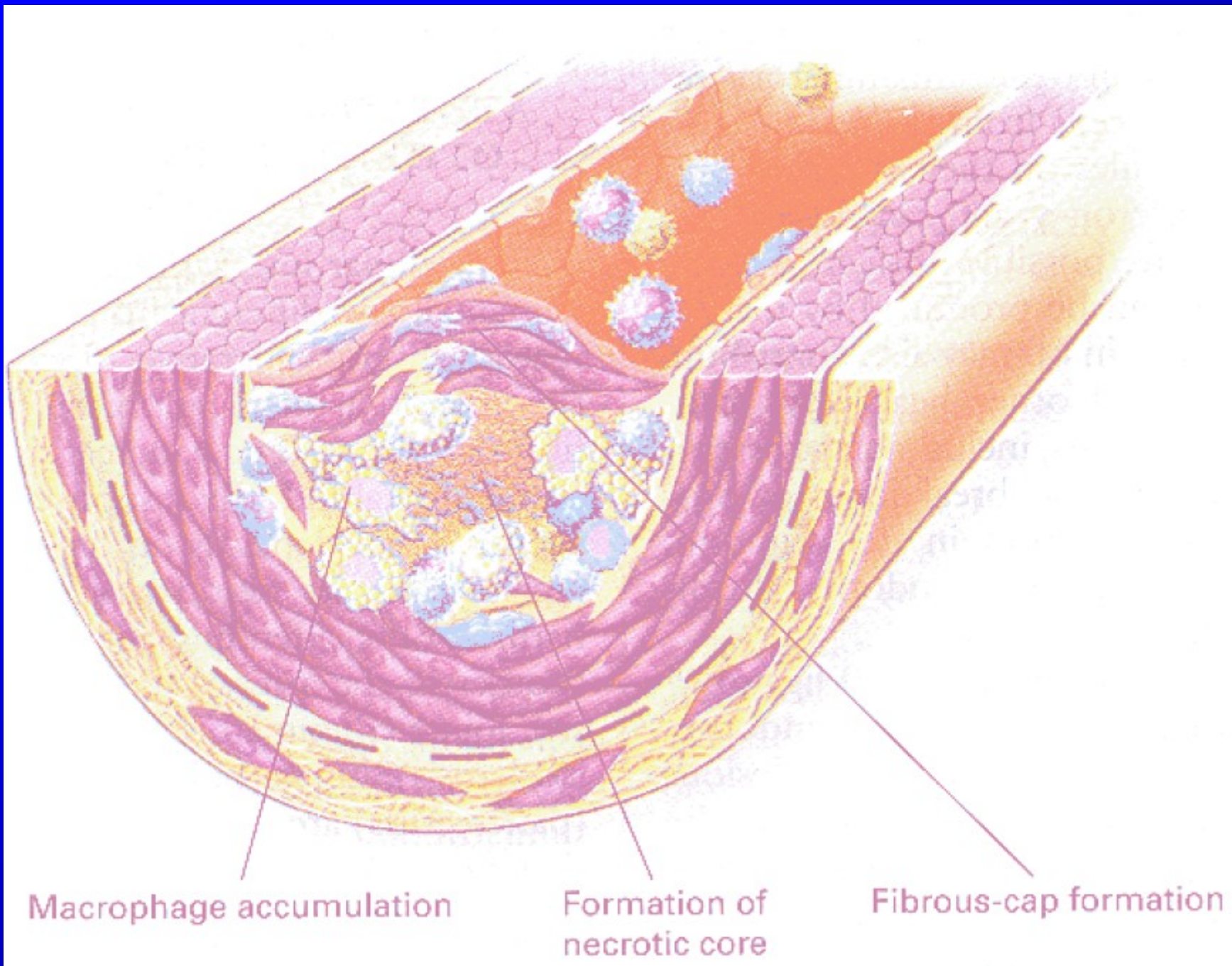
Foam-cell  
formation

T-cell  
activation

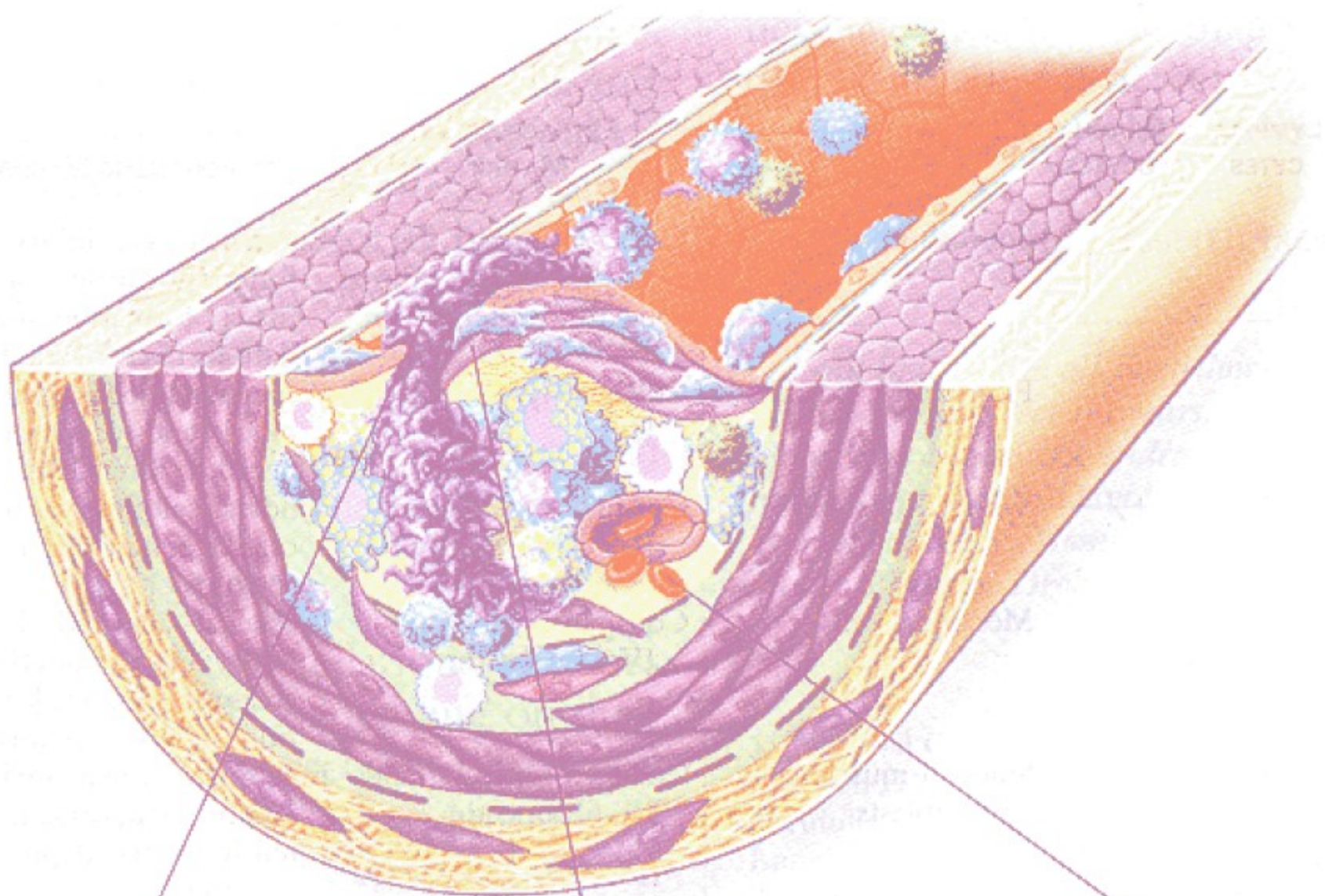
Adherence and  
aggregation of  
platelets

