

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 (MPO, PAPP-A, WBCHO)



Preventivní kardiologie

–

markery pro stanovení rizika kardiovaskulárních onemocnění

- Lipidy
- Lp-PLA₂
- ApoB
- hsCRP
- Lp(a)
- NTproBNP
- FBG

Metabolický (Reavenův) syndrom

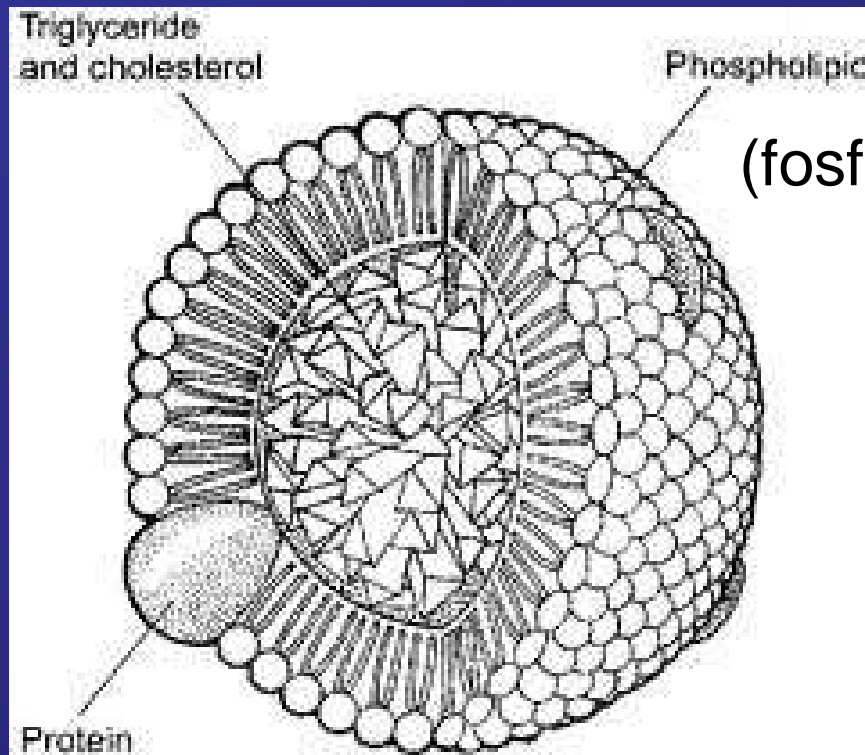
- obvod pasu > 102 cm ♂, > 88 cm ♀
- + minimálně 2 z následujících nálezů:
 - TK $\geq 130/85$
 - glc /P $\geq 5,6$ mmol/l
 - HDL-chol $< 1,0$ mmol/l ♂, $< 1,3$ mmol/l ♀
 - TAG $> 1,7$ mmol/l

Lp-PLA₂ (fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteiny)

- **produkována makrofágy a pěnovými bb. cévní intimy = lokálně v AS plátu**
- Vazba na lipoproteinové částice:
- cca **80% LDL**
- cca 20% HDL
- nepatrně Lp(a) ad. lipoproteiny

Lp-PLA₂

- hydrolyzuje esterové vazby v lipoproteinech:

