

Ischemická choroba srdeční

**MUDr. Michaela Králíková
Biochemický ústav LF MU
E-mail: mkralik@med.muni.cz**

**„akutní nebo chronická
porucha funkce myokardu na
podkladě nedostatečného
krevního zásobení“**



BIOCHEMIE MYOKARDU

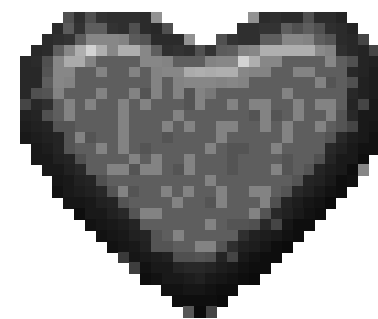
- **Myokard je po celý život v trvalé aktivitě. Má vysoký obsah myoglobinu a vysoký přívod kyslíku, mitochondrie v kardiomyocytech zaujímají 40% sarkoplazmy.**
- **V klidu získává myokard energii především z mastných kyselin, při zátěži více metabolizuje glukózu, která pochází z poměrně malých zásob srdečního glykogenu. Dalšími zdroji energie jsou laktát, pyruvát a ketolátky.**

„Srdce je všežravec.“

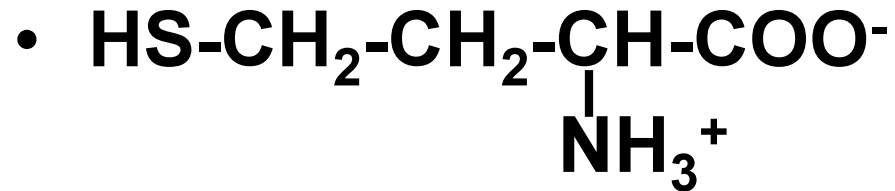


Rizikové faktory ICHS a aterosklerózy

- **klasické**
- **věk** (≥ 45 ♂, ≥ 55 ♀)
- **pohlaví** (♂)
- **hypertenze** (STK > 120)
- **DM**
- **pozitivní RA** (< 55 ♂,
 < 45 ♀)
- **chol** (LDL $> 2,6$ mmol/l,
HDL $< 1,4$ mmol/l)
- **TAG** ($\geq 1,14$ mmol/l]
- **kouření, fyz. inaktivita**
- **hypertrofie LK**
- **nové**
- **homocystein**
- **CRP aj. markery zánětu**
- **fibrinogen**
- **markery nestability plátu**

