

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

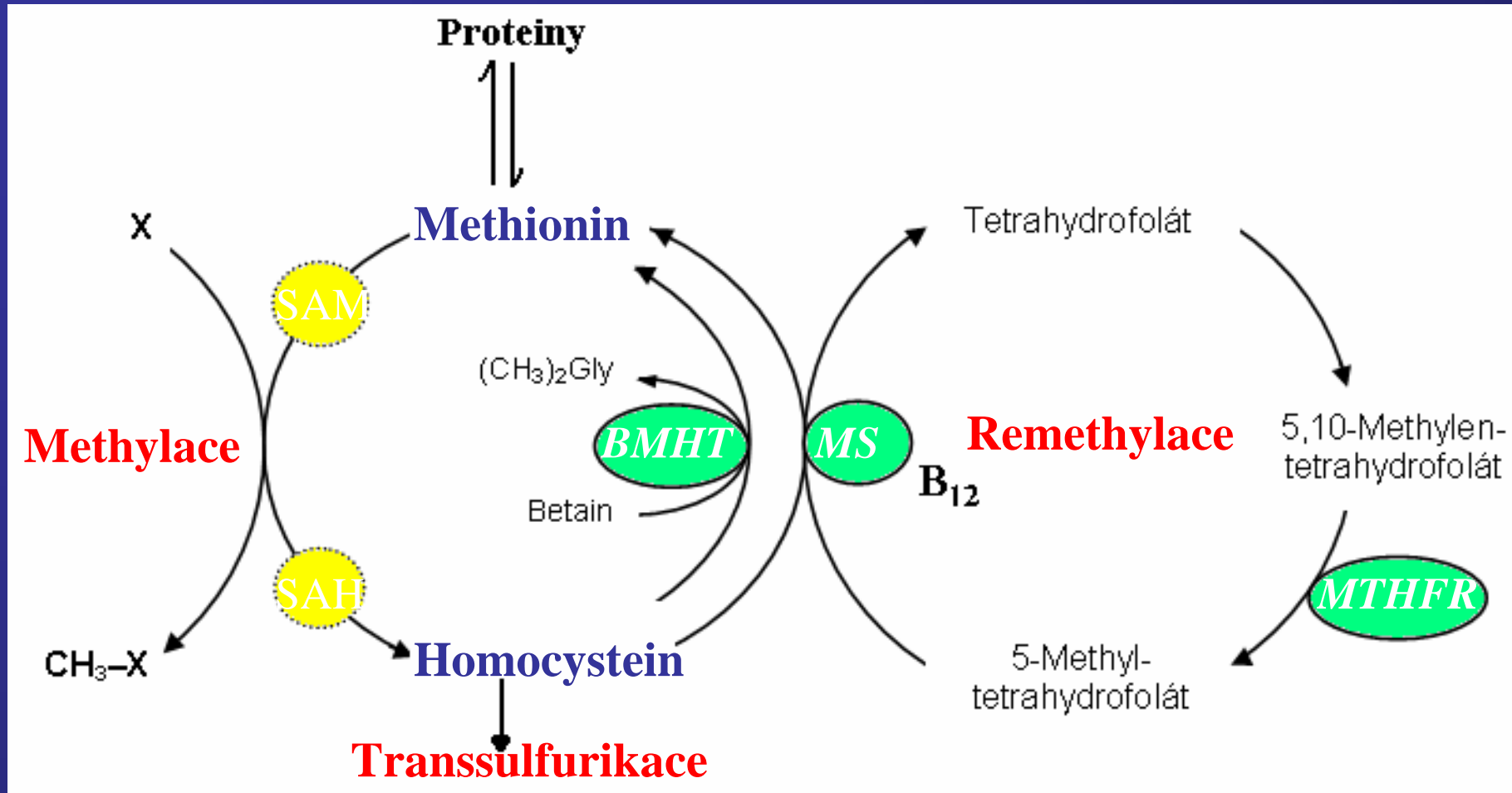
- **klasické**
 - věk (≥ 45 ♂, ≥ 55 ♀)
 - pohlaví (♂)
 - hypertenze (STK > 120)
 - DM
 - pozitivní RA (< 55 ♂, < 45 ♀)
 - chol (LDL $> 2,6$ mmol/l, HDL $< 1,3$ mmol/l)
 - TAG ($\geq 1,14$ mmol/l]
 - Lp(a)
 - metabolický sy
 - CHRI
 - kouření, fyz. inaktivita
 - hypertrofie LK
- **nové**
 - hcy
 - CRP aj. markery zánětu
 - fibrinogen
 - markery nestability AS plátu