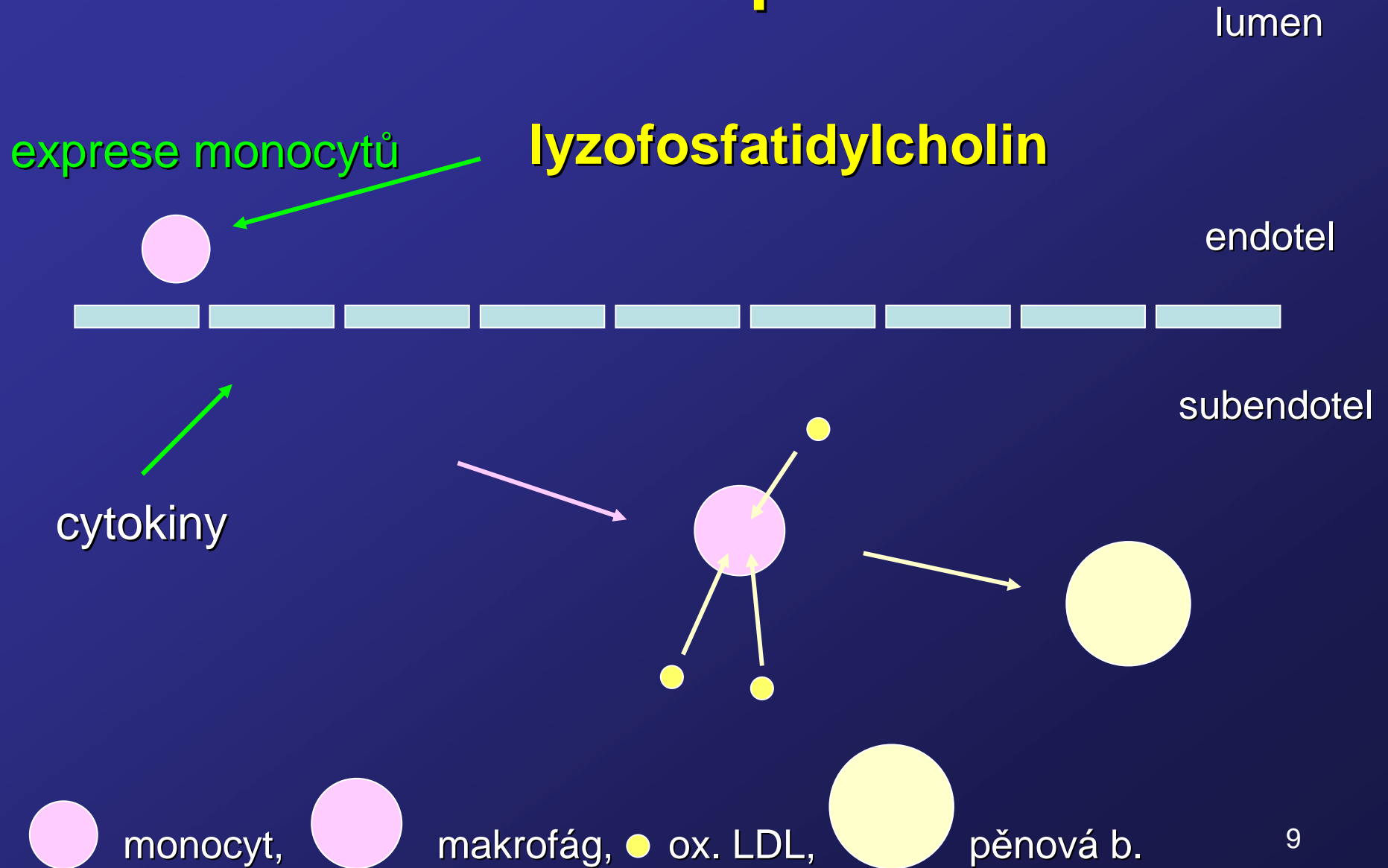


(fosfatidylcholin)

lyzofosfatidylcholin

mediátor zánětu

Vznik AS plátu



Lp-PLA₂

- = marker nestability AS plátu
- predikce rizika AIM a CMP
- hraniční koncentrace = 200 – 235 µg/l
- vysoká, riziková koncentrace > 235 µg/l

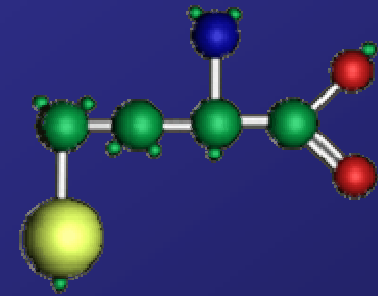
CRP

- reaktant akutní fáze
- syntetizován hlavně v játrech
- **funkce** – rozeznat patogeny a poškozené buňky a zprostředkovat jejich eliminaci komplementem a fagocyty
- **mechanismus působení u AS:** aktivace komplementu a fagocytů, ↑ vychytávání LDL-částic makrocyty, indukce 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

Homocystein



- nezávislý rizikový faktor rozvoje aterosklerózy?
- vzniká při metabolismu Met; nutné B₁₂, B₆, folát
- referenční rozmezí = 5 -15 $\mu\text{mol/l}$
- **HYPERHOMOCYSTEINÉMIE**
 - mírná 15 - 30 $\mu\text{mol/l}$
 - střední 30 - 100 $\mu\text{mol/l}$
 - těžká > 100 $\mu\text{mol/l}$



trombembolie

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**

HYPERHOMOCYSTEINÉMIE

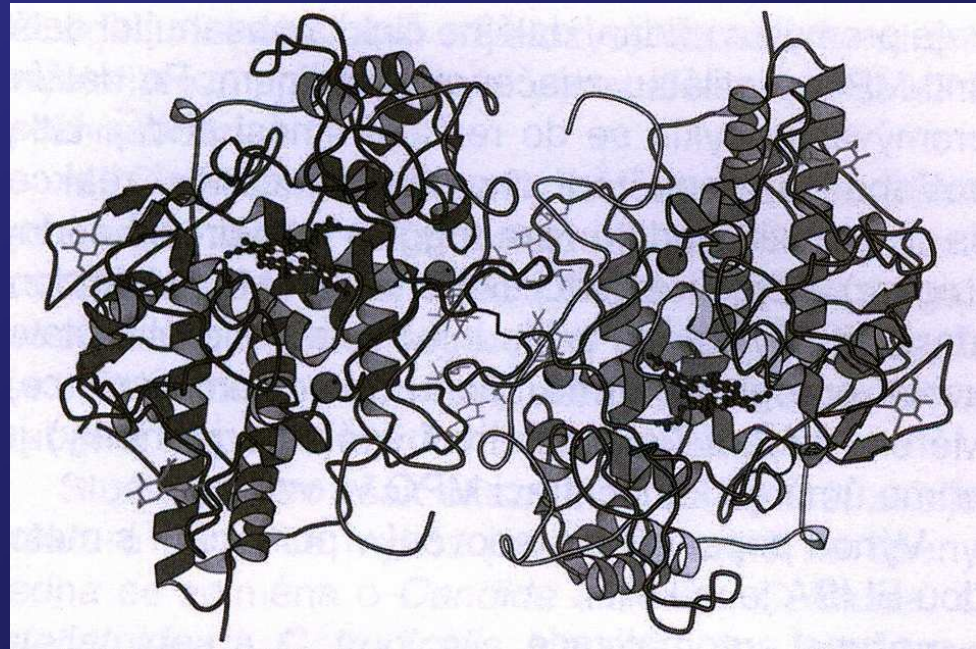
- **přítomna u řady onemocnění:**
- vaskulární onemocnění, selhání ledvin, VVV, neuropsychické choroby, malignity, tyreopatie
- **příčiny:**
- karence vitamínů
- genetické (→ deficit enzymů MTHFR, CBS)
- renální selhání
- léky (antagonisté folátu, antiepileptika, fibráty,...)
- **léčba:**
- kyselina listová, vitamín B₁₂ a B₆
- strava chudá na Met při homocystinurii

