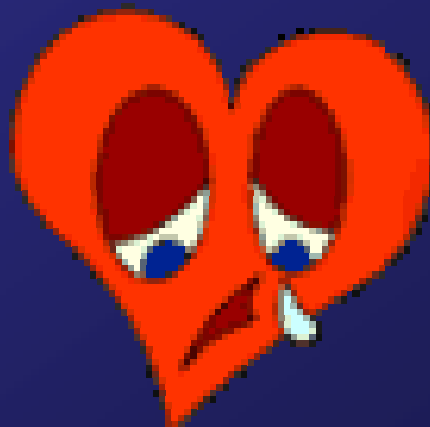


Ischemická choroba srdeční

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

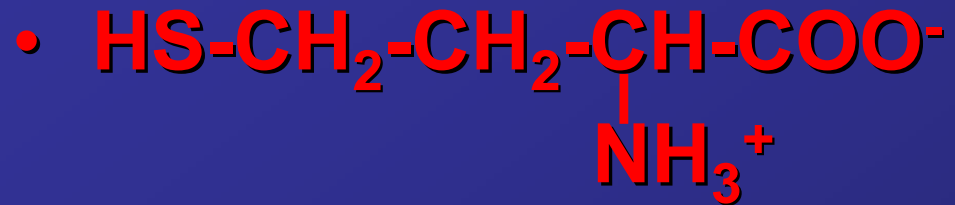
- věk (≥ 45 ♂, ≥ 55 ♀)
- pohlaví (♂)
- hypertenze (STK > 120)
- DM
- pozitivní RA (< 55 ♂,
 < 45 ♀)
- chol (LDL $> 2,6$ mmol/l,
HDL $< 1,4$ mmol/l)
- TAG ($\geq 1,14$ mmol/l]
- kouření, fyz. inaktivita
- hypertrofie LK