Adherence  
and entry  
of leukocytes









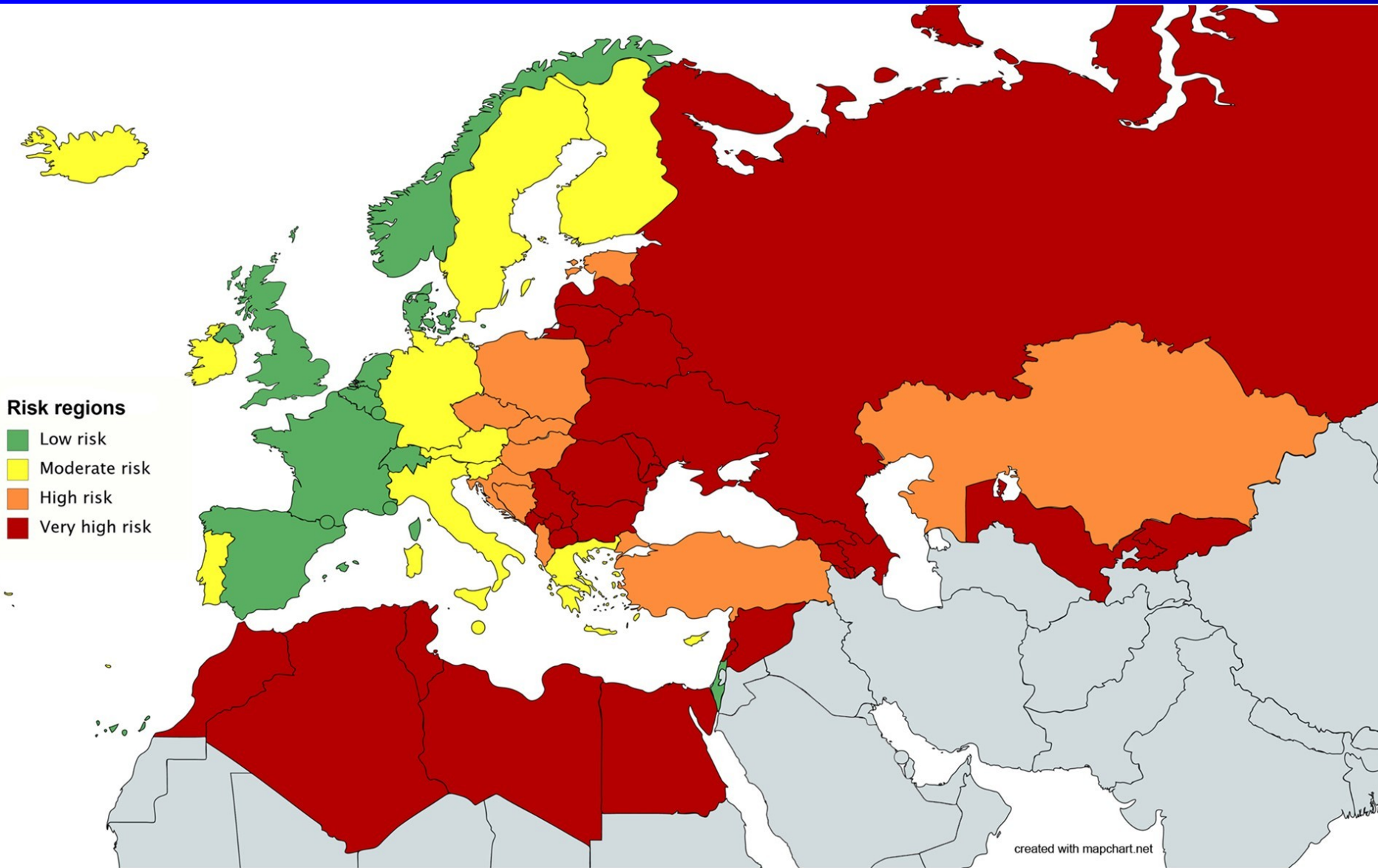
Plaque rupture

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
- Ale především – hypertenze, LDL-cholesterol, obesita, diabetes, zvýš. srážlivost krve