Metabolický (Reavenův) syndrom

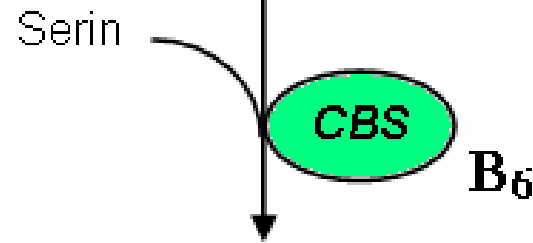
- obvod pasu > 102 cm ♂, > 88 cm ♀
- + minimálně 2 z následujících nálezů:
 - TK $\geq 130/85$
 - glc /P $\geq 5,6$ mmol/l
 - HDL-chol $< 1,0$ mmol/l ♂, $< 1,3$ mmol/l ♀
 - TAG $> 1,7$ mmol/l

Metabolismus homocysteinu



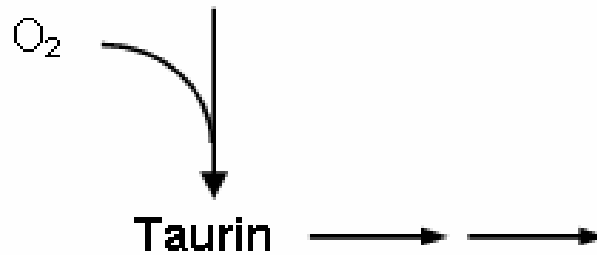
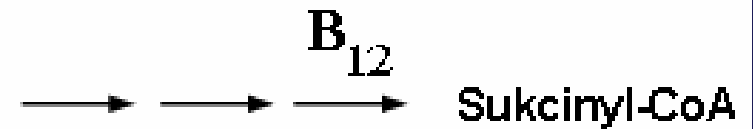
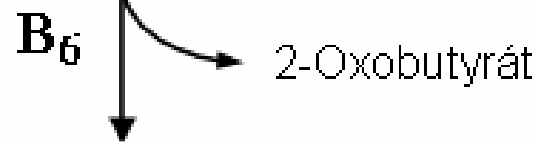


Homocystein



Transsulfurikace

Cystathionin



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)

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

Další markery zánětu u ICHS a AS

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

Markery nestability AS plátu

- **PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A)**
- **Zn²⁺ metalopeptidáza štěpící IGFBP4 (insulin-like growth factor binding protein 4)**

- **fosfolipáza D**
- **hydrolýza: fosfatidylcholin → kys. fosfatidová + cholin**
- **její aktivace → ↑ 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, \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