- nové

- homocystein
- CRP aj. markery zánětu
- fibrinogen
- markery nestability plátu



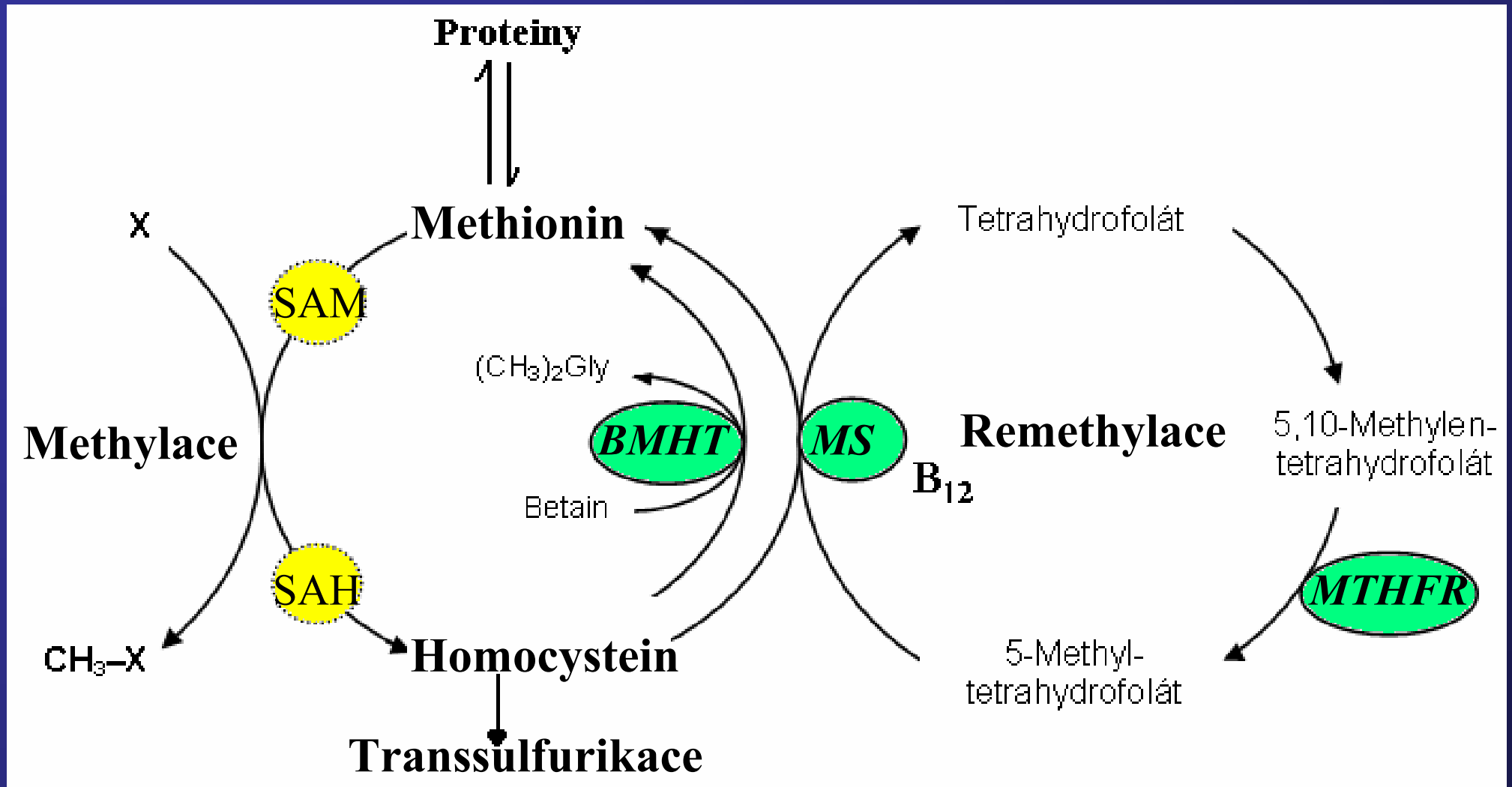
Homocystein



- významný nezávislý rizikový faktor rozvoje aterosklerózy

- vzniká při metabolismu esenciální aminokyseliny methioninu $\text{H}_3\text{C-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-COO}^-$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{NH}_3^+$