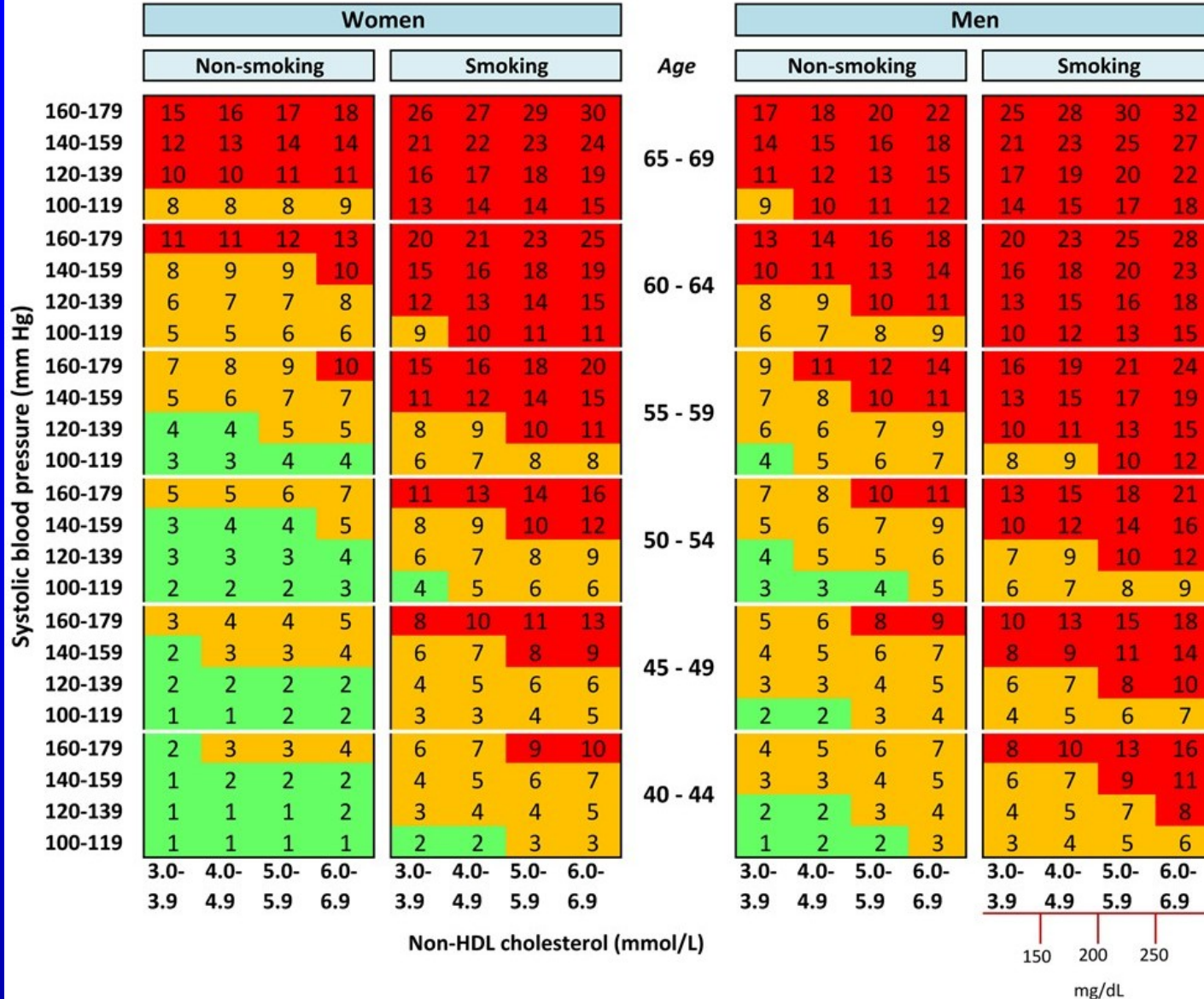




C

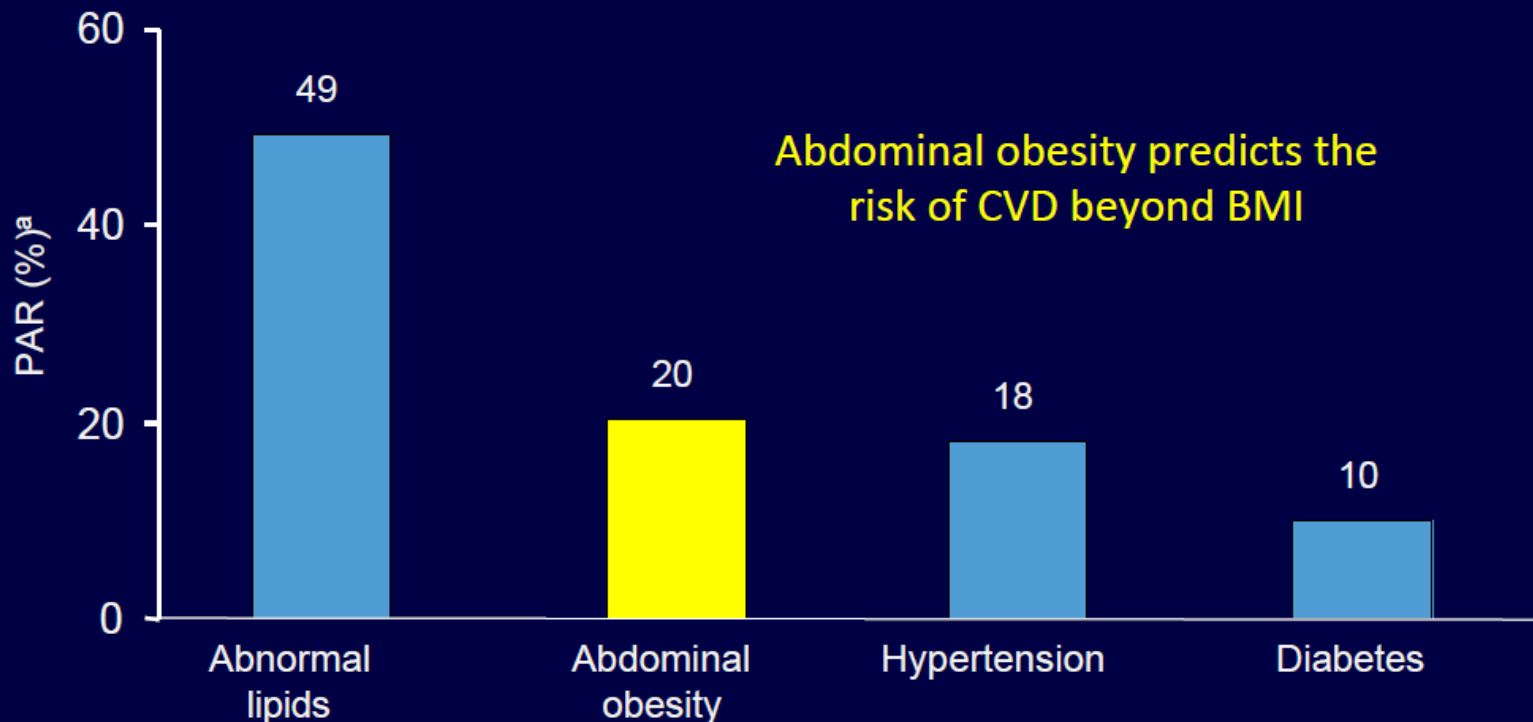
SCORE2

10-year risk of (fatal and non-fatal)  
CV events in populations at  
*high* CVD risk



# Abdominal obesity: a major underlying cause of acute myocardial infarction

Cardiometabolic risk factors in the INTERHEART Study



<sup>a</sup>Proportion of MI in the total population attributable to a specific risk factor; CVD: cardiovascular disease; BMI: body mass index; PAR: population attributable risk; MI: myocardial infarction

Yusuf S *et al*, 2004

# 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 zpocení, 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 perkutální  
koronární angioplastiky, PTCA)