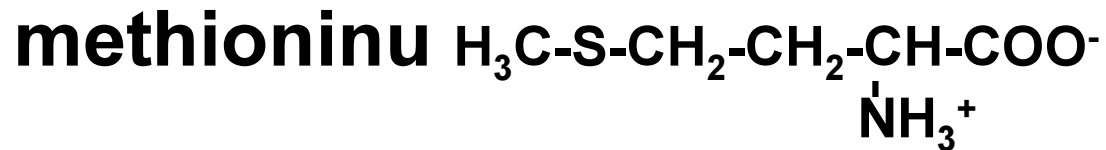


Homocystein

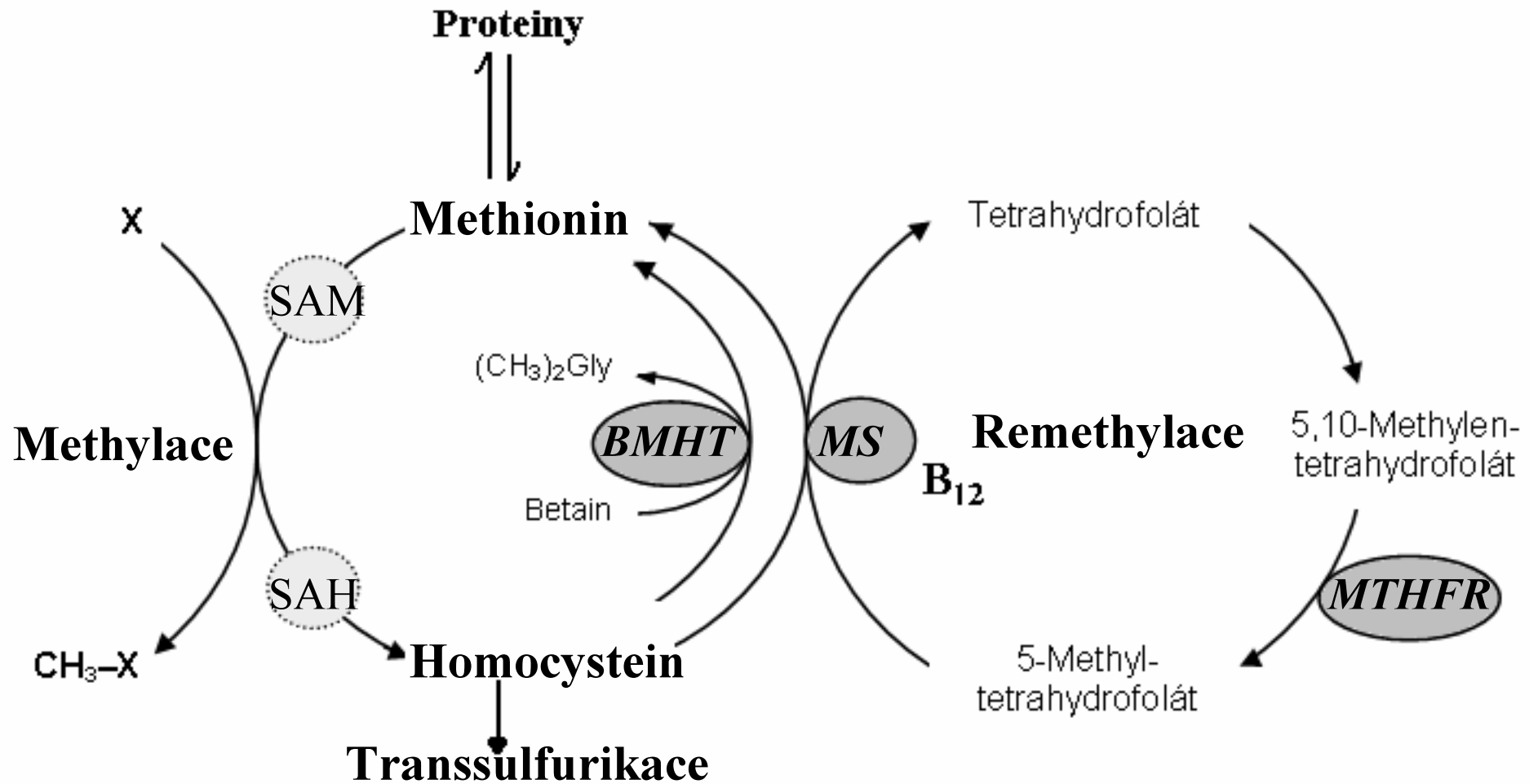


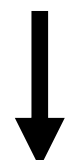
- významný nezávislý rizikový faktor rozvoje aterosklerózy

- vzniká při metabolismu esenciální aminokyseliny

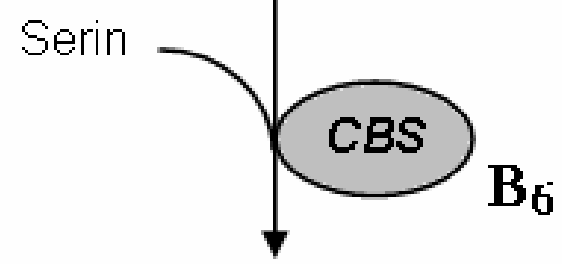


Metabolismus homocysteinu

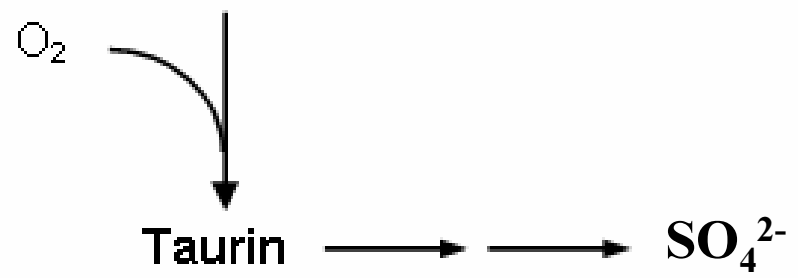
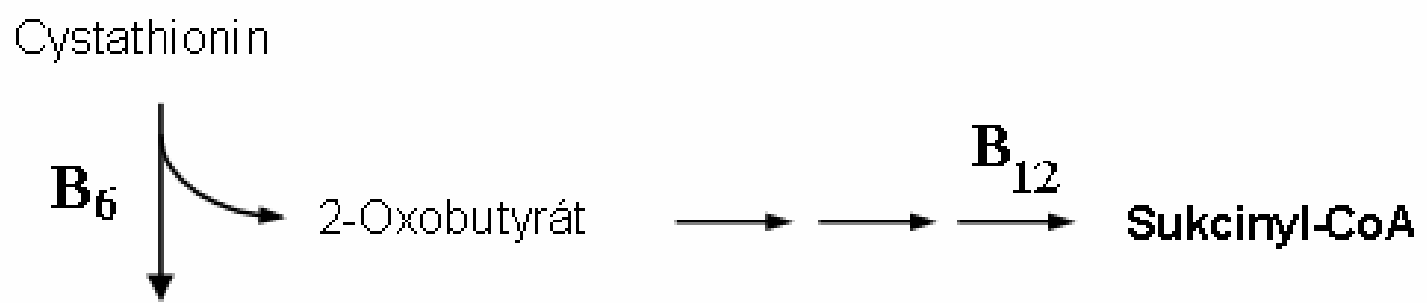




Homocystein



Transsulfurikace



Mechanismus působení:

- **přímé působení na cévní stěnu → endoteliální dysfunkce**
- **podpora vzniku volných radikálů → ↑ oxidačního stresu**
- **↓ vazoprotektivního účinku NO**
- **protrombotická a antifibrinolytická aktivita (↑ syntézy TxA₂ a aktivace f. XII, usnadnění vazby Lp(a) na fibrin)**
- **vysoký podíl Hcy v malých denzních LDL**
- **? zvýšená aktivita HMG-CoA-reduktázy při HHcy?**
- **ovlivnění procesu skládání sacharidů v endoplazmatickém retikulu**

- **neurotoxicita (↑ excitace NMDA-receptorů)**

- referenční rozmezí = 5 -15 $\mu\text{mol/l}$,
- ale již koncentrace 10 (12)-15 $\mu\text{mol/l}$ spojeny se \uparrow rizikem kardiovaskulárních onemocnění