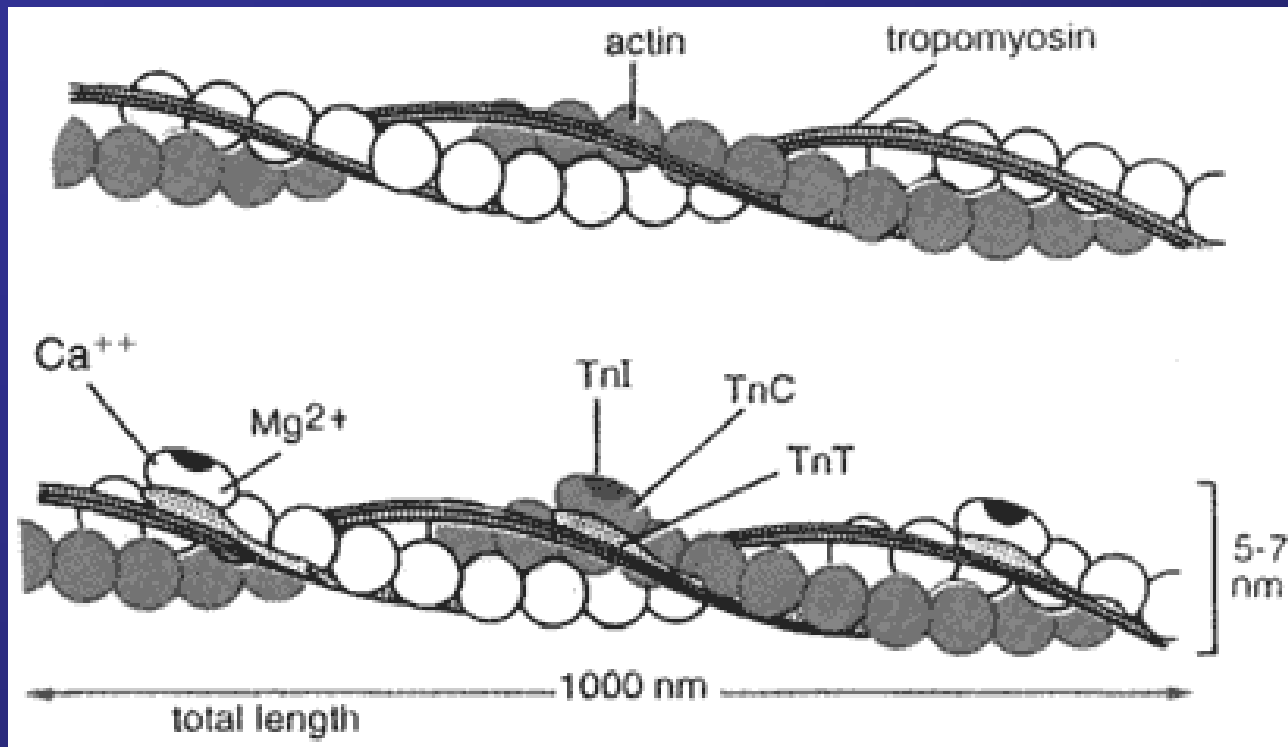
Laboratorní diagnostika AIM

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



Troponin

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



TnC váže Ca²⁺

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** (u zdravých jedinců nedetekovatelný)
- **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

- oba cTn poskytují v diagnostice a při stratifikaci rizika dalšího vývoje kardiovaskulárních komplikací rovnocenné klinické informace
- 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

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 časnou diagnostiku
reinfarktu.**

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

AST

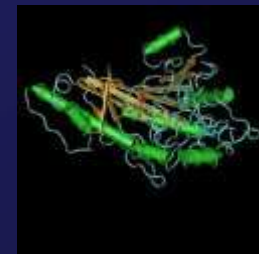
- stanovení aktivity AST - 1. použitý biochemický marker pro dg AIM (60. léta 20. stol.)
- **aspartát + 2-oxoglutarát ↔ oxalacetát + glutamát**
- nespecifický pro myokard, ↑ i při poškození kosterního svalstva, hemolýze, jaterních chorobách, plicním infarktu aj.
- důležitý pro dg AIM je **poměr AST/ALT >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 v rámci celkového vyšetření a dif. dg., pro dg AIM se nedoporučuje.*

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
- *pro dg AIM se nedoporučuje*