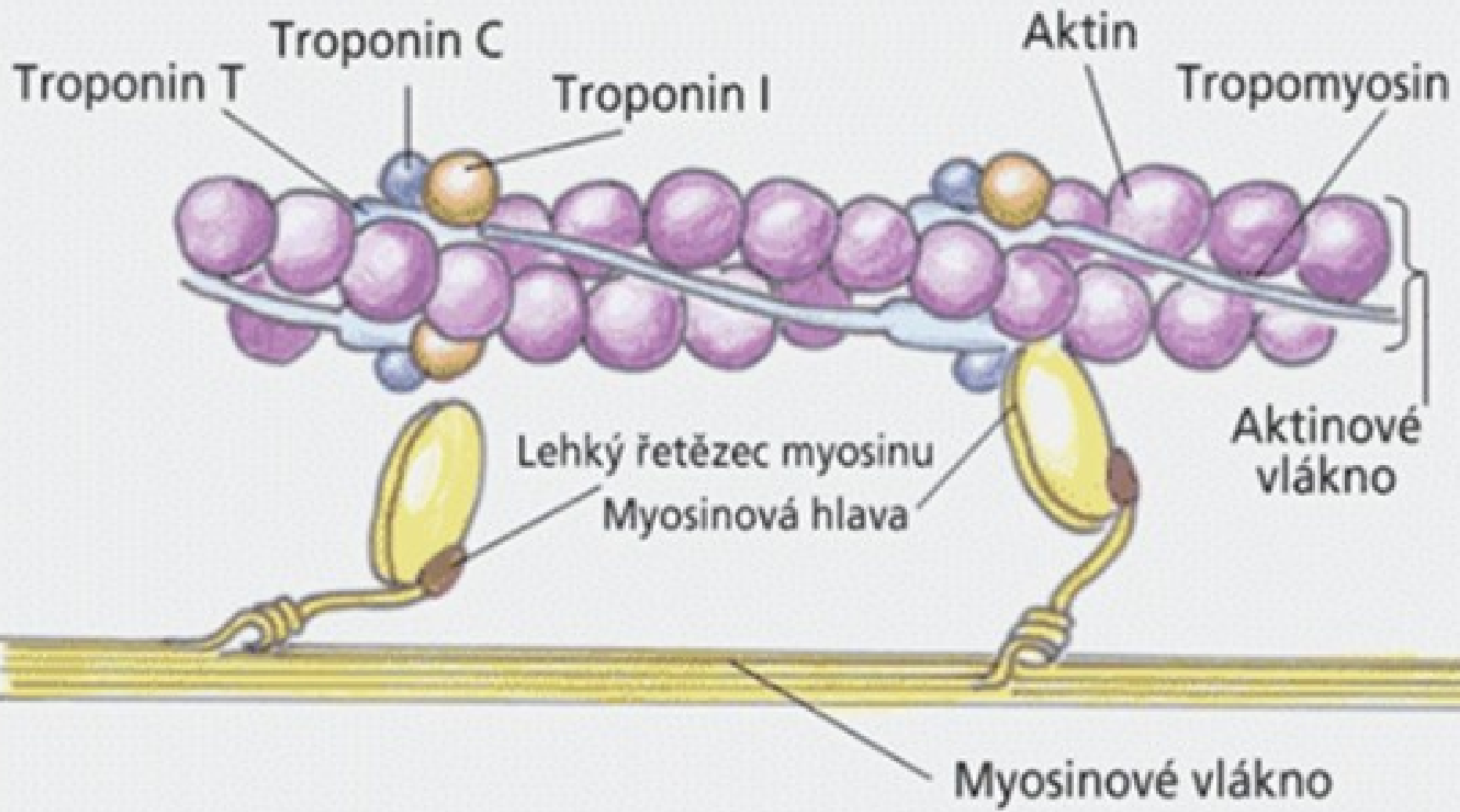


# Jaké máme možnosti laboratorního stanovení?

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

# Doporučení ČSKB (2015)

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

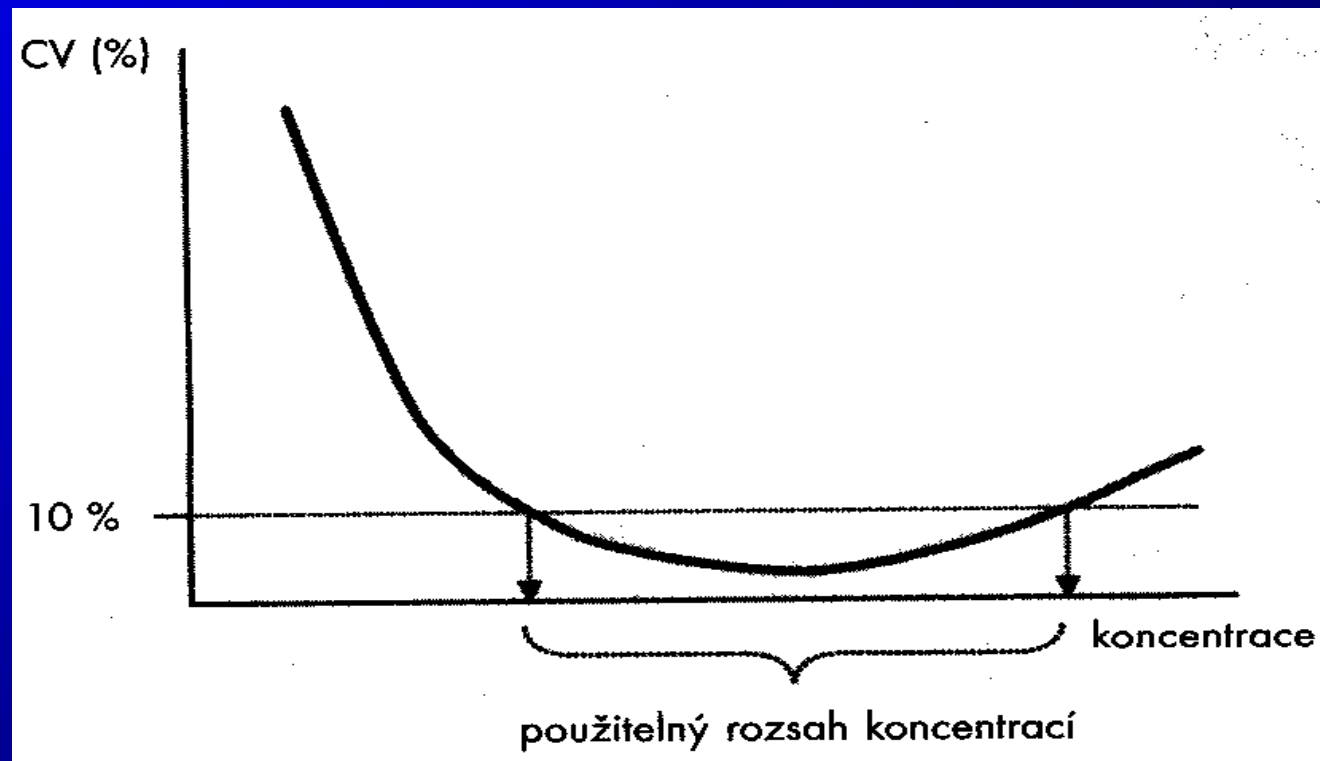




# Doporučení k laboratorní diagnostice AKS

- 99. percentil referenční („zdravé“) populace
- Požadování hodnoty přesnosti měření:

- $CV < 10\%$



# 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

1

3

24

48

**Tabulka 6.** Přehled příčin vzestupu hladiny srdečních troponinů [32].

Primárně ischemické poškození myokardu	<ul style="list-style-type: none"><li>● ruptura plátu</li><li>● intrakoronární trombus</li></ul>
Ischemické poškození myokardu v důsledku nerovnováhy mezi zásobením a potřebami myokardu	<ul style="list-style-type: none"><li>● tachy/brady arytmie</li><li>● disekce aorty nebo těžké postižení aortální chlopně</li><li>● hypertrofická kardiomyopatie</li><li>● kardiogenní, hypovolemický nebo septický šok</li><li>● těžké respirační selhání</li><li>● závažná anemie</li><li>● hypertenze s/bez hypertrofie levé komory</li><li>● koronární spasmus</li><li>● embolie koronární arterie, vaskulitida</li><li>● koronární endoteliální dysfunkce</li></ul>
Neischemické poškození myokardu	<ul style="list-style-type: none"><li>● kontuze myokardu, chirurgické výkony, ablace, stimulace, výboj defibrilátoru</li><li>● rhabdomyolýza s postižením myokardu</li><li>● myokarditida</li><li>● kardiotoxicita, např. antracykliny, herceptin</li><li>● preeklampsie a akutní tokolýza těhotných</li></ul>
Multifaktoriální nebo neurčená poškození myokardu	<ul style="list-style-type: none"><li>● srdeční selhání</li><li>● stresová (tako-tsubo) kardiomyopatie</li><li>● klinicky významná plicní embolizace nebo plicní hypertenze</li><li>● sepse, kritické stavy</li><li>● renální selhání</li><li>● závažná neurologická onemocnění, např. CMP, subarachnoidální krvácení</li><li>● infiltrativní procesy, např. amyloidóza, sarkoidóza</li><li>● extrémní fyzická zátěž</li></ul>



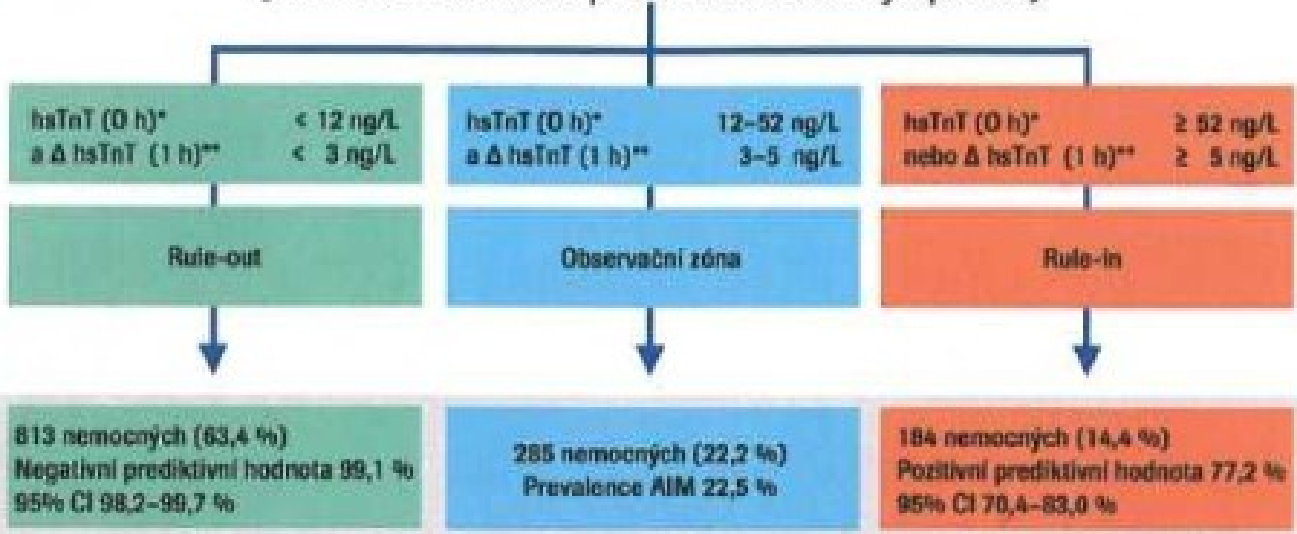


# High sensitivity troponin T pro rychlou diagnostiku AIM do jedné hodiny (rule-out/rule-in)

Studie TRAPID-AMI poskytla data pro jednohodinový diagnostický algoritmus

Od 08/2015  
v „guidelines“  
NSTEMI ESC

## Koncentrace hsTnT u nemocných s akutní bolestí na hrudi vyšetřených na urgentních odděleních (do 6 hod. od vzniku prvních akutních symptomů)



**TRAPID-AMI, unikátní multicentrická studie  
s více než 1 282 pacienty z 9 zemí z celého světa**



- TRAPID-AMI, *inše vložte*
- Mueller C. et al. Hot Line session of ESC 2014 Reichlin T. et al. (2012). Arch Int Med. 172 (16): 1211–8.
- [http://www.annemergmed.com/article/S0196-0644\(15\)01501-2/fulltext](http://www.annemergmed.com/article/S0196-0644(15)01501-2/fulltext)

\* Koncentrace hsTnT při příjetí (0 h)  
\*\* Rozdíl koncentrací mezi hodnotou při příjetí a o hodinu později (1 h)  
CI = interval spolehlivosti

# Metody stanovení

1. **Referenční metoda:** není k dispozici  
CRM: NIST-CRM 2921 (cTnI, cTnT, cTnC)

2. **Rutinní metody:** **Imunoanalytické**

- luminometrická detekce (LIA,  
ILMA, CMIA, ECLIA)

- fluorimetrická detekce (MEIA,  
FPIA)