- **HYPERHOMOCYSTEINEMIE**

- mírná 15 - 30 $\mu\text{mol/l}$
- střední 30 - 100 $\mu\text{mol/l}$
- těžká > 100 $\mu\text{mol/l}$

- Příčiny:

- karence vitamínů (kyselina listová, B₁₂, B₆)
- genetické (\rightarrow deficit enzymů MTHFR, CBS)
- renální selhání
- antagonisté folátu aj. léky (MTX, fluoxetin, antiepileptika, fibráty, metformin ad.)
- mužské pohlaví

HYPERHOMOCYSTEINEMIE

- **přítomna u řady onemocnění:**
- vaskulární onemocnění
- selhání ledvin
- vrozené vývojové vady
- neuropsychické choroby
- maligní onemocnění
- onemocnění štítné žlázy

- **léčba:**
- kyselina listová
- vitamín B₁₂
- vitamín B₆
- strava chudá na methionin při homocystinurii

CRP

- **reaktant akutní fáze**
- **syntetizován hlavně v játrech**
- **funkce – rozeznat patogeny a poškozené buňky a zprostředkovat jejich eliminaci komplementem a fagocyty**
- **mechanismus působení u AS zahrnuje: aktivaci komplementu a fagocytů, ↑ vychytávání LDL-částic makrocyty, indukci exprese adhezivních molekul, ↑ příliv monocytů**
- **fyziologicky CRP /S \leq 6,5 mg/l**
- **hs-CRP < 3 mg/l (standardizovaná high-sensitive metoda)**

Další markery zánětu u ICHS a AS

- **počet leukocytů**
- **CD 40 (solubilní, protrombotická aktivita)**
- **myeloperoxidáza (prozánětlivá aktivita)**
- **monocytární chemoatraktivní protein**

Fibrinogen

- **reaktant akutní fáze**
- **syntetizován v játrech**

- **funkce – tvorba fibrinové sítě**

- **nezávislý předpovědní faktor kardiovaskulární mortality**

- **fyziologicky FBG /P = 2 - 4 g/l**
- **z hlediska kardiovask. rizika je hraniční 3,35 g/l**

Markery nestability AS plátu

- **PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A)**
- **aktivace fosfolipázy D → ↑ cholinu /S**

Klinické formy ICHS

- ***akutní:***
- nestabilní angina pectoris
- AIM Q-infarkt
- non-Q-infarkt
- náhlá srdeční smrt

- ***chronické:***
- angina pectoris
- variantní angina pectoris
- němá ischemie myokardu
- „syndrom X“
- ICHS manifestovaná arytmiemi
- ICHS manifestovaná srdeční insuficiencí



AKUTNÍ INFARKT MYOKARDU

- **akutní forma ICHS, kdy v důsledku poruchy koronární perfuze dochází k ischemii a následné nekróze části myokardu**
- **Definice WHO: přítomnost minimálně 2 ze 3 typických příznaků:**
 - **- více než 20 minut trvající bolest na hrudi**
 - **- typické změny EKG**
 - **- pozitivní srdeční markery**



AKUTNÍ INFARKT MYOKARDU

- **od 9/2000 nová definice dle ESC / ACC**
(European Society of Cardiology / American College of Cardiology):
- **vzestup a pokles biochemických markerů myokardiální nekrózy + další kritérium (klinika, EKG)**



AKUTNÍ INFARKT MYOKARDU

- Význam laboratorní diagnostiky vynikne hlavně při nepřítomnosti jednoho z ostatních dvou příznaků:
 - chybí bolest (u 20-30% pacientů; nemá ischemie myokardu)
 - negativní EKG (30%; dg nestabilní AP, pacient s kardiostimulátorem, změny překryty arytmií ad.)
- Dif. dg.: jiná forma ICHS
- jiné srdeční onemocnění
- plicní onemocnění
- vertebrogenní sy
- NPB ad.



Laboratorní diagnostika AIM

- **Při ischemii se do krevního oběhu dostávají intracelulární proteiny z poškozených kardiomyocytů, z nichž některé jsou a jiné nejsou kardiospecifické.**
- **Na nekrózu organismus reaguje zánětem (nespecifický nálezn leukocytózy, ↑ FW, ↑ CRP), nacházíme ↑ glc (reakce na stres) a v prvních dnech ↓ chol.**
- **V séru a moči sledujeme hladiny Na, K, Ca, Mg, glc, chol, TAG, FBG, koagulační faktory a ABR.**

viz. dále

Laboratorní diagnostika AIM

- **klasické markery**
- **enzymy**
- **AST**
- **CK**
- **CK-MB**
- **LD**
- **HBD**
- **nové markery**
- **CK-MB mass**
- **myoglobin**
- **troponiny**



AST

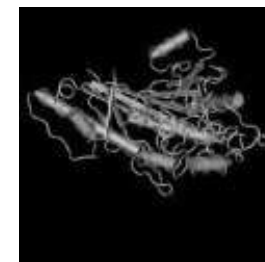
- **stanovení aktivity AST - 1. použitý biochemický marker pro dg AIM (60. léta 20. stol.)**
- **aspartát + 2-oxoglutarát ↔ oxalacetát + glutamát**
- **nespecifický pro myokard, ↑ i při poškození kosterního svalstva, hemolýze, jaterních chorobách, plicním infarktu aj.**
- **důležitý pro dg AIM je poměr AST/ALT >1 (aktivita ALT v myokardu je nízká); vzestup ALT signalizuje srdeční selhání s městnáním na játrech**