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

- 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 TnT

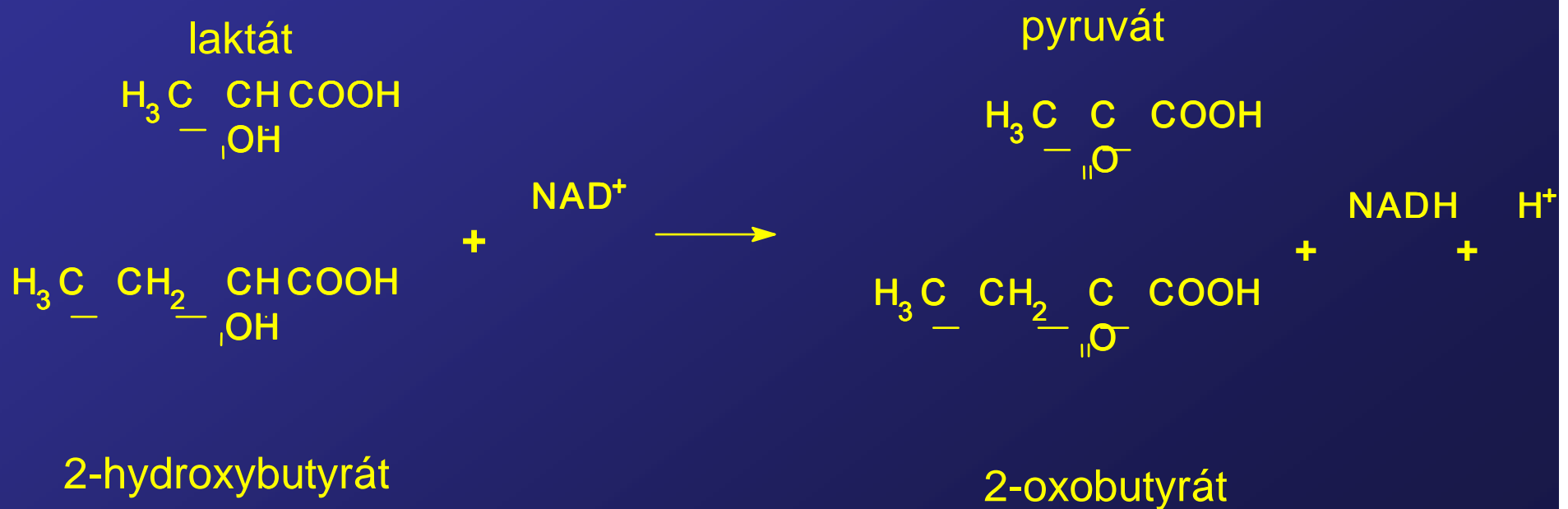
LD

- 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:



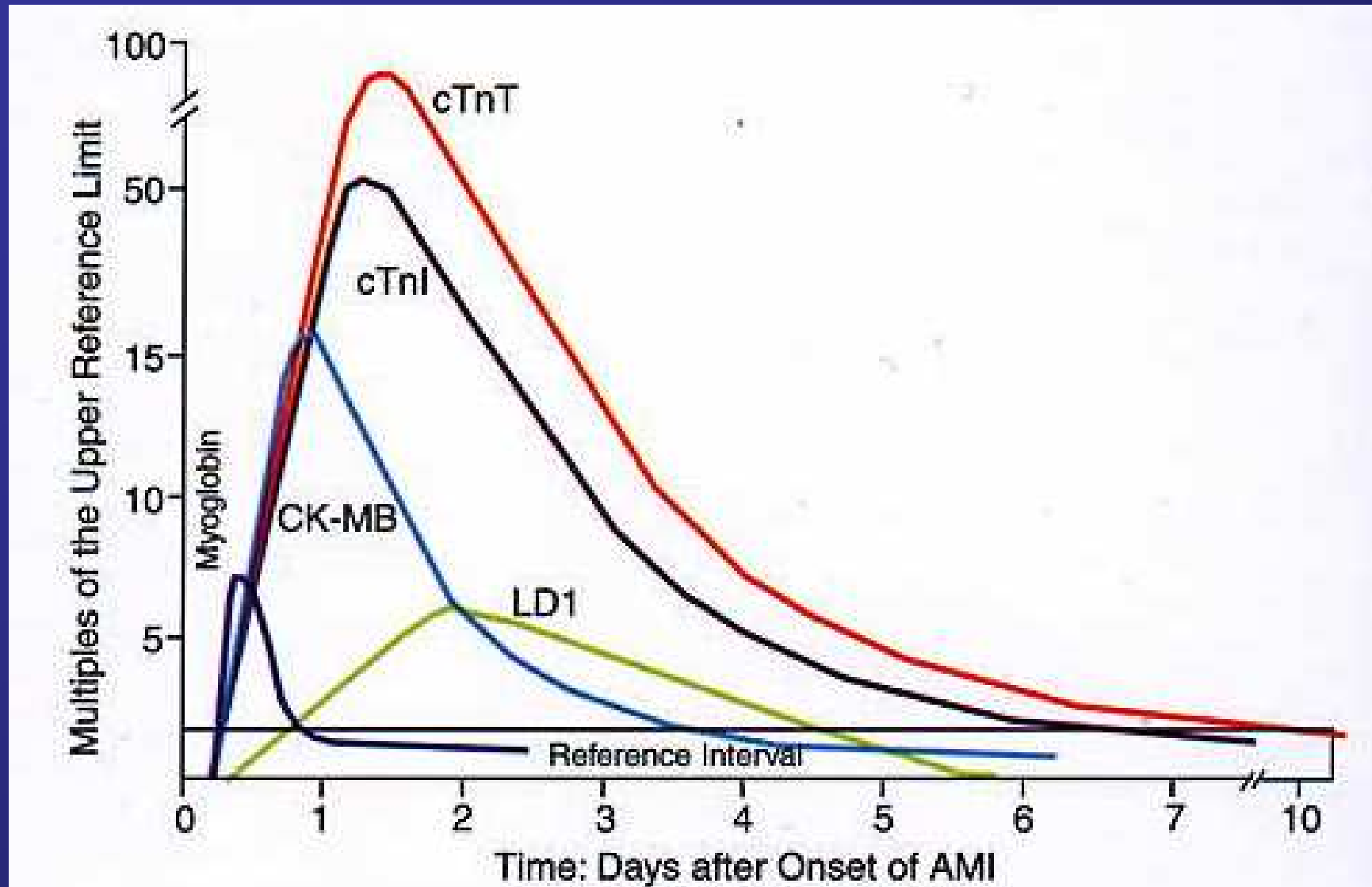
LD - HBD

- počátek vzestupu podobně jako celková LD
za 6-12 hod,
maximum za 30-72 hod,
návrat k normě za 10-15 dní
- ***pro dg AIM se nedoporučuje***

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

kritérium	AST	CK	$\frac{CK-MB}{CK}$	Mb	cTnT
dg senzitivita	64	94	74	97	100
dg specifičnost	57	57	92	57	97

Dynamika vybraných srdečních markerů u AIM



Fyziologické nebo cut off hodnoty biochemických markerů AIM

- TnT $\leq 0,03 \mu\text{g/l}$
- Tnl od $\leq 0,01$ do $\leq 1,5 \mu\text{g/l}$ (dle výrobce)
- Mb ♂ 16-76 $\mu\text{g/l}$ ♀ 7-64 $\mu\text{g/l}$
- (v závislosti na velikosti svalové hmoty)
- CK-MB mass $< 5 \mu\text{g/l}$

- 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
- LD ♂ 3,3-7,5 $\mu\text{kat/l}$ ♀ 3,3-6,3 $\mu\text{kat/l}$
- HBD $\leq 3,0 \mu\text{kat/l}$

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 ad.
- **kardiomarkery**
- **Mb** - při potížích trvajících 2-12 hod, normální renální funkci, vyloučení sval. postižení
- **TnT, I** - vždy
- **za 6-9 hod; za 12-24 hod po příjmu**