# 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 ČSKB 2021

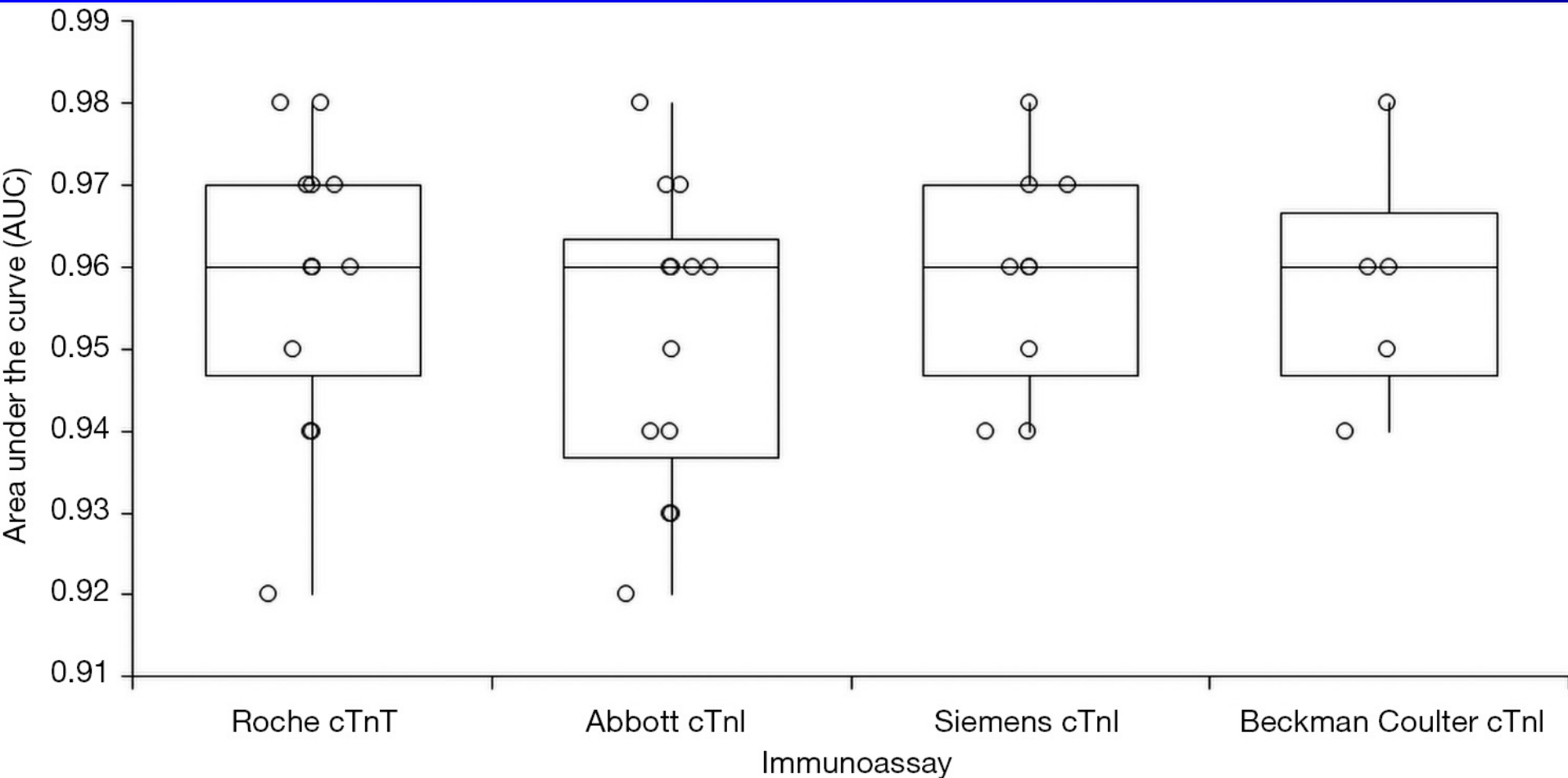
- hs cTn prakticky vytlačily „contemporary“ metody (starší metody s LOD cca 50 ng/L)

**Tabulka 4.** Intervaly hodnot LoB, LoD, LoQ, preciznosti a počtu kvantifikovatelných výsledků nad LoD

Parametr	Hodnota
LoB	0 – 1 ng/L
LoD	0,08 – 3,0 ng/L
CV (%) pro 99. percentil	4 – 9,9
Koncentrace pro dosažení CV = 10 % (LoQ)	0,5 – 12 ng/L
% stanovitelných výsledků mezi LoD a 99. percentilem	> 50 – 99

- stanovení v čase 0, 1, 2, 3 hodinách příjmu pacienta nebo po 6-12 hodinách po příjmu pacienta)
- Použití hs cTnI a hs cTnT

# Který troponin je lepší marker?



doi: 10.21037/jlpm.2019.04.06 Lippi G, Cervellin G. Is one cardiac troponin better than the other? J Lab Precis Med 2019;4:19.

**Vychází to nastejno...**



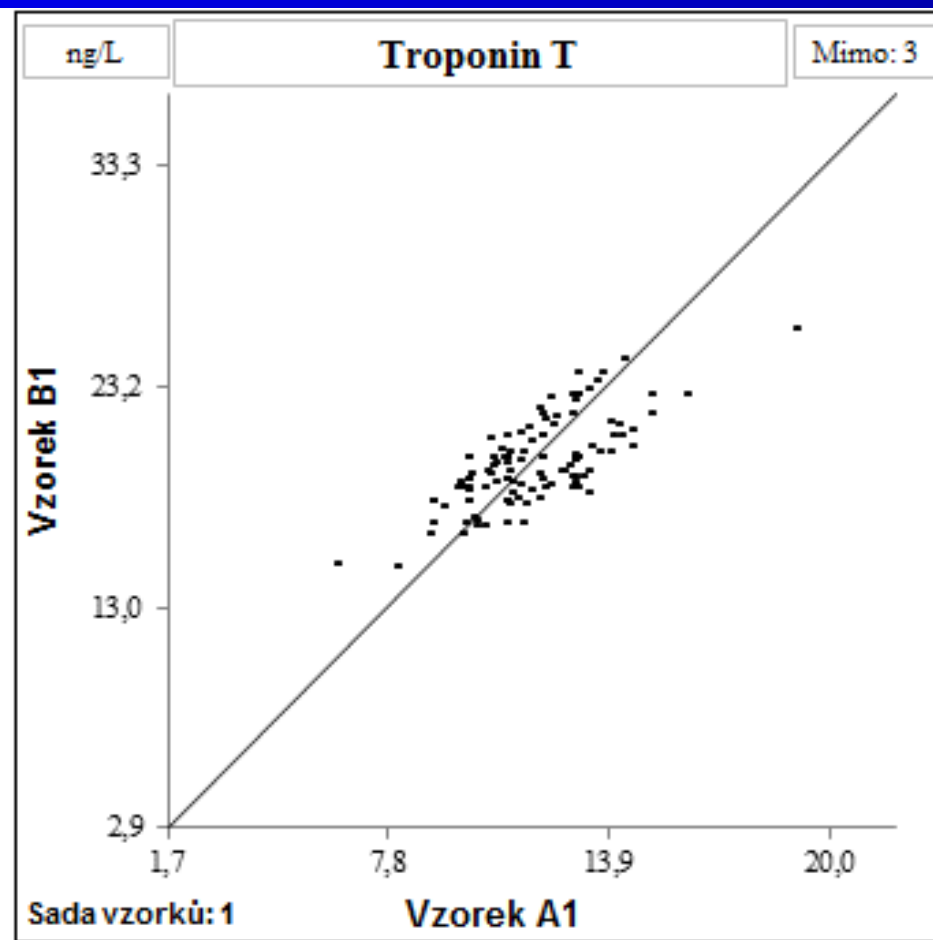
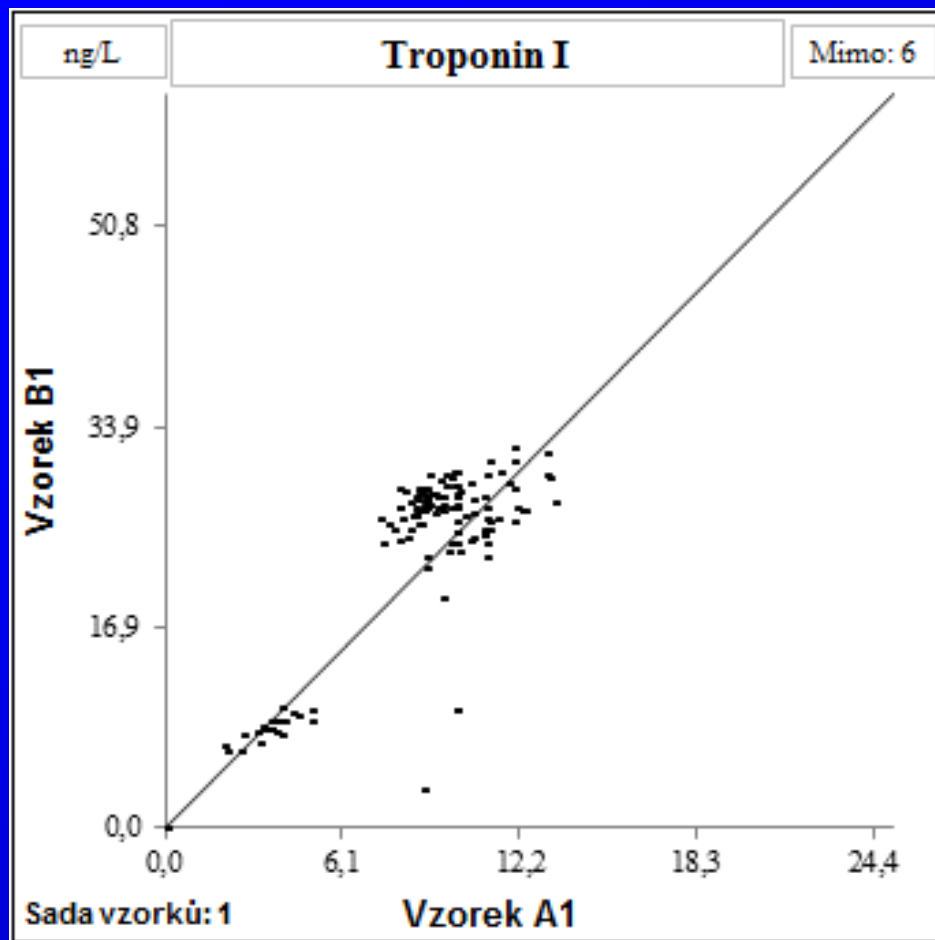
# Doporučení ČSKB 2021