Metabolismus homocysteinu





Homocystein

Serin

CBS

B₆

Transsulfurikace

Cystathionin

B₆

2-Oxobutyrate

B₁₂

Succinyl-CoA

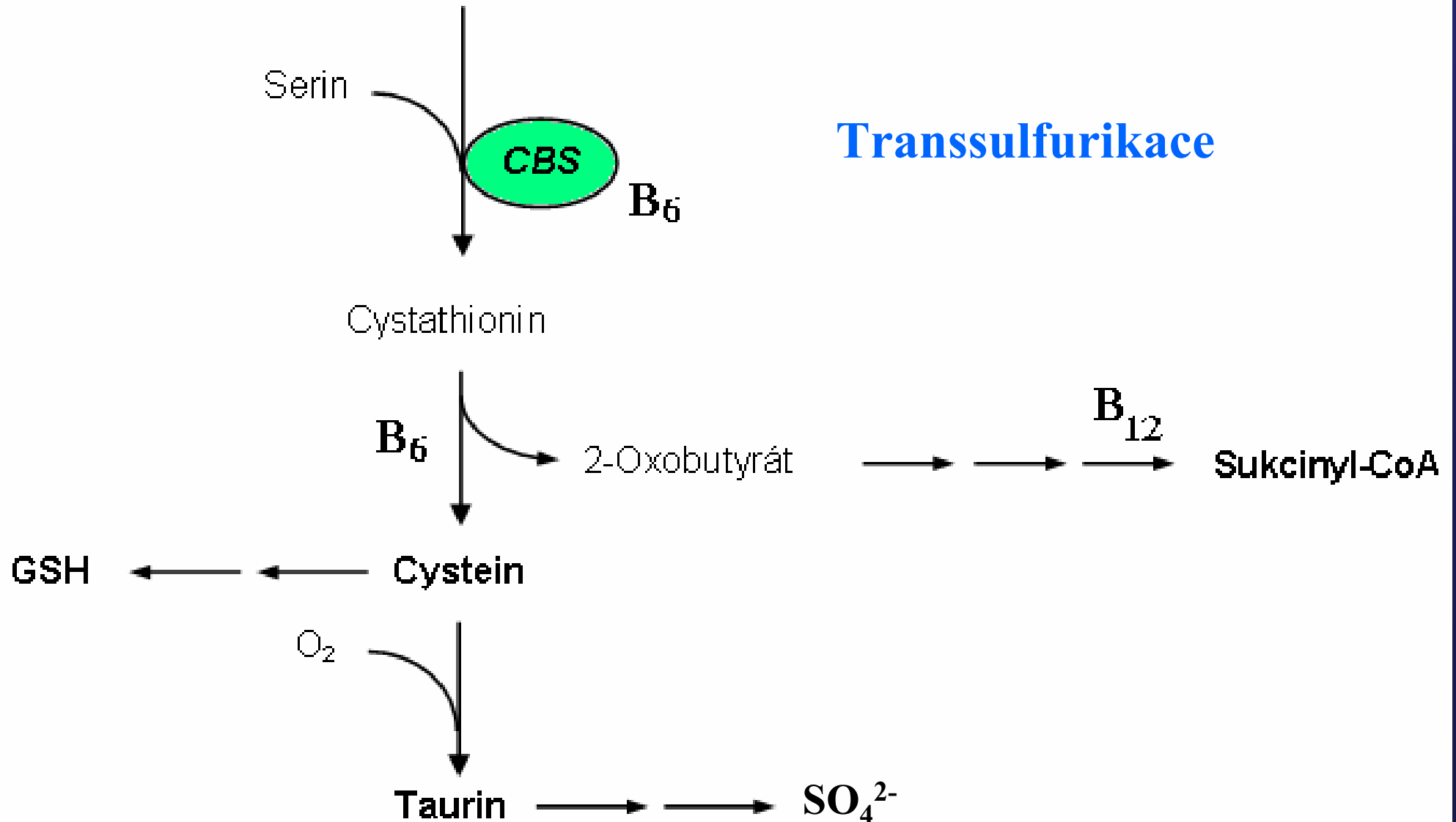
GSH

Cystein

O₂

Taurin

SO₄²⁻



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 \rightarrow \uparrow cholinu /S

Klinické formy ICHS

- **akutní:**

- nestabilní angina pectoris
- AIM Q-infarkt
- non-Q-infarkt
- náhlá srdeční smrt



- **chronické:**

- angina pectoris
- variantní angina pectoris
- nemá 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, \uparrow FW, \uparrow CRP), nacházíme \uparrow glc (reakce na stres) a v prvních dnech \downarrow 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

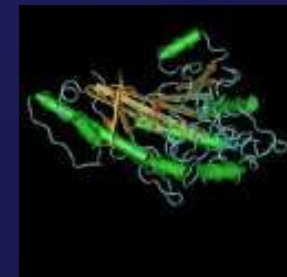
- stanovení aktivity AST - 1. použitý biochemický marker pro dg AIM (60. léta 20. stol.)
- **aspartát + 2-oxoglutarát** \leftrightarrow **oxalacetát + glutamát**
- nespecifický pro myokard, \uparrow i při poškození kosterního svalstva, hemolýze, jaterních chorobách, plicním infarktu aj.
- důležitý pro 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 rozsáhlejším 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