Další markery zánětu u ICHS a AS

- počet leukocytů
- CD 40 (solubilní, protrombotická aktivita)
- monocytární chemoatraktivní protein
- MPO (prozánětlivá aktivita, destabilizace AS plátu)

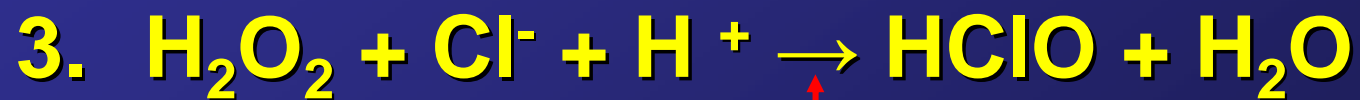
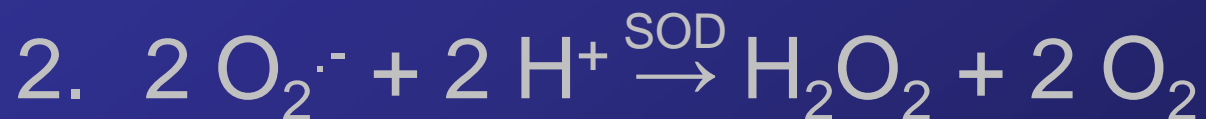
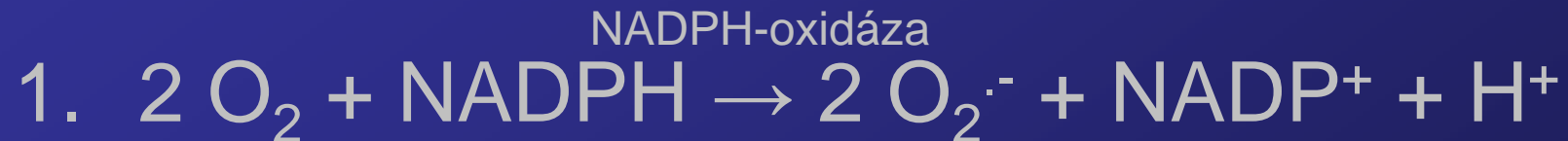
MPO (myeloperoxidáza)

- **Hemoprotein** (→ sekret obs. neutrofilů nazelenalý), tetramer ze 2 stejných dimerů, z nichž každý lehký a těžký řetězec (3 izoformy MPO dle vel., glykosylovaný), vazebná místa pro Ca^{2+} (struktura aktiv. centra) a Cl^- (fční role)
 - Fyziologicky **v azurofilních granulích neutrofilních granulocytů a v lyzosomech monocytů**



MPO

- Význam při respiračním vzplanutí:





↑
NO⁻



50x účinnější k zabíjení mikrobů než H_2O_2

HCIO

- **Zabíjí fagocytované bakterie, plísně, parazity, prvoky, viry, nádorové bb.** 
- **Chlorace proteinů (akonitáza, synt. chol, SOD)**
- **Oxidační poškození LDL, GAG aj.**
- **Podpora zánětlivých reakcí** 
- **Progrese aterosklerózy**
- **Destabilizace aterosklerotického plátu**

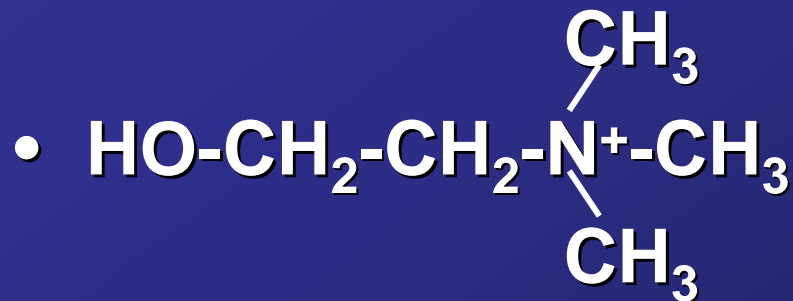
Markery nestability AS plátu

- **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, B (=WBCHO)**

Markery nestability AS plátu

- **WBCHO (whole blood cholin)**



z membránových fosfolipidů
uvolňován fosfolipázou D
aktivovanou ischemií

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

Klinické formy ICHS

- **akutní:**
 - nestabilní angina pectoris
 - IM
- **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
- Klasická 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 2000/2007 nová (re)definice dle ESC / ACC (European Society of Cardiology / American College of Cardiology):**
- **vzestup a pokles biochemických markerů myokardiální nekrózy + další kritérium (klinika, EKG)**