AST

- počátek vzestupu 4-8 hod po začátku ischemie, maximum za 1-2 dny, návrat k normě za 3-6 dní
- *Stanovení aktivity se provádí spíše z tradice a v rámci celkového vyšetření a dif. dg.*

CK

- **kreatin + ATP $\xrightleftharpoons{\text{Mg}^{2+}}$ kreatinfosfát + ADP**
- **pro myokard nespecifická, vysoká aktivita především v kosterním svalstvu. ↑ při fyzické námaze, poranění svalu včetně i.m. injekcí apod.**
- **počátek vzestupu 3-6 hod po začátku ischemie, maximum za 16-36 hod, návrat k normě za 3-6 dní**



CK

- 3 typy izoenzymů tvořených 2 podjednotkami:
B (brain) ■ a M (muscle) ●
- každý izoenzym je kombinací 2 podjednotek:
- CK-BB ■ ■ typický pro mozek
- CK-MB ● ■ pro myokard
- CK-MM ● ● pro sval a myokard
- poměrné zastoupení izoenzymů v myokardu:
42% MB, 58% MM

CK-MB

- **vyšetření CK-MB - zlatý standard diagnostiky AIM**
- **počátek vzestupu za 3-6 hod po začátku ischemie, maximum za 15-30 hod, návrat k normě za 3 dny**
- **Kosterní svalovina obsahuje cca 3% CK-MB → příčina zvýšené aktivity může spočívat v rozsáhlejší poškození svalů. Pro zvýšení specifčnosti proto můžeme použít podíl CK-MB / celk. CK. Hodnota > 6% zvyšuje pravděpodobnost AIM.**

CK-MB mass

- **imunochemické stanovení koncentrace v mg/l, ne aktivity**
- **reakce se specifickou protilátkou → prokáží se i částečně degradované molekuly, které již ztratily enzymatickou aktivitu**
- **→ vyšší citlivost a záchytnost než stanovení aktivity**

LD

- **laktát + NAD⁺ ↔ pyruvát + NADH + H⁺**
- **pro myokard nespecifická, přítomná ve všech tkáních**
- **počátek vzestupu 12 hod po začátku ischemie, maximum za 2-3 dny, návrat k normě cca za 2 týdny**
- **diagnostika AIM v pozdním období, dnes nahrazena stanovením Tn**

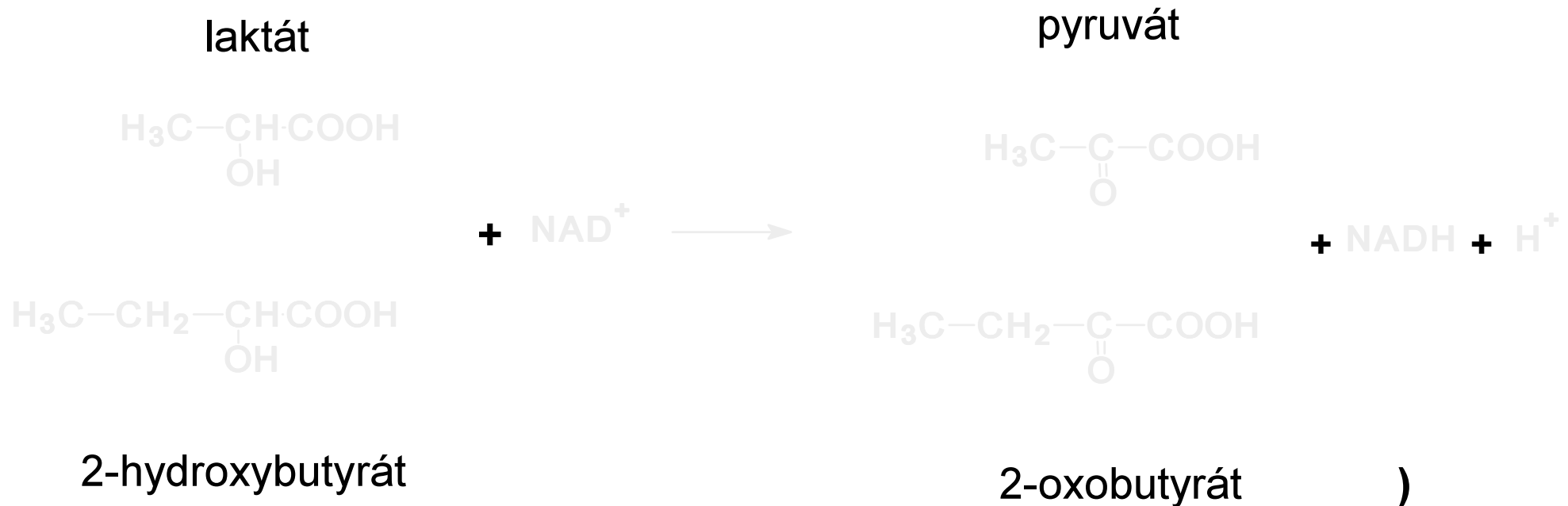
LD

- 5 typů izoenzymů LD₁₋₅ tvořených 4 podjednotkami, 2 druhy podjednotek - H (heart) • a M (muscle) •

<u>izoenzym</u>	<u>hlavní původ</u>
• LD ₁ ● ● ● ●	myokard, erytrocyty, ledvina
• LD ₂ ● ● ● ●	myokard, erytrocyty, ledvina
• LD ₃ ● ● ● ●	svaly, méně lymfatická tkáň, leukocyty
• LD ₄ ● ● ● ●	játra, svaly
• LD ₅ ● ● ● ●	játra, svaly