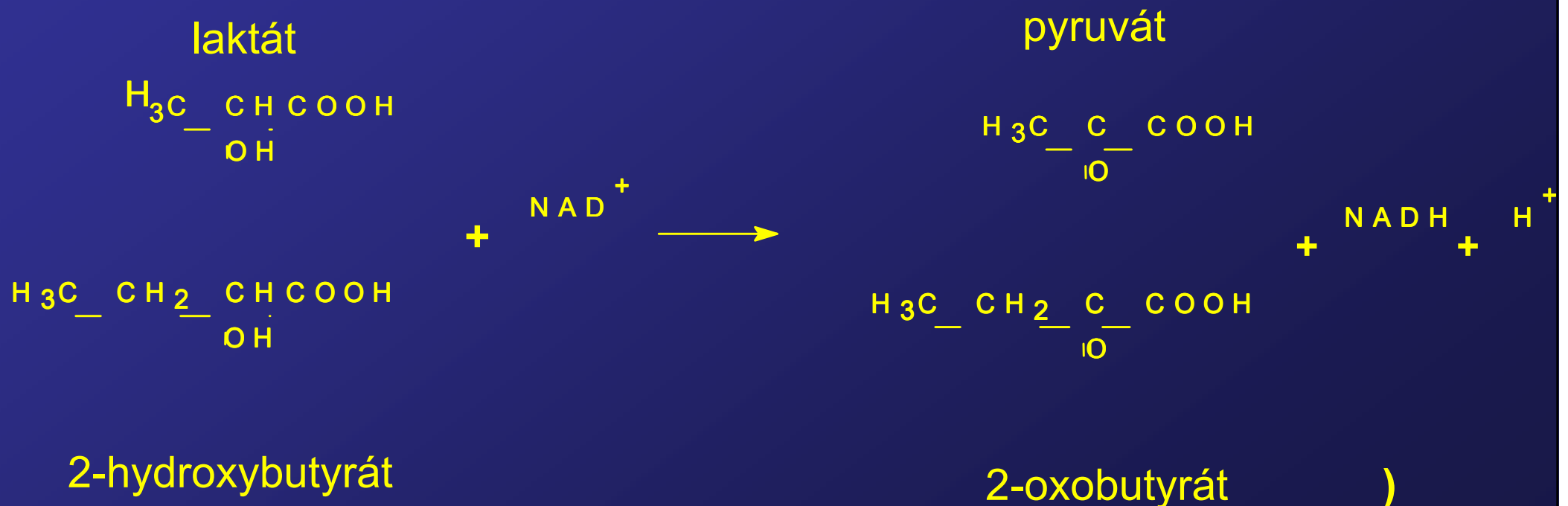
LD

- 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 LD_1 a LD_2 , 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