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)**

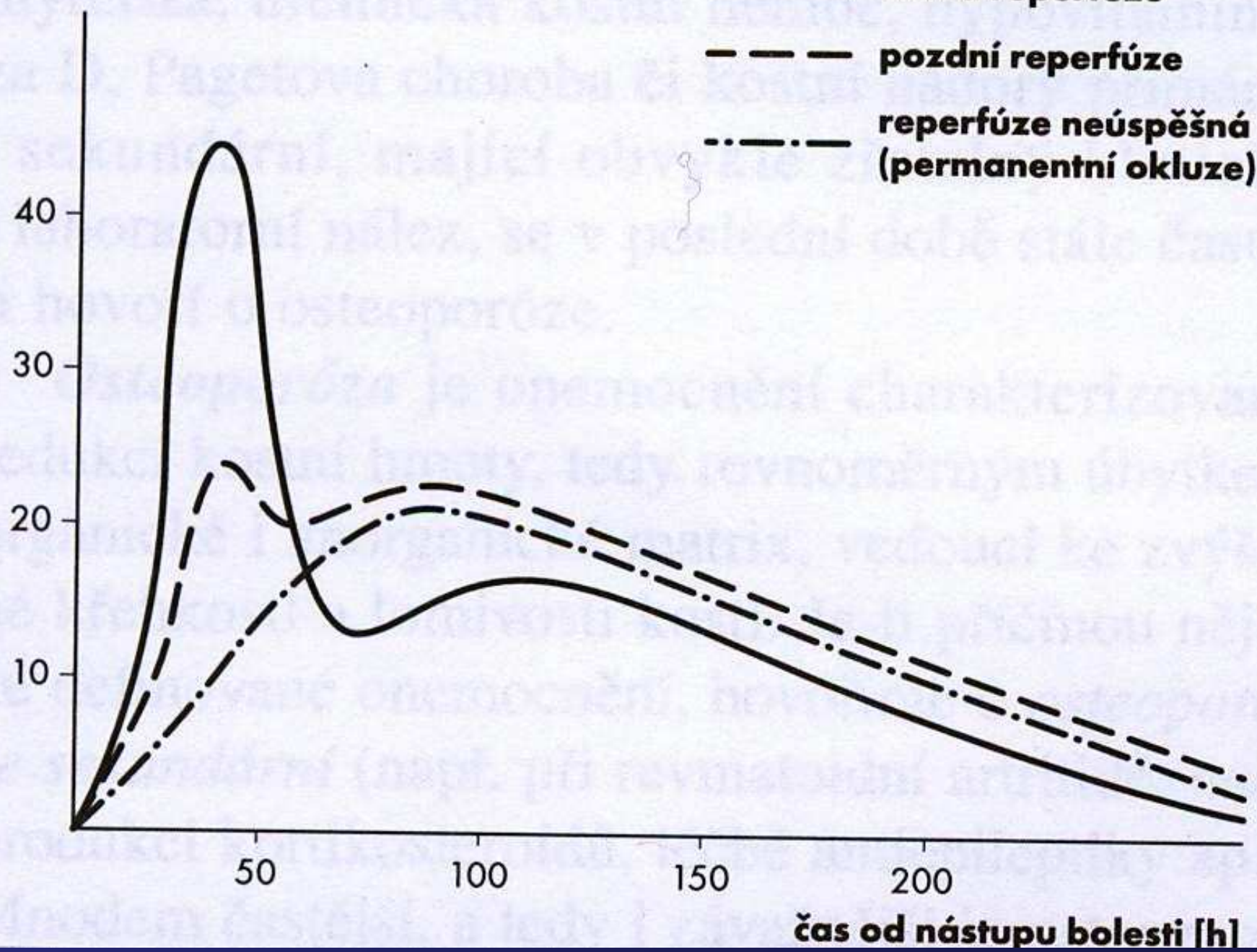
Interpretace výsledků

- 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

Potvrzení reperfúze myokardu

- **fibrinolýza** → **washout fenomén** (IC proteiny nahromaděné v ischemické tkáni se vyplaví do cirkulace) → strmější a rychlejší ↑ koncentrací kardiomarkerů v plazmě
- Hodnotí se:
 - $T_{max}-T_0$ (time to peak): počátek fibrinolýzy - kulminace hodnoty /P
 - C_1-C_0 (slope) nebo C_1/C_0 (ratio): strmost ↑ hodnota v 1. hod terapije

troponin T [$\mu\text{g/l}$]