LD - HBD

- pro myokard typické izoenzymy LD₁ a LD₂, označované jako *HBD* (2-hydroxybutyrátdehydrogenáza, ↑ afinita k substrátu 2-OHbutyrátu než k laktátu:



LD - HBD

- počátek vzestupu podobně jako celková LD
za 6-12 hod,
maximum za 30-72 hod,
návrat k normě za 10-15 dní

Enzym	Počátek vzestupu	Maximum	Normalizace	Násobek v maximu
AST	4-8 h	16-48 h	3-6 d	Do 25
CK	3-6 h	16-36 h	3-5 d	Do 25
LD	6-12 h	24-60 h	7-15 d	Do 8

Myoglobin

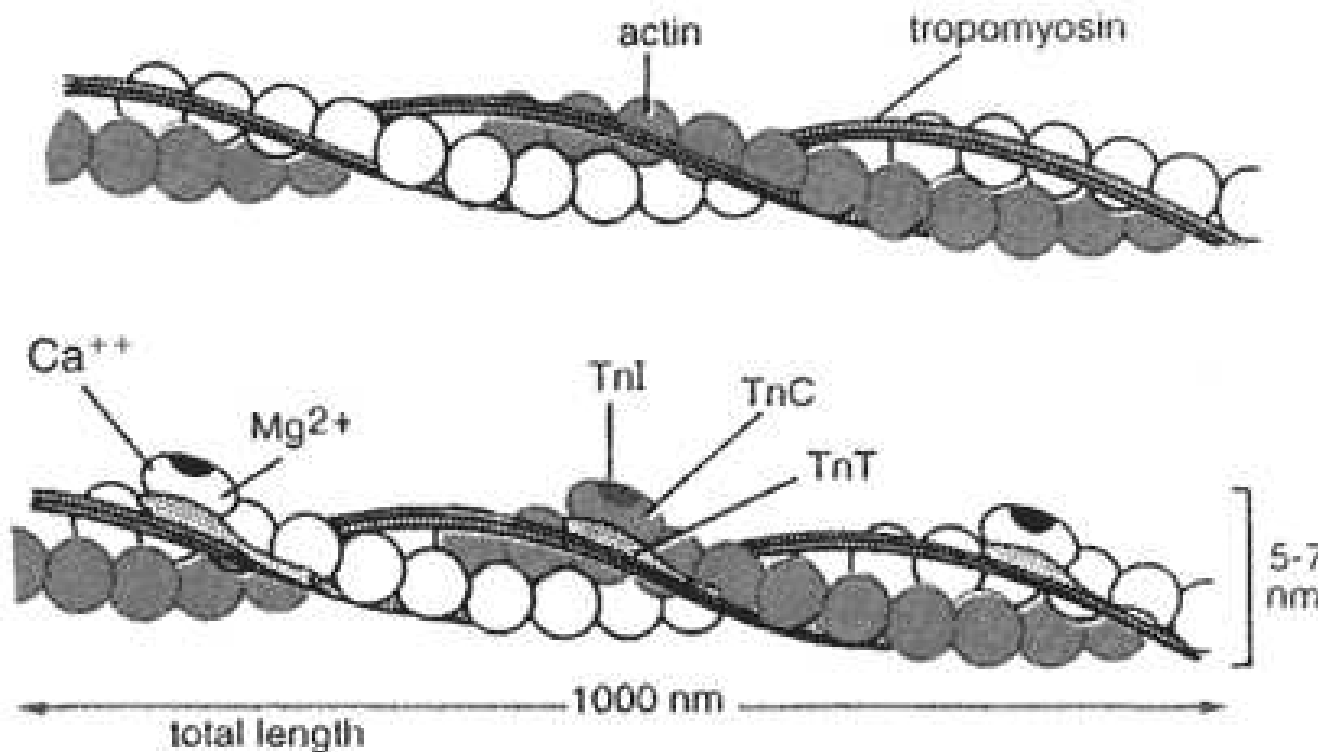
- **cytoplazmatická bílkovina, zdroj O₂ v anaerobní fázi kontrakce, vyskytuje se v buňkách srdeční a kosterní svaloviny**
- **stanovení pro myokard nespecifické**
- **↑ možné detekovat *již 0,5 - 2 hod po atace***
- **díky nízké molekulové hmotnosti (17 100) snadno prochází glomerulem a z krve mizí nejrychleji ze všech markerů AIM**

Myoglobin

- **↑ v séru po 0,5 - 2 hod,
maximum mezi 6 - 12 hod,
návrat k normě za 14 - 18 hod**
- **Falešně negativní výsledky může dát
vyšetření mimo diagnostický interval (2-12
hod) nebo u malých non-Q infarktů.**
- **Stanovení je vhodné pro diagnostiku
reinfarktu.**

Troponin

- společně s aktinem a tropomyosinem součástí aktinového filamenta svalu, je to komplex tří polypeptidových řetězců :



TnC váže Ca^{2+}

TnT váže Tn
komplex na
tropomyosin

TnI inhibuje
ATPázu

TnT

- **myokardiální TnT odlišný od TnT kosterní svaloviny** (ex. molekulární izoformy lišící se sekvencí AK) → **specifické imunochemické stanovení myokardiálního cTnT**
- **! : stavy, kdy dospělý myocyt nabývá charakteru embryonálního, který má schopnost tvořit kardiospecifický cTnT**
(dermatomyositida/polymyositida, regenerace svalových vláken po úrazech)
dialyzovaní pacienti (u 30% ↑ cTnT)