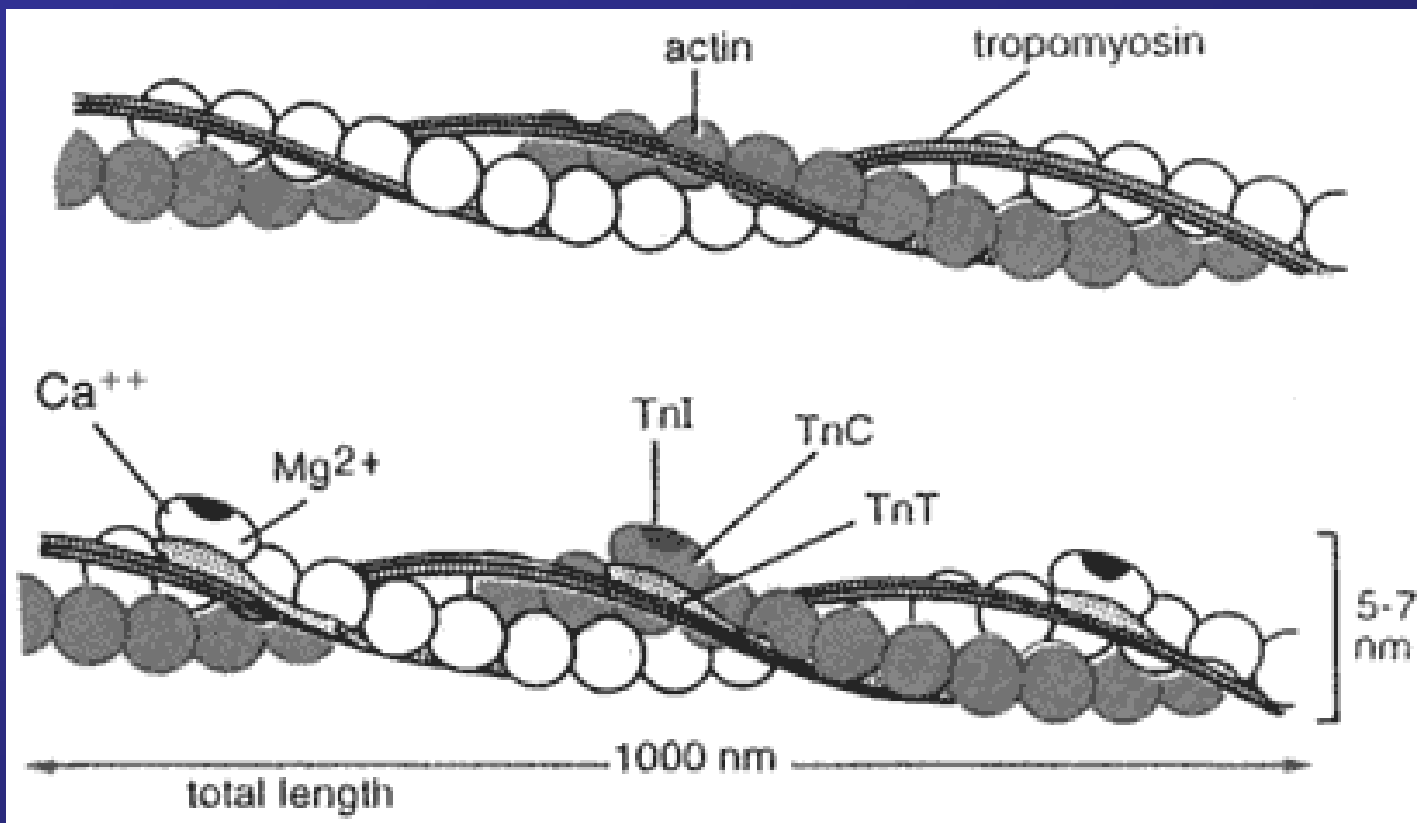
- cytoplazmatická bílkovina, zdroj O₂ v anaerobní fázi kontrakce, vyskytuje se v buňkách srdeční a kosterní svaloviny
- stanovení pro myokard nespecifické
- ↑ možné detekovat *již 0,5 - 2 hod po atace*
- díky nízké molekulové hmotnosti (17 100) snadno prochází glomerulem a z krve mizí nejrychleji ze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