- Interference – především hemoglobin (cTnT↓, cTn↑) a biotin
- Dle doporučení FDA horní limit biotinu aspoň 1200 ug/L

**Tabulka 3.** Data výrobců o interferenci biotinu a hemoglobinu u kardiálních markerů

Výrobek	Horní limit biotinu (µg/L)	Horní limit hemoglobinu (%)
Abbott Architect, Alinity	290	5,0
Beckman	290	4,0
BioMérieux	2000	4,85
Healthcare Pylon	bez interference	7,0
Fujirebio	?	5,1
LSI Pathfast	1500	10,0
Ortho	3500	0,7
Quidel Alere	3600	2,0
Roche	3000	1,0
Siemens (Advia, Atellica, Dimension)	1200 – 3600	4,0 – 5,0
Singulex	?	4,55
Tosoh	?	4,4

# KM2/23



## Troponin I a T

Koncentrace cTn zejména ve vzorku A byla nízká, blízko horní hranice referenčního intervalu a někteří účastníci v poznámce uvedli, že leží pod mezí stanovitelnosti – tato skutečnost ale neměla podstatný vliv na celkovou úspěšnost. Právě takové vzorky však ověřují měřicí schopnosti jednotlivých systémů v klinicky nejdůležitější oblasti (koncentrace ve stovkách ng/L nebo vyšší již zpravidla nepředstavují zásadní přínos, neboť diagnózu lze zpravidla určit i bez měření cTn).

# Troponin POCT

<b>Sample Type</b>	<b>Whole blood (lithium heparin)</b>
	<b>Venous (lithium heparin)</b>
	<b>Capillary</b>
<b>Sample Size</b>	30–100 $\mu$ L
<b>Analysis</b>	
Time to Results	~8 minutes
<b>Quality Control</b>	Sero PATHONORM Cardiac Acute Liq

## Parameter

High-Sensitivity Cardiac Troponin I (hs-cTnI)

## Measurement Range

LoD - 1,250

LoD plasma 1.2

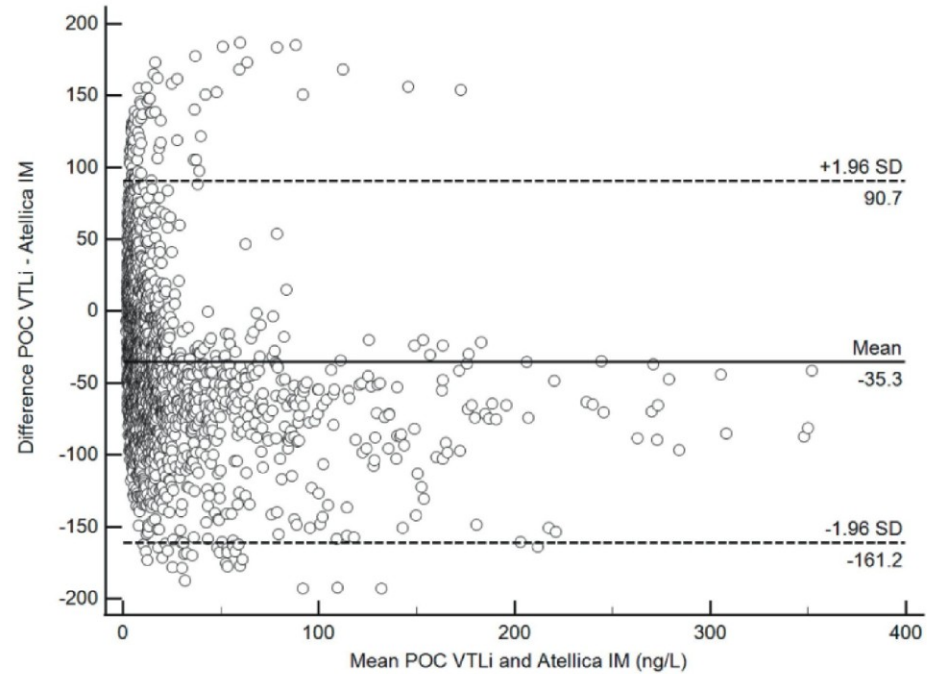
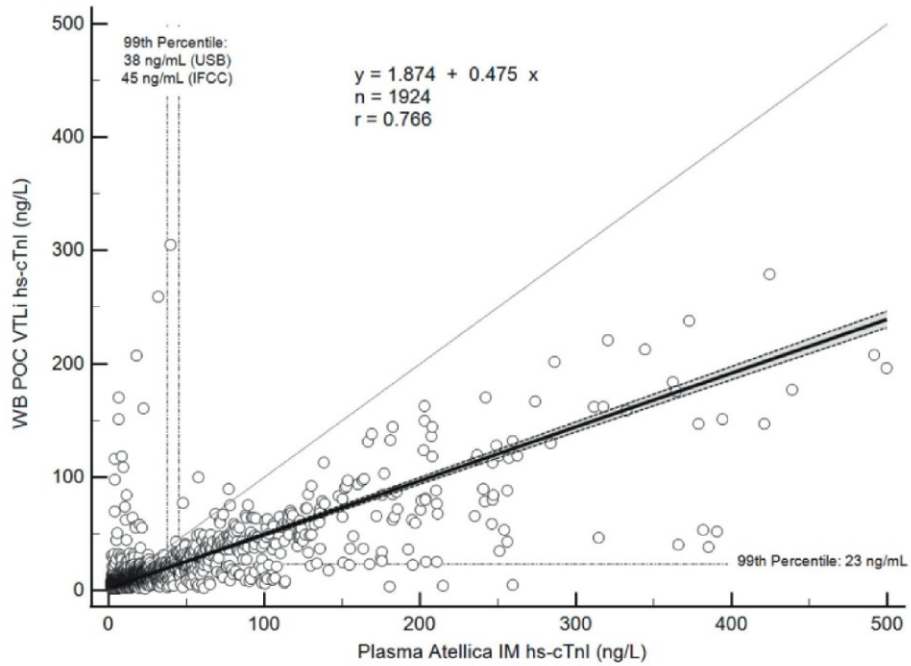
LoD Whole blood 1.6



**Atellica® VTLi**

# Troponiny POCT

(A)



# Troponiny POCT

## Měřicí rozsah

40-2000 ng/L

Hodnoty pod 40 budou zobrazeny jako Trop T < 40 ng/L

Hodnoty nad 2000 budou zobrazeny jako Trop T > 2000 ng/L

## Dostupné testy:

- Troponin T
- NT-proBNP
- D-dimer

Koncentrace troponinu T	Zobrazený výsledek	Poznámka
< 50 ng/L	Např.: Trop T < 40 ng/L nebo Trop T 42 ng/L	Typické nebo atypické symptomy spolu s naměřenou koncentrací cTnT < 50 ng/L vyžadují, aby byla provedena další diagnostická vyšetření, včetně opakovaných stanovení cTnT, např. po 3-6 hod. za účelem detekce narůstajících koncentrací troponinu T.