Dg MI od 2007

- **Nález vzestupu a/nebo poklesu srdečních markerů (nejlépe troponinu) s nejméně 1 hodnotou nad 99. percentilem horní hranice referenčního rozmezí společně s průkazem ischemie myokardu jedním z následujících:**
 - **klinické příznaky ischemie;**
 - **změny EKG svědčící pro novou ischemii (nové změny úseku ST-T nebo nová blokáda levého raménka);**
 - **EKG nález patologické vlny Q;**
 - **zobrazení nálezu nové ztráty životaschopného myokardu nebo nové regionální abnormity pohybu stěny myokardu.**

Nová klinická klasifikace IM (od 2007)

Klas.	Popis
1	Spontánní IM související s ischemií v důsledku primární koronární příhody, jako např. eroze a nebo ruptury AS plátu, natržení nedo disekace
2	IM sekundární k ischemii v důsledku nedostatečného zásobení O ₂ , způsobeného koronárním spasmem nebo embolií, anemií, arytmii, hypertenzí nebo hypotenzí
3	Náhlá neočekávaná srdeční smrt, zahrnující srdeční zástavu, často s příznaky svědčícími pro ischemii s novou elevací úseku ST; novou blokádu levého raménka; nebo patologický nebo angiografický průkaz čerstvé koronární trombózy – při nepřítomnosti nálezů srdečních markerů
4a	IM spojený s PCI (percutaneous coronary intervention)
4b	IM spojený s dokumentovanou stenózou stentu
5	IM spojený s CABG (coronary artery bypass grafting)

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.

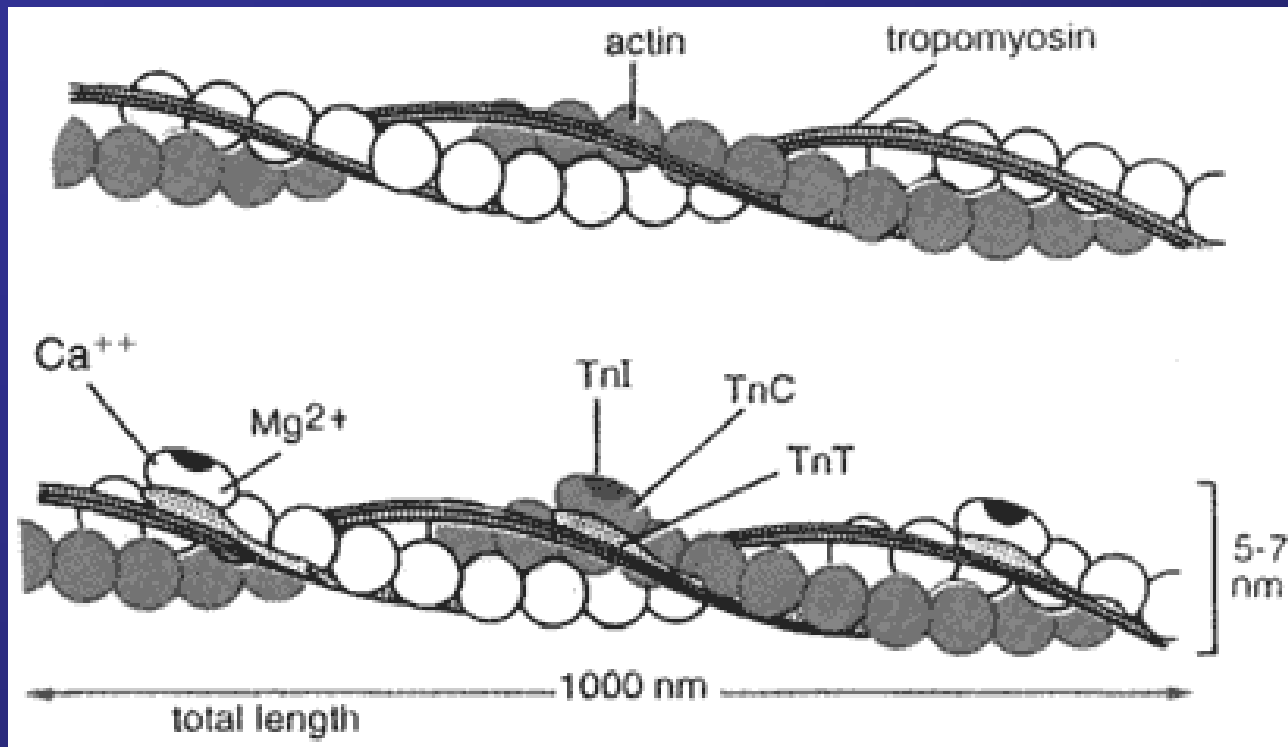
Laboratorní diagnostika AIM

- staré markery
- enzymy
- AST
- CK
- CK-MB
- LD
- HBD
- současné markery
- troponiny
- CK-MB mass
- myoglobin



Troponin

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



TnC váže Ca²⁺

TnT váže Tn
komplex na
tropomyosin

TnI brání vazbě
aktin-myosin

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 48% ↑ cTnT, 98% hs cTnT → změřit bazální hodnotu!)