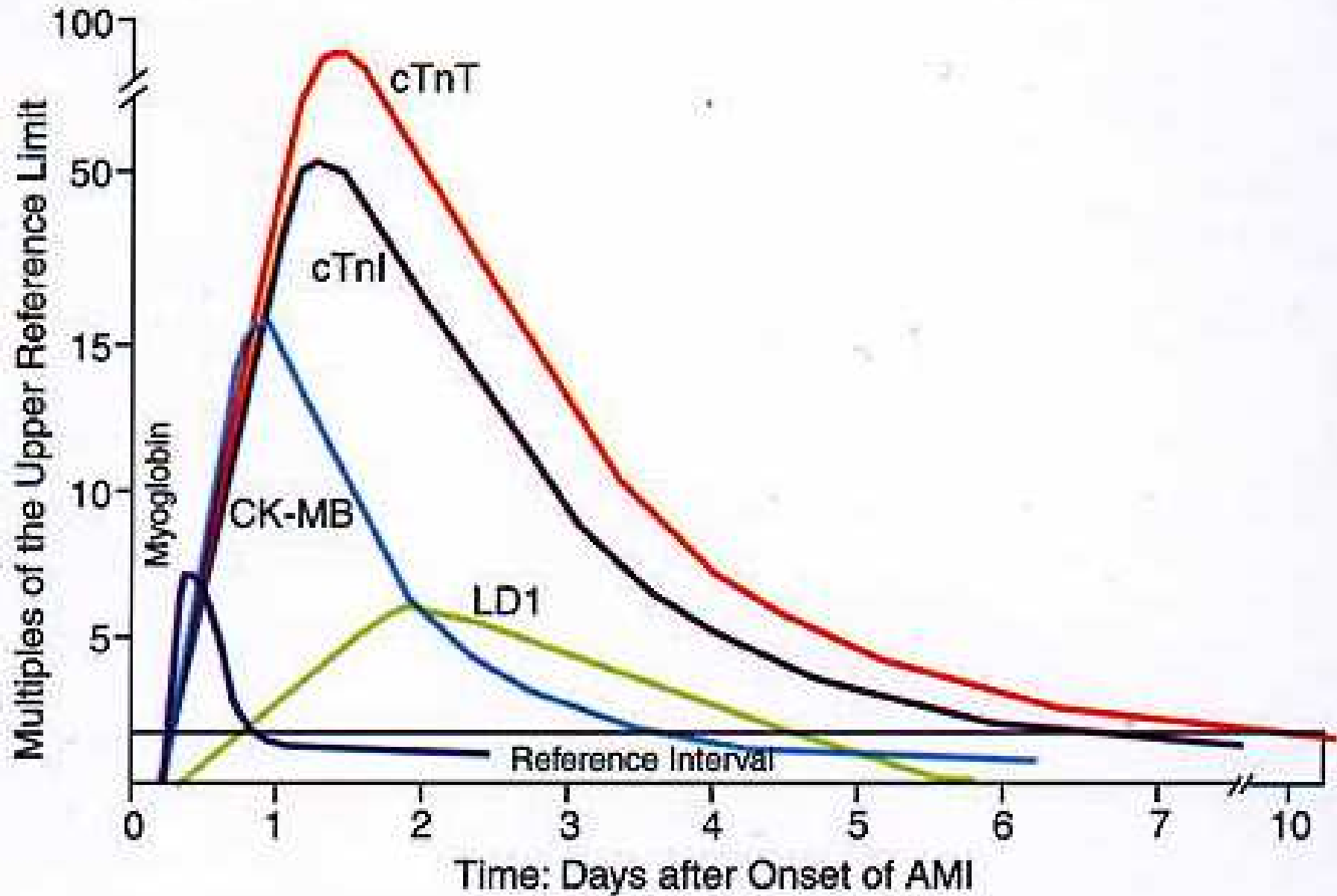
- pro myokard **specifičtější než TnT**
- cTnI (31 AK) není tvořen fetálními buňkami kosterní svaloviny a u dialyzovaných pacientů je ↑ cTnI méně častý než u cTnT
- **počátek vzestupu za 3,5-10 hod,
maximum během 9-16 hod,
návrat k 0 do 2 týdnů**

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** $\leq 0,1 \mu\text{g/l}$
- **TnI** $\leq 0,1 \mu\text{g/l}$