TnT

- **2 – 6% TnT volně v cytoplazmě, odkud je při poškození rychle vyplaven do cirkulace → využíváme pro časnou diagnostiku AIM (max. během 3-10 hod)**
- **95% TnT vázáno na cytoskelet, vyplavuje se později (během 3-4 dnů) → pozdní dg.**
- **návrat k 0 během 1-3 týdnů (Tn je u zdravých jedinců nedetekovatelný)**
- **TnT má ze všech kardiomarkerů nejširší diagnostický interval.**

TnI

- **pro myokard specifictější než TnT**
- **cTnI (31 AK) není tvořen fetálními buňkami kosterní svaloviny a u dialyzovaných pacientů je ↑ cTnI méně častý než u cTnT**
- **počátek vzestupu za 3,5-10 hod,
maximum během 9-16 hod,
návrat k 0 do 2 týdnů**

TnT x TnI

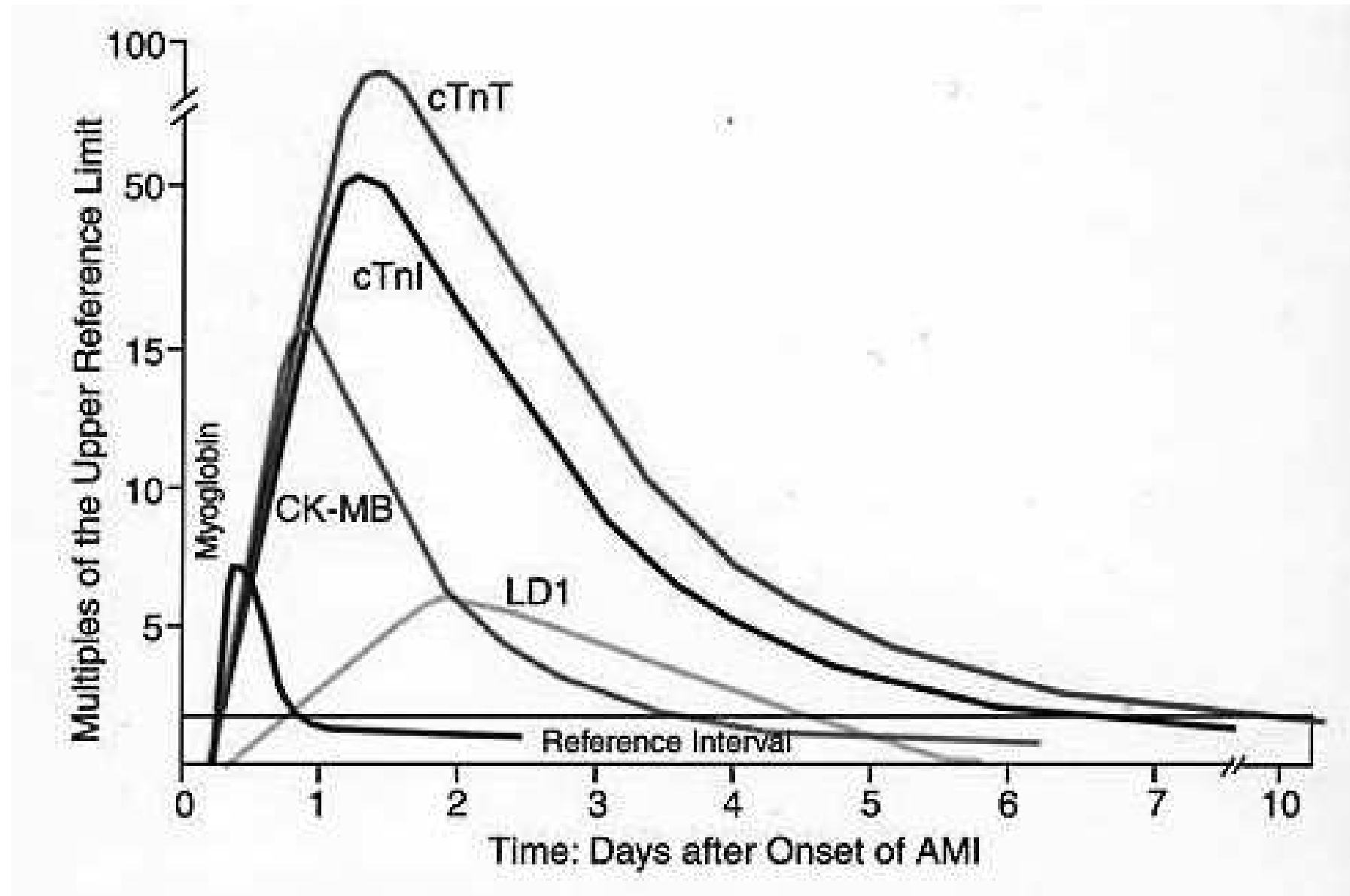
- **TnT - vyšší citlivost**
- **TnI - vyšší specifita**

- **TnT – vyšetřovací metoda mezinárodně patentována 1 firmou**
- **u TnI chybí standardizace metody měření → obtížnost srovnání výsledků**

- **u TnT klinický problém při interpretaci zvýšení u pacientů s renálním selháním**