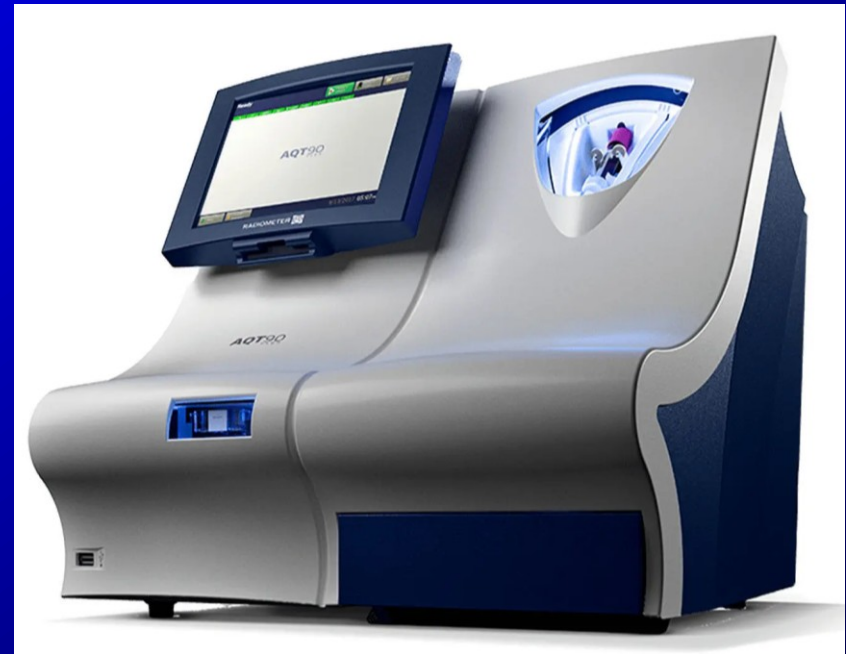
**cobas h 232**



# Troponin POCT

Troponin I assay specifics	
<b>Turnaround time:</b>	< 19 min.
<b>CV % (plasma):</b>	Within-lab CV% at conc. 0.021 µg/L: 12.9%
<b>99th percentile*:</b>	0.023 µg/L

<b>Heart failure:</b>	NT-proBNP
<b>Myocardial infarction:</b>	TnI , CKMB , Myo
<b>Venous thromboembolism:</b>	D-dimer
<b>Infection:</b>	PCT , CRP
<b>Pregnancy:</b>	βhCG



AQT90 FLEX

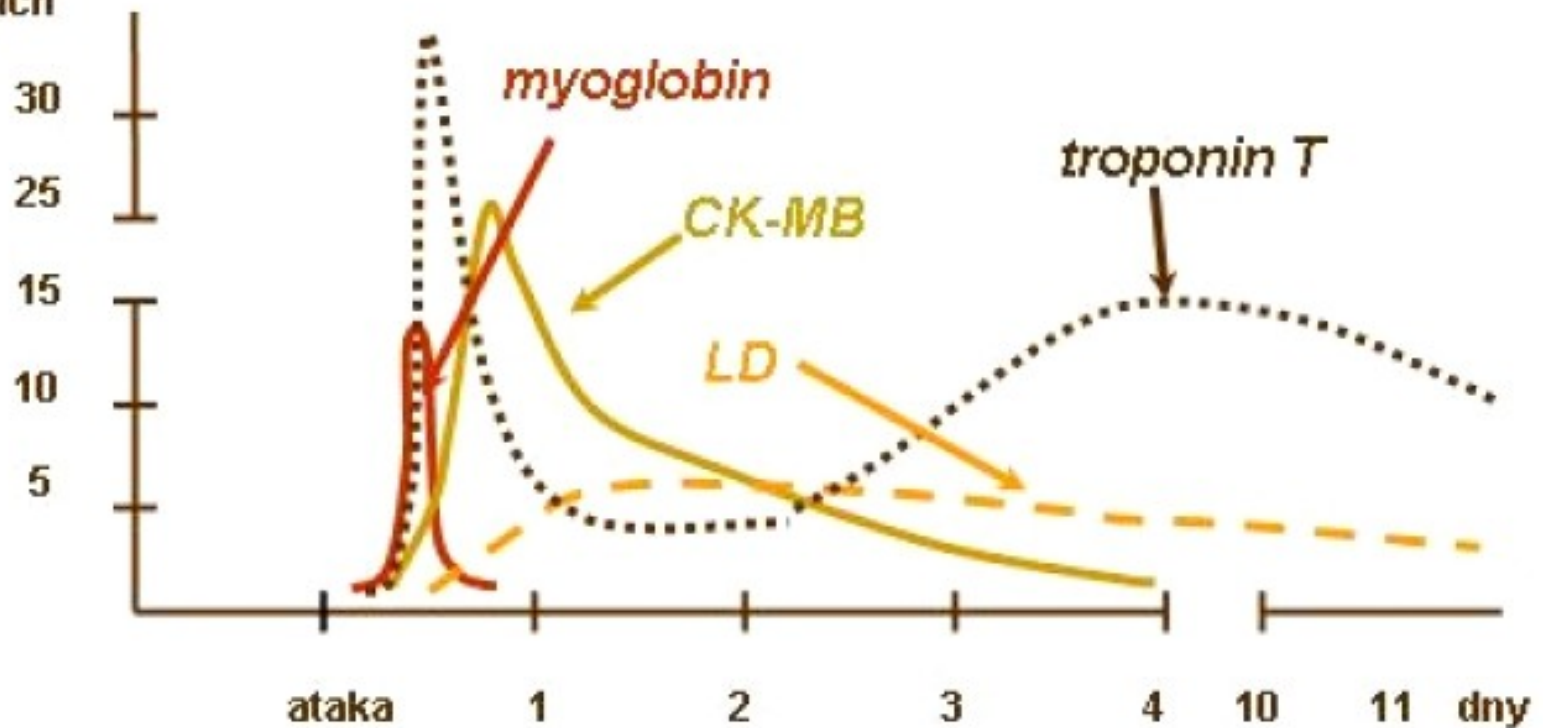
# Historie: Enzymy a izoenzymy

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

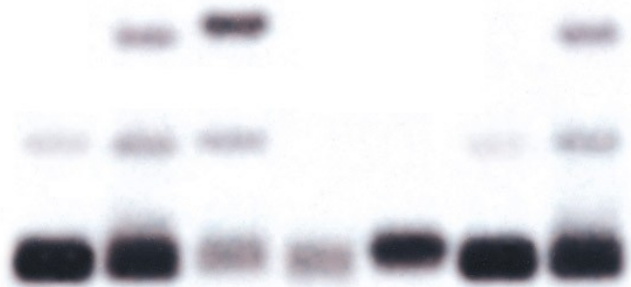
16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30