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)**

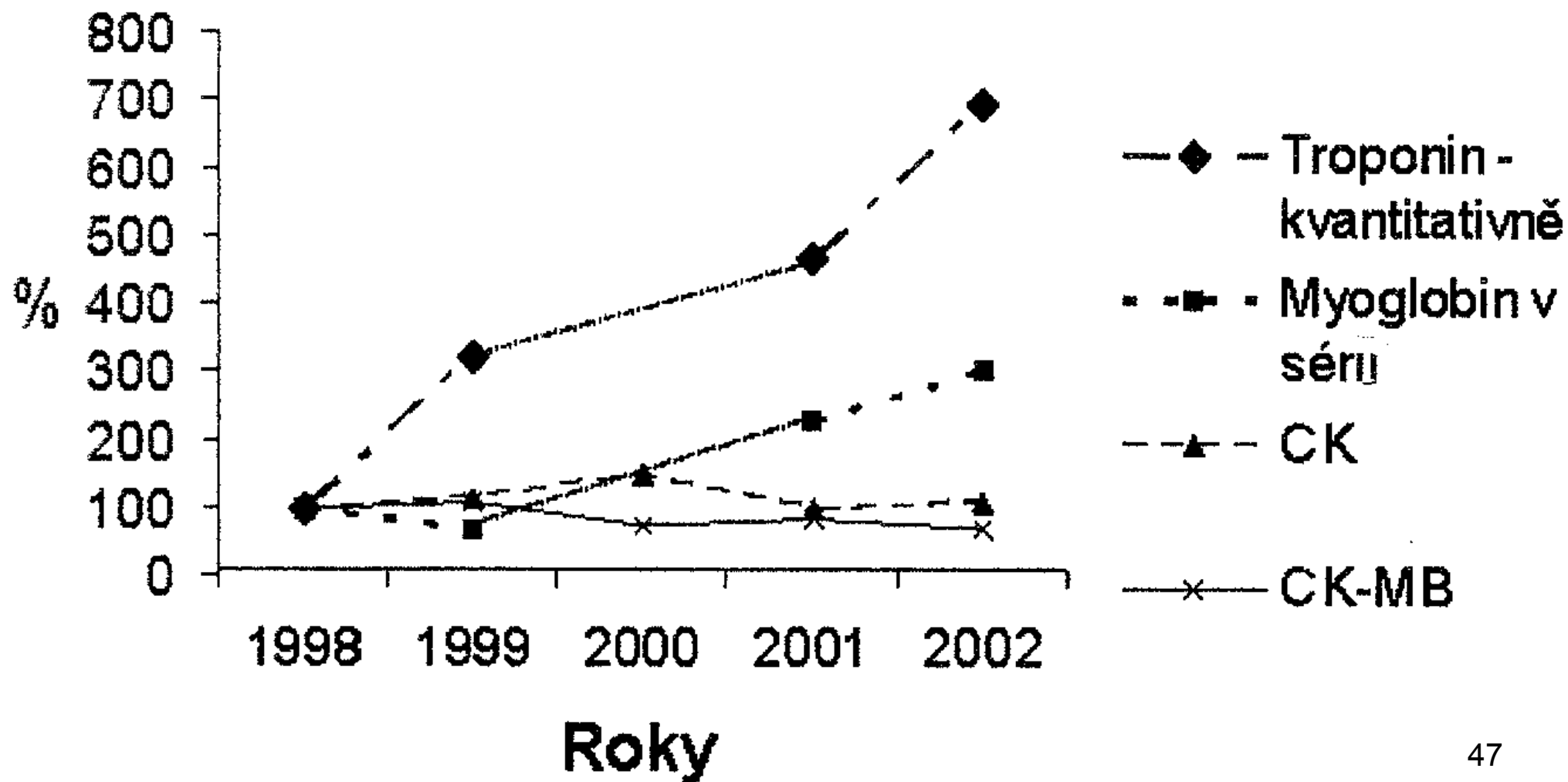
Interpretace výsledků

- Tn T
- $< 0,03 \mu\text{g/l}$: AIM lze vyloučit, opakujeme za 10-12 hod
- $0,03 - 0,1 \mu\text{g/l}$: doporučuje se opakovat vyšetření za 1 hod
- $0,1 - 2 \mu\text{g/l}$: poškození myokardu
- $> 2 \mu\text{g/l}$: masivní poškození myokardu

Interpretace výsledků

- Tn I
- $< 0,1 \mu\text{g/l}$: lze vyloučit AIM
- $0,6 - 1,5 \mu\text{g/l}$: AIM

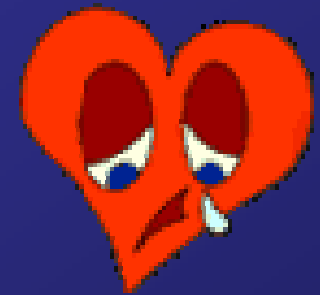
Relativní počet vyšetření srdečních markerů



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 ↑ 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), ↑ hladina glukokortikoidů, hypoxie, onemocnění štítné žlázy
- **ANP (atrial NP)**
- vyšetření je vhodným markerem funkce pravé komory
- **BNP (brain NP)**
- syntéza jako pre-pro-hormon → proBNP (AK 1-108) - štěpení → 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)

(Zdroj: FONS 1/2004)

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 Ca²⁺
- *v myokardu brání zvýšenému influxu Ca²⁺ do buňky a podporují vypuzování Ca²⁺ z buňky*
- mechanismus vlivu hypomagnezémie na ischemii myokardu:
↓ Mg²⁺ → ↑ influx Ca²⁺ → vazokonstrikce → zhoršení prokrvení myokardu → 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