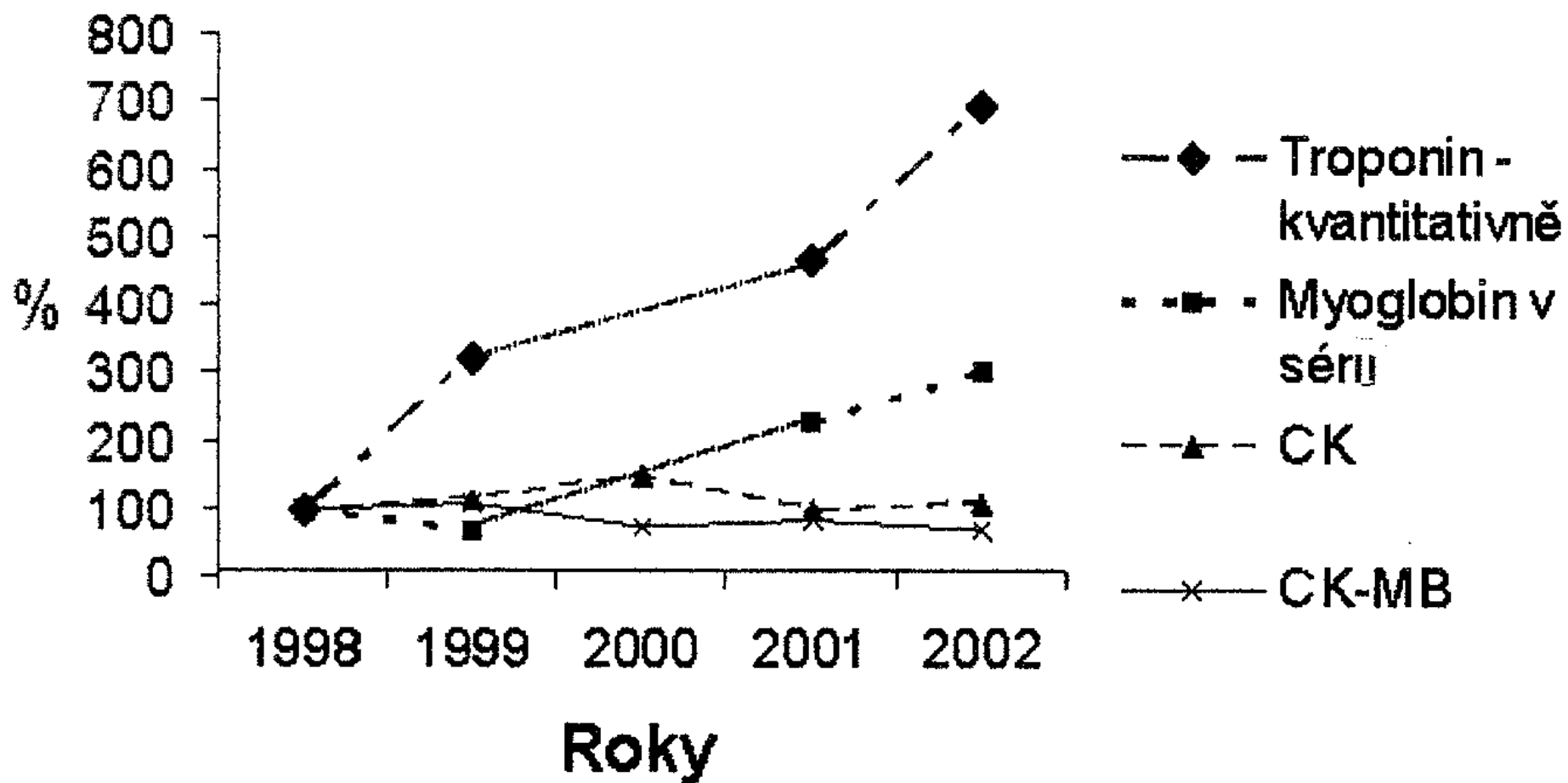


čas od nástupu bolesti [h]

Kritéria úspešnosti reperfúze u AIM

analyt	úspešná reperf.		neúspešná reperf.
	$C_1 - C_0$	$T_{\max} - T_0$ (h)	$T_{\max} - T_0$ (h)
Mb	> 150 $\mu\text{g/l}$	< 3	> 12
CK	> 0,7 $\mu\text{kat/l}$	< 14-18	> 14
CK-MB mass	> 10 $\mu\text{g/l}$	< 8-12	> 12
TnT	> 0,2 $\mu\text{g/l}$	< 14	> 14

Relativní počet vyšetření srdečních markerů



DALŠÍ MARKERY V DG AKUTNÍCH KORONÁRNÍCH SYNDROMŮ

- **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
- velmi citlivý a **časný** indikátor poškození myokardu
- **↑ během 0,5-2 hod, návrat k normě do 2 dnů**
- **peak cca 20násobkem fyziologického rozmezí**