Příčiny elevace Tn při nepřítomné ICHS

- **Srdeční kontuze nebo jiný úraz** včetně chirurgických zásahů
- **Městanvé srdeční selhání**
- **Disekace aorty**
- **Postižení aortální chlopně**
- **Hypertrofocká KMP**
- **Tachy- nebo bradyarytmie nebo srdeční blokáda**
- **Rhabdomyolýza**
- **Plicní embolie, těžká plicní hypertenze**
- **Renální selhání**
- **Akutní neurologické postižení**, včetně mozkové příhody a subarachnoideálního krvácení
- **Infiltrativní choroby**, např. amyloidóza, hemochromatóza, sarkoidóza a skleroderma
- **Zánětlivá onemocnění**, např. myokarditida nebo postižení myokardu endo-/perikarditidou
- **Léková toxicita nebo toxiny**
- **Kriticky nemocní pacienti**, zvláště s dýchacím selháním nebo sepsí
- **Popáleniny**, zvláště při postižení >30% tělesného povrchu
- **Extrémní fyzická zátěž**

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**)
- 94-98% TnT vázáno na cytoskelet, vyplavuje se později (**během 3-4 dnů**) → pozdní dg.
- **návrat k normě během 1-3 týdnů**
- **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 normě do 2 týdnů

TnT x TnI

- TnT - vyšší citlivost
- TnI - vyšší specifita
- TnT – vyšetřovací metoda mezinárodně uniformní
- u TnI chybí standardizace metody měření → obtížnost srovnání výsledků
- u TnT klinický problém při interpretaci zvýšení u pacientů s renálním selháním (dop. změřit bazální (hs) cTnT před zahájením dialýz)

TnI

- **Cut off = od 0,01 do 1,5 mg/l (dle výrobce)**

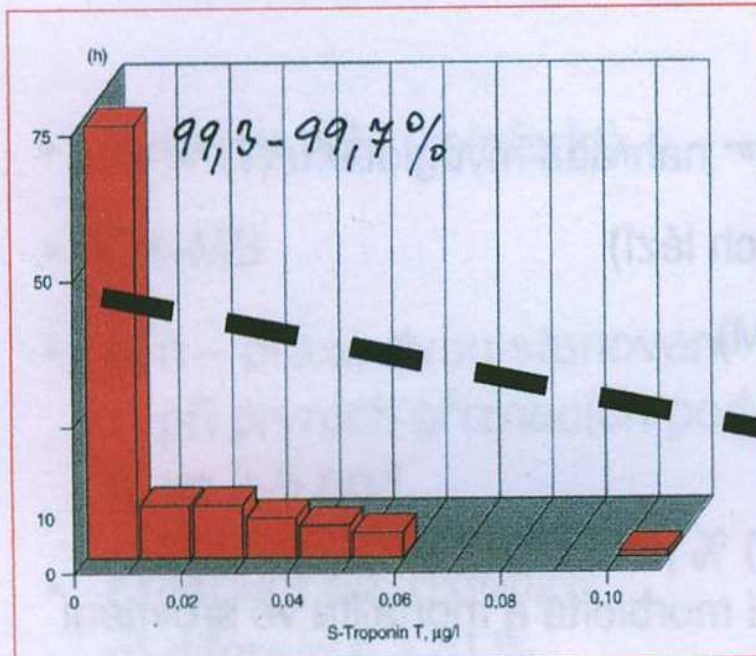
Příklady testů na stanovení

- Access, Beckman Coulter
- Advia Centaur, Siemens
- AiO, Innotrac
- Architect STAT, Abbott
- AxSym, Abbott
- Dimension R&L, Siemens
- Elecsys, Roche
- Hexagon Troponin, Human
- Immulite 2000, Siemens
- Immulite 2500, Siemens
- Immulite, Siemens
- IMx, Abbott
- Liaison, DiaSorin
- Pathfast, Mitsubishi
- Stratus CS, Siemens
- Tosoh AIA
- Triage, Biosite
- Vidas, bioMerieux
- Vitros ECI, Ortho

cTnT

	2000	2009
Metoda	Elecsys TnT IV. generace	Elecsys hs TnT V. generace
Analytická senzitivita (Limit of detection) μg/l (ng/ml)	0.01 – 0.1	0.001 – 0.01
Cut off μg/l (ng/ml)	0.03	0.013 (výrobce)

cTnT u zdravých osob

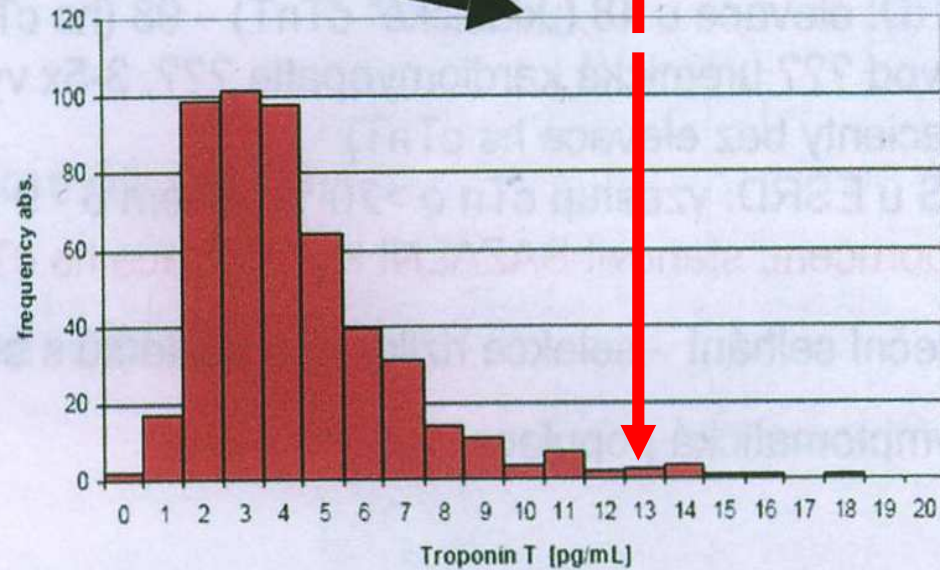


Obr. 4. 6. Hodnoty S-Troponinu T u 99 zdravých osob.