Parametr	Počátek vzestupu	Maximum	Normalizace	Násobek v maximu
Myoglobin	0.5 – 2 h	6 - 12 h	0.5 - 1 d	Do 20
Troponin T	3.5 – 10 h	12 - 18 h (3 – 4 d)	7 - 20 d	Do 300

Dynamika vybraných srdečních markerů u AIM



Fyziologické hodnoty biochemických markerů AIM

- **AST** ♂ $\leq 0,7 \mu\text{kat/l}$ ♀ $\leq 0,6 \mu\text{kat/l}$
- **CK** ♂ $0,41-3,16 \mu\text{kat/l}$ ♀ $0,41-2,83 \mu\text{kat/l}$
- **CK-MB** $\leq 0,4 \mu\text{kat/l}$, resp. 6% celk. CK
- **CK-MB mass** $< 5 \mu\text{g/l}$
- **LD** ♂ $3,3-7,5 \mu\text{kat/l}$ ♀ $3,3-6,3 \mu\text{kat/l}$
- **HBD** $\leq 3,0 \mu\text{kat/l}$
- **Mb** ♂ $16-70 \mu\text{g/l}$ ♀ $8-60 \mu\text{g/l}$
- (v závislosti na velikosti svalové hmoty)
- **TnT** $\leq 0,1 \mu\text{g/l}$
- **Tnl** $\leq 0,1 \mu\text{g/l}$

Doporučený postup biochemického vyšetření při podezření na AIM

- **při přijetí - STATIM - základní parametry pro dif. dg.:** Na, K, Cl, urea, kreatinin, Ca, kyselina močová, cholesterol, TAG, celkový bilirubin, ALT, AST, ALP, GMT, LD, CRP
- **kardiomarkery**
- **CK, CK-MB - vždy**
- **Mb - při potížích trvajících 2-12 hod, normální renální funkci**
- **TnT - do 8 hod od počátku klinických příznaků k vyloučení AIM; po 12 hod k dg mikroinfarktů**

- **2. odběr za 6 ± 2 hod:**
- **CK, CK-MB, TnT, Mb**

- **3. odběr za 12 ± 2 hod:**
- **CK, CK-MB pokud není jasná diagnóza nebo rozsah postižení**

- **4. odběr za 24 ± 2 hod**
- **výjimečně**

Interpretace výsledků

- **Mb**
- **< 30 µg/l: normální u zdravých, v období mezi 6-10 hod vylučuje AIM**
- **30 - 70 µg/l: pokud ↑ koncentrace do 1 hod na < 40 µg/l → AIM může být vyloučen**
- **> 70 µg/l: AIM (při vyloučení poškození kosterního svalstva)**