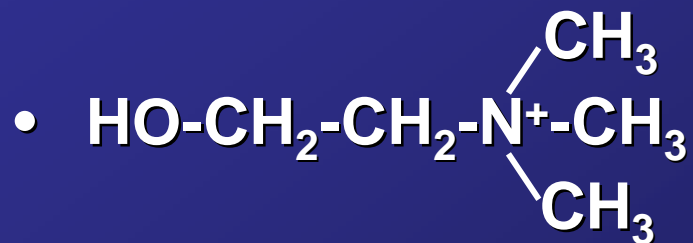
DALŠÍ MARKERY V DG AKUTNÍCH KORONÁRNÍCH SYNDROMŮ

- IMA (ischemia-modified albumin)
- změněný N-konec molekuly → změněná schopnost vázat některé prvky (Co)
- velmi časný nespecifický marker ~ v séru minuty po ischemii, vrchol za 1 a více hod, návrat k normě během 6-12 hod
- výzkum

DALŠÍ MARKERY V DG AKUTNÍCH KORONÁRNÍCH SYNDROMŮ

- HFABP (heart fatty acids binding protein)
- podobně časný marker poškození myokardu jako GPBB

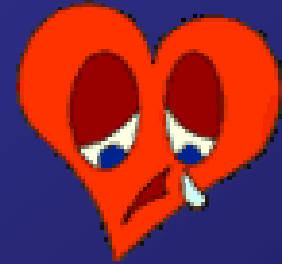
- WBCHO (whole blood cholin)



uvolňován fosfolipázou D
aktivovanou ischemií z
membránových fosfolipidů

- **posouzení rizika destabilizace AS plátu**
- ↑ i u jaterního a renálního selhání a nádorů

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
- staré 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 (ANP, BNP, NTproBNP)*
- hormony syntetizované a skladované v kardiomyocytech
- mají vazorelaxační a natriuretický účinek
- Jako markery funkce pravé komory a srdečního selhání se v současnosti používají **BNP a NTproBNP**.

ANP (atrial NP)

- 28 AK peptid **produkovaný atriálními myocyty**
- **Stimuly ↑ sekrece:**
 - distenze síní
 - napnutí stěny cév
 - stimulace β -rec.
 - hypernatrémie
 - ANGT-II
 - endothelin (vazokonstriktor)
- ↑ sekrece i u CSWS (cerebral salt wasting sy), spojeného s hyponatrémií, hypoosmolalitou a hyperhydrací

Fyziologické účinky ANP

- **Renální**

- ↑ glomerulární filtrace → ↑ **exkrece Na⁺ a vody**
- ↓ reabsorpce Na⁺
- Inhibice sekrece reninu → inhibice RA systému
- ↓ sekrece aldosteronu

- **Kardiovaskulární**

- ↑ cGMP v bb. hladké svaloviny cév a inhibice účinků katecholaminů → **relaxace hladké svaloviny cév**
- Inhibice maladaptní hypertrofie srdeční

- **V tukové tkáni**

- ↑ uvolňování volných MK
- ↑ intracelulární cGMP → indukce fosforylace hormon-senzitivní lipázy

BNP (brain NP) /P

- poprvé izolován z vepřového mozku → název
- u lidí **produkován bb. srdečních komor**
- **32 AK polypeptid secernovaný při excesivním napnutí ventrikulárních kardiomyocytů**
- syntéza jako pre-pro-hormon → proBNP (AK 1-108) - štěpení → **BNP (AK 77-108)** a inaktivní NTproBNP (AK 1-76)

BNP /P

- Váže se a aktivuje receptory NP stejně jako ANP, ale s 10x nižší afinitou. Jeho biologický poločas rozpadu je ovšem dvojnásobný.



- **Účinky:** ↓ cévní rezistence a centrálního žilního tlaku, vazodilatace
↑ natriurézy, diurézy
↓ srdečního výdeje a ↓ krevního objemu

NTproBNP (N-terminal) /S

- 76 AK **N-terminální fragment ko-**
secernovaný společně s BNP:
- syntéza jako pre-pro-hormon →
proBNP (AK 1-108) - štěpení →
BNP (AK 77-108) a biologicky
inaktivní NTproBNP (AK 1-76)
- **cut off = 125 ng/l = 14,75 pmol/l**₆₀
- (1 pmol/l = 8,457 ng/l; 1 ng/l = 0,1182 pmol/l)