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  $> cTn$

# 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)

# 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)**

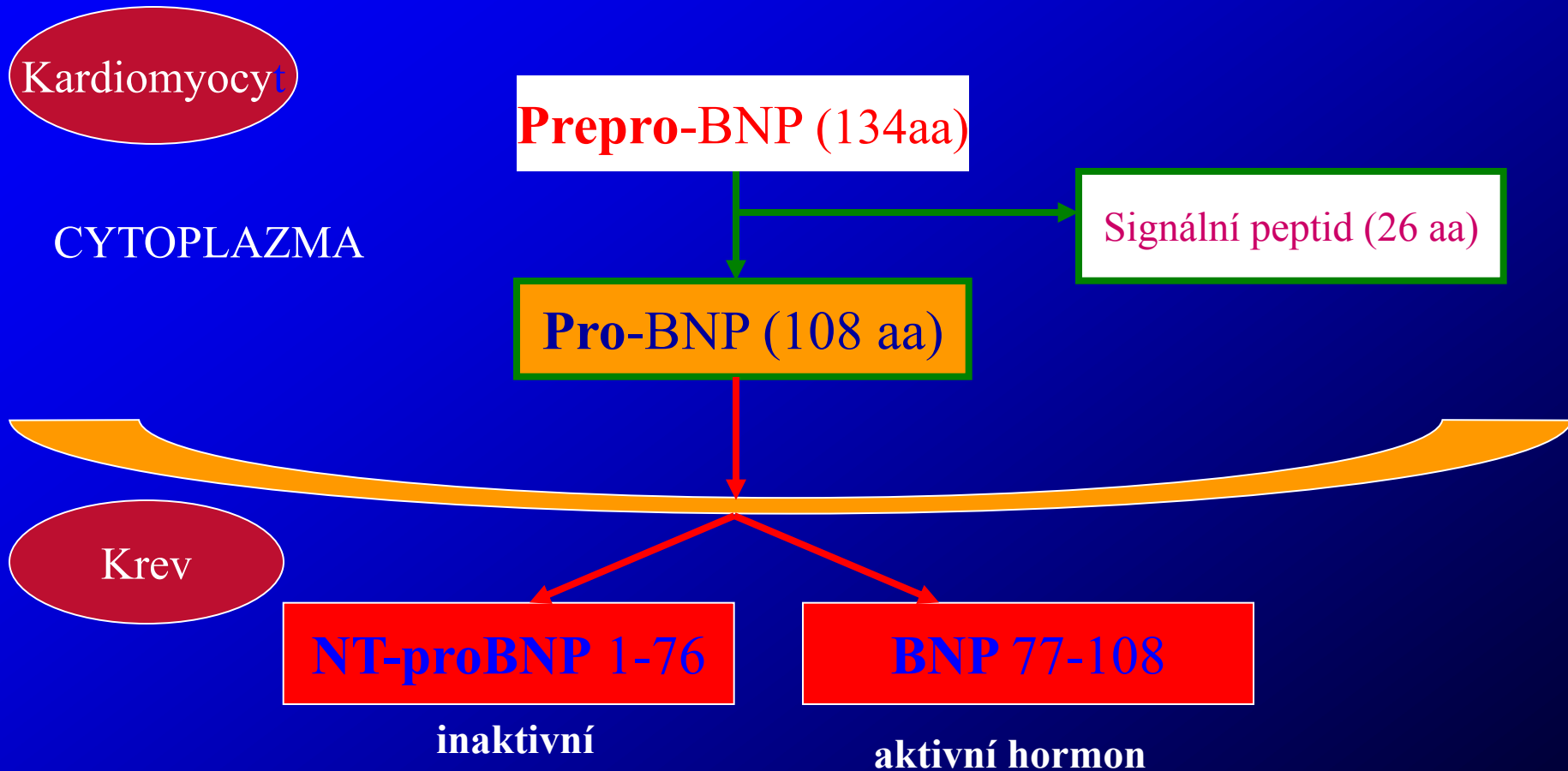
# Místa vzniku a příčiny

- 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

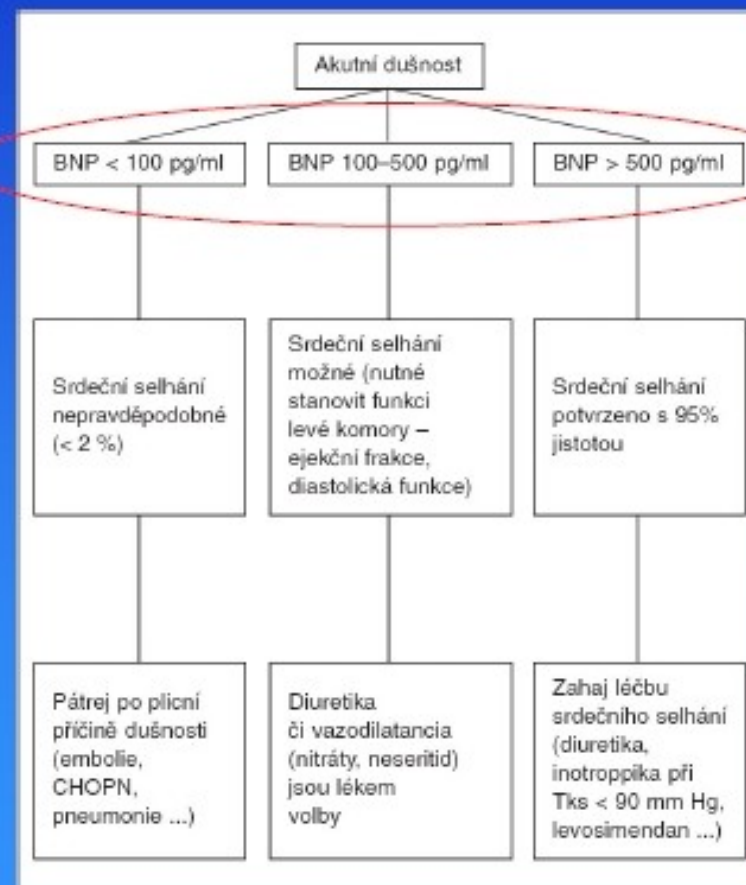
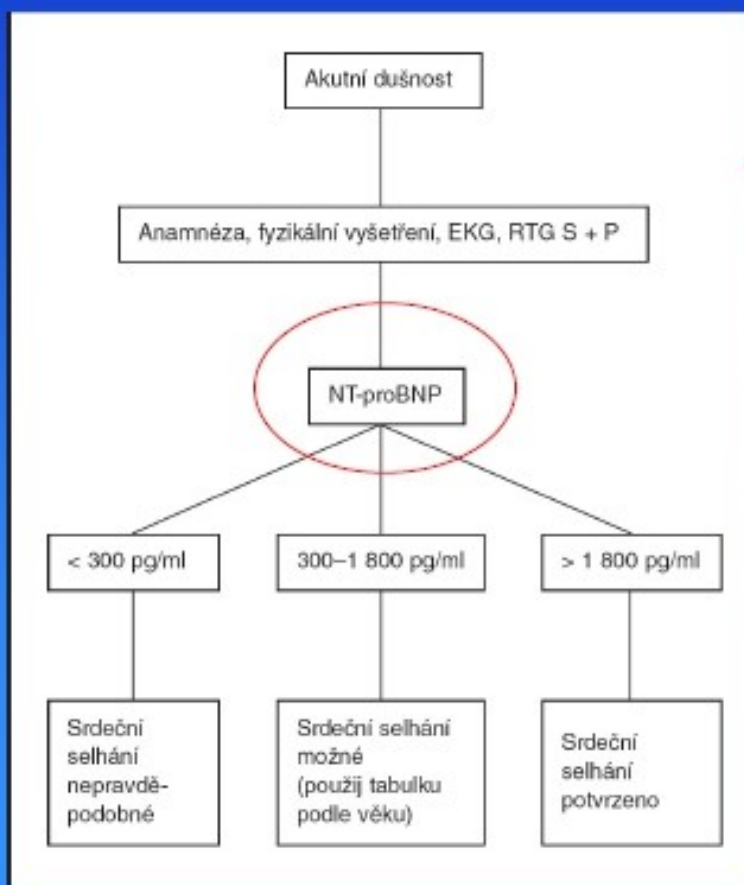
- luminometrická detekce (LIA, ILMA, CMIA, ECLIA)
- fluorometrická detekce (MEIA, FPIA)

# 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 plicních 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 Mr=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

Děkuji za pozornost