cTnT (2000)

0,013 ng/ml

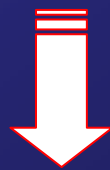
hs cTnT (2009)



Obr. 1: Distribuce hodnot hs TnT u zdravé populace. Předběžné referenční hodnoty testu Elecsys®TroponinT hs. 99-tý percentil odpovídá 13 pg/ml (ng/l) (N = 500). Předběžné údaje výrobce.

hs cTnT

- kinetika stejná jako cTnT, ale ↑ zachycen dříve → náhrada Mb?
- prognostický marker, prediktor kardiovaskulárního rizika, neznamená dg IM



více patologických nálezů, přesun části pacientů s nestabilní AP do NSTEMI

Další možnosti klin. využití hs TnT

- Dialyzovaní pacienti na počátku + průběžně
- Prinzmetalova AP
- Plicní embolie; plicní asfyxie
- Dárci orgánů
- Extrémní vytrvalostní sval. námaha
- Myokarditidy
- Chemoterapie (antracykliny, CPA, 5-FU)
- Feochromocytom (kardiotox. účinek katecholaminů)
- Výkony na koronárních tepnách
- Sepse, kriticky nemocní
- Poranění hrudníku

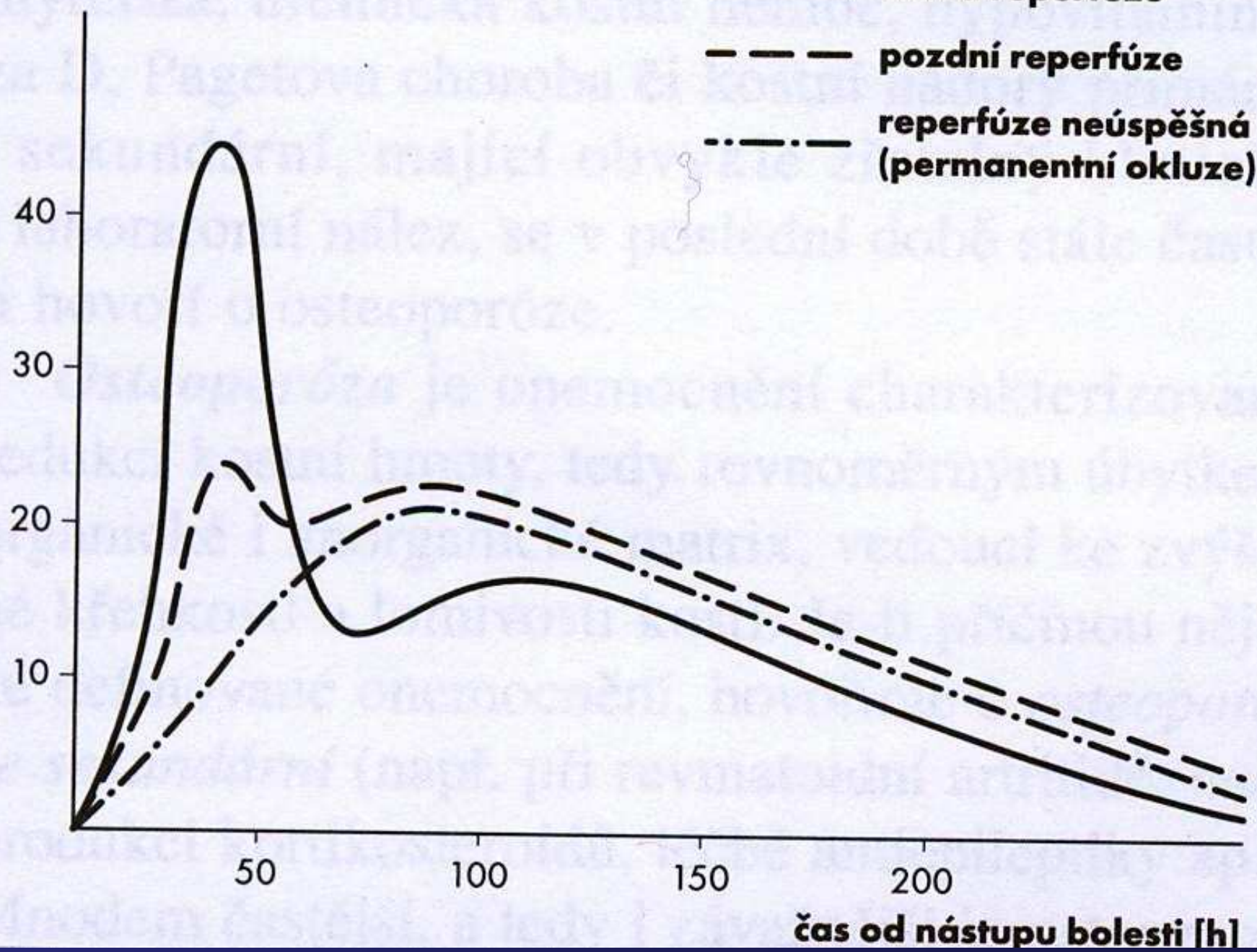
Potvrzení reperfúze myokardu

- **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

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

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



čas od nástupu bolesti [h]