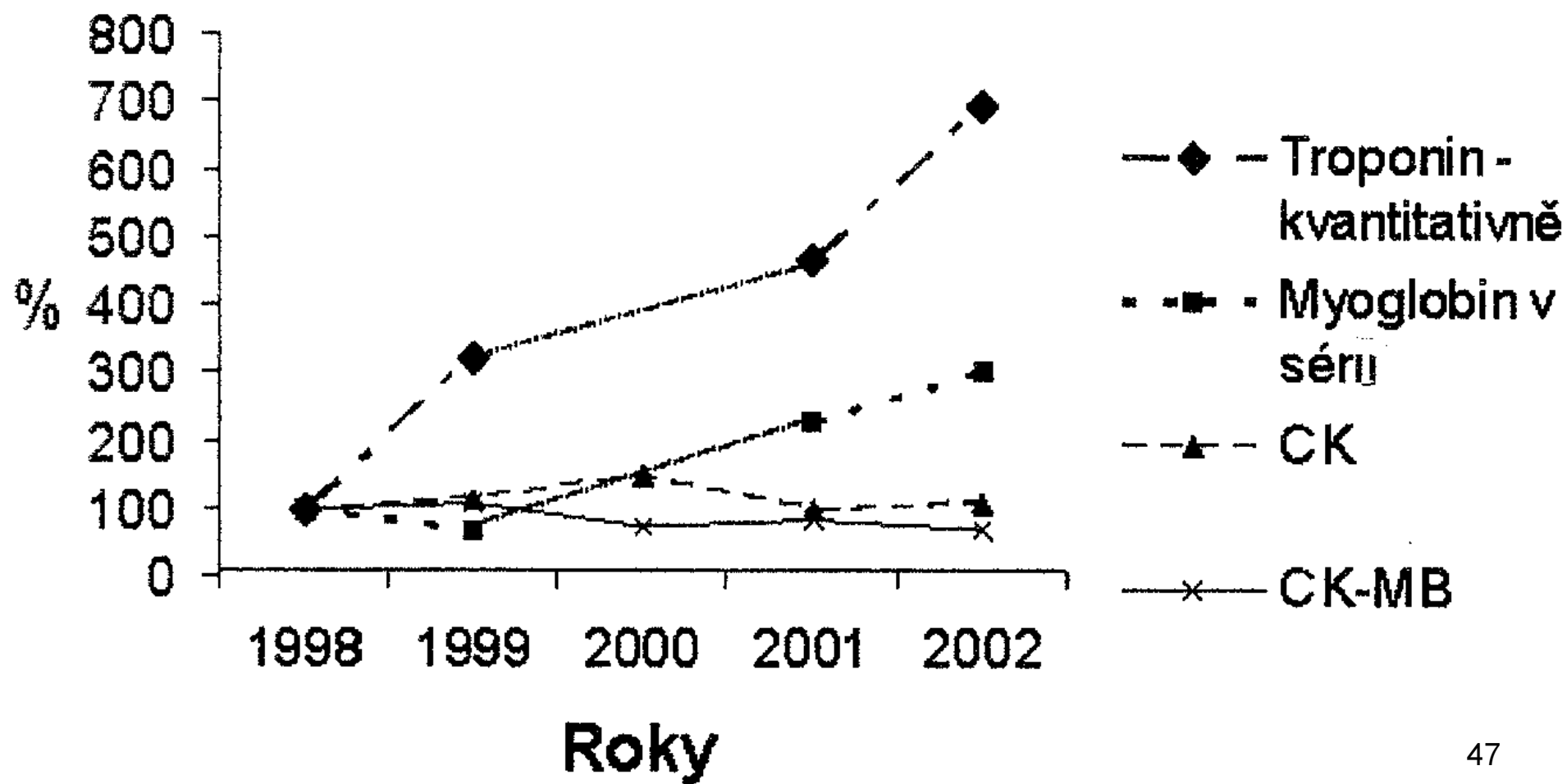
Interpretace výsledků

- **Tn T**
- **< 0,03 µg/l: AIM lze vyloučit, opakujeme za 10-12 hod**
- **0,03 - 0,1 µg/l: doporučuje se opakovat vyšetření za 1 hod**
- **0,1 - 2 µg/l: poškození myokardu**
- **> 2 µg/l: masivní poškození myokardu**

Interpretace výsledků

- **Tn I**
- **< 0,1 µg/l: lze vyloučit AIM**
- **0,6 - 1,5 µg/l: AIM**

Relativní počet vyšetření srdečních markerů



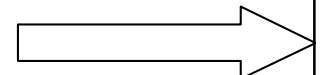
DALŠÍ MARKERY AIM

- **GPBB** (*kardiospecifický BB izoenzym glykogenfosforylázy*)
- glykogenfosforyláza - enzym glykogenolýzy
- izoenzymy tvořené 2 podjednotkami, 3 typy podjednotek – B, M, L:
- izoenzym BB typický pro mozek a myokard
 - MM pro kosterní svalovinu
 - LL pro játra
- ischemie vede ke glykogenolýze, při ní se uvolní GP a poškozenou membránou proniká do cirkulace
- GPBB - velmi citlivý a časný indikátor poškození myokardu

Srdeční selhání



- dochází k neschopnosti srdce přečerpávat krev v míře vyžadované organismem za předpokladu dostatečného žilního návratu
- chronické srdeční selhání provází hypertrofie myokardu, při ní se hlavním zdrojem energie namísto mastných kyselin stává glukóza
- **MARKERY:**
- CK a CK-MB – v normě
- AST, ALT a LD₅ ↑ v důsledku městnání na játrech
- **nové markery:** natriuretické peptidy, cGMP



NOVÉ MARKERY srdečního selhání

- **Natriuretické peptidy**
- **hormony syntetizované a skladované v atriálních kardiomyocytech**
- **mají vazorelaxační a natriuretický účinek**

- ***ANP, BNP* - produkovány kardiomyocyty**
- ***(CNP* - produkován buňkami endotelu cév a renálního epitelu**
- ***DNP, urodilatin)***

- **stimulem pro \uparrow sekreci je distenze nebo hypertrofie síní (hl. pravé), přetížení komor a ischemie myokardu (hl. pravé komory), expanze volumu (městnavé srdeční selhání, renální selhání, primární hyperaldosteronismus), \uparrow hladina glukokortikoidů, hypoxie, onemocnění štítné žlázy**
- ***ANP (atrial NP)***
- **vyšetření je vhodným markerem funkce pravé komory**
- ***BNP (brain NP)***
- **syntéza jako pre-pro-hormon \rightarrow proBNP (AK 1-108) - štěpení \rightarrow BNP (AK 77-108) a inaktivní NT-proBNP (AK 1-76)**
- **účinky: natriuréza, vazodilatace, diuréza, inhibice syntézy reninu a aldosteronu**
- **indikace: srdeční selhávání**
- **metodika: sendvičová imunoanalýza v plazmě (EDTA)**

Mg²⁺ /S a ICHS

- **ve formě koenzymu podíl na metabolismu lipidů, steroidů, sacharidů a aminokyselin, účast na odbourávání nukleových kyselin, katalýza reakcí s účastí ATP, tedy *reakcí přenosu energie potřebné pro svalovou kontrakci***
- **fyziologický antagonist Ca^{2+}**
- ***v myokardu brání zvýšenému influxu Ca^{2+} do buňky a podporují vypuzování Ca^{2+} z buňky***
- **mechanismus vlivu hypomagnezémie na ischemii myokardu:**
 $\downarrow \text{Mg}^{2+} \rightarrow \uparrow \text{influx } \text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{vazokonstrikce} \rightarrow$
zhoršení prokrvení myokardu \rightarrow zesílení ischemie

Mg²⁺ /S a ICHS

- fyziologické rozmezí - dospělí: 0,66 - 0,94 mmol/l
- studie:
- kontrolní skupina 0,75 ± 0,04 mmol/l
- ICHS nebo KMP
 - s diuretiky (↑ odpad Mg²⁺ močí) 0,64 ± 0,08 mmol/l
 - bez diuretik 0,68 ± 0,09 mmol/l
- → pacientům s kardiovaskulárním onemocněním kontrolovat Mg²⁺ /S; je namístě podávání preparátů Mg
- hypomagnezemie může být způsobena i podáváním digitalisových preparátů