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.**

Myoglobin

- **Fyziologické hodnoty: ♂ 16-76 mg/l ♀ 7-64 mg/l**
(v závislosti na velikosti svalové hmoty)

Příklady kitů na stanovení

- Access, Beckman Coulter
- ACS:180, Siemens
- Advia Centaur, Siemens
- AiO, Innotrac
- Architect STAT, Abbott
- AxSym, Abbott
- BN 2, Siemens
- Cobas Integra, Roche
- Elecsys & cobas e411, Roche
- Immulite 2500, Siemens
- Immulite, Siemens
- IMx, Abbott
- Konelab, Thermo Electron
- Liaison, DiaSorin
- Modular E & cobas e601, Roche
- Pathfast, Mitsubishi
- Stratus CS, Siemens
- Tina-Quant, Roche
- Triage, Biosite
- Vidas, bioMerieux
- Vitros 250-950, Ortho

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)**

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

CK-MB mass

- imunochemické stanovení hmotnostní koncentrace **(mg/l) MB izoenzymu kreatinkinázy**, ne aktivity
- **kreatin + ATP ↔ kreatinfosfát + ADP**
- reakce se specifickou protilátkou → prokáží se i částečně degradované molekuly, které již ztratily enzymatickou aktivitu

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 mass

- **Cut off = 5 µg/l**

Příklady kitů na stanovení

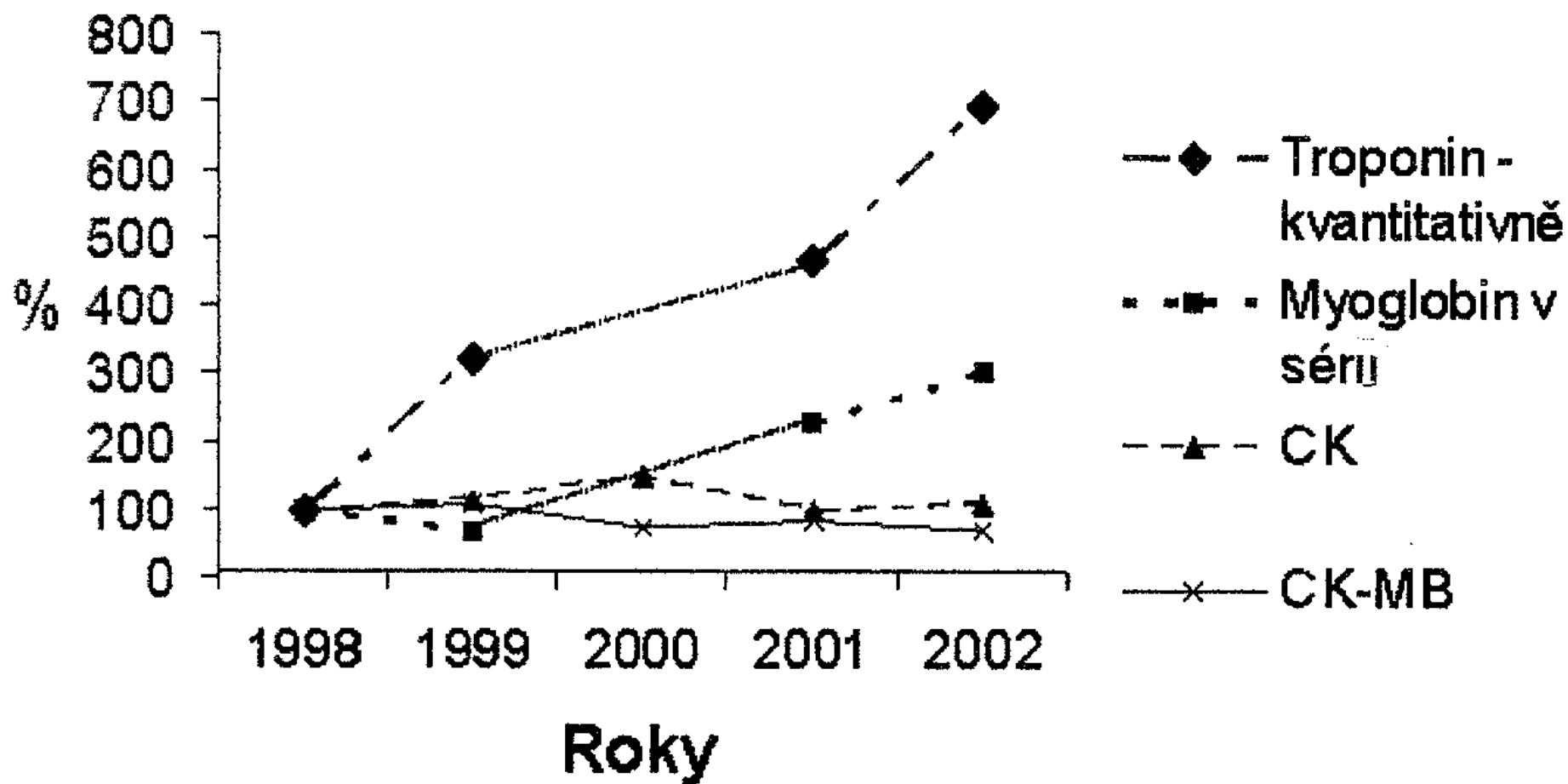
Access, Beckman Coulter
ACS:180, Siemens
Advia Centaur, Siemens
AiO, Innotrak
Architect STAT, Abbott
AxSym, Abbott
Cardiac-reader, Roche
Cobas h 232, Roche
Dimension R&L, Siemens
Elecsys & cobas e411, Roche
Immulite 2000, Siemens
Immulite 2500, Siemens
Immulite, Siemens

Immuno 1, Siemens
IMx, Abbott
Liaison, DiaSorin
Magic Lite, Siemens
Modular E & cobas e601, Roche
Opus, Siemens
Pathfast, Mitsubishi
Stratus CS, Siemens
Tosoh AIA
Triage, Biosite
Vidas, bioMerieux
Vitros ECi, Ortho

Hlavní oblast využití srdečních markerů

CK-MB mass	větší AIM	PCI
cTn	menší AIM, NSTEMI, posouzení kardiovaskulárního rizika	léky
hs cTn	posouzení kardiovaskulárního rizika	prevence?

Relativní počet vyšetření srdečních markerů



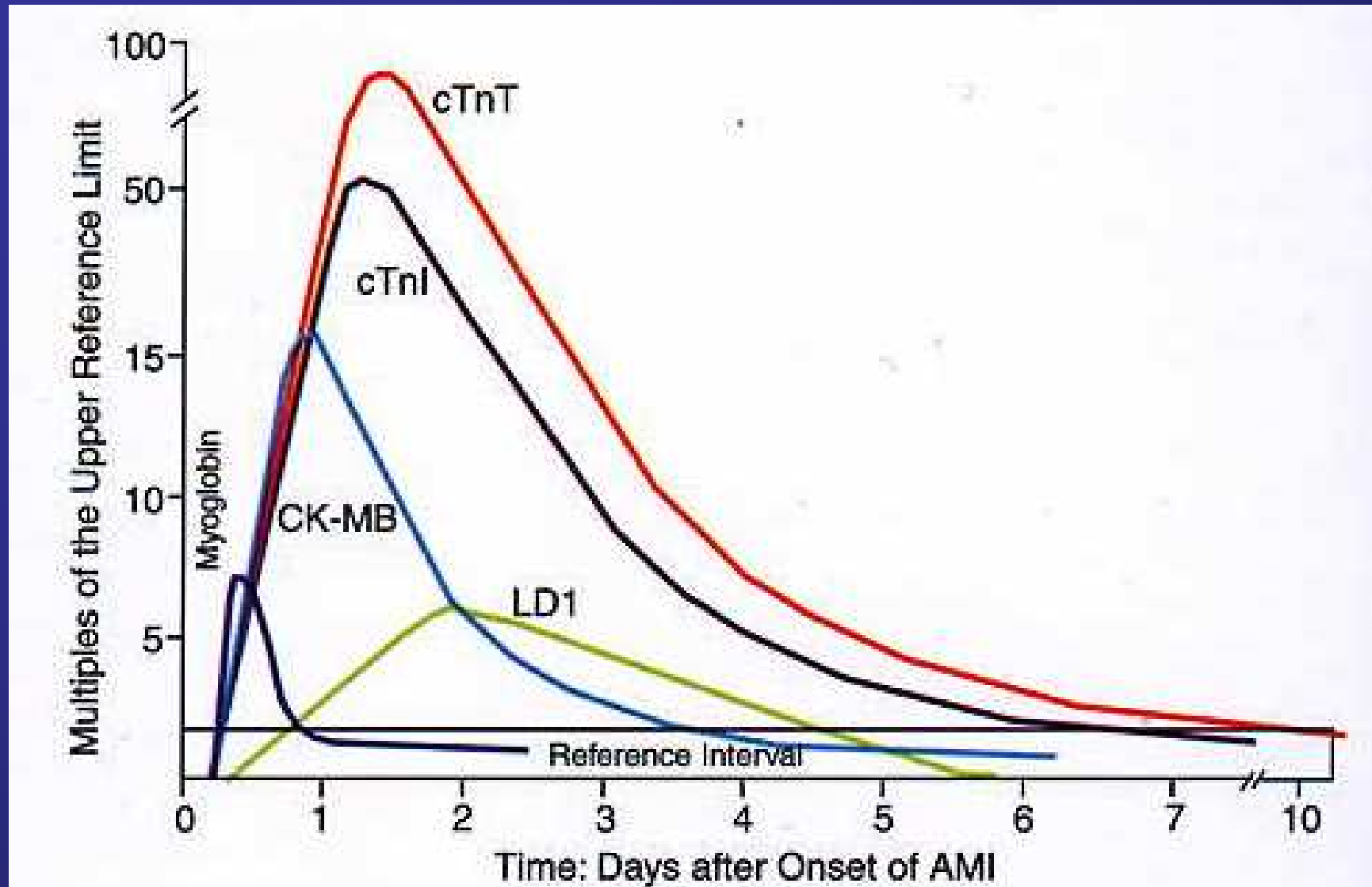
Staré markery pro dg AIM - enzymy

- **CK, CK-MB**
- **AST** (1. marker AIM, 60. léta 20. stol.;
Asp + 2-OG \leftrightarrow OA + Glu)
- **LD** (dg v pozdním období;
laktát + NAD⁺ \leftrightarrow pyruvát + NADH + H⁺)
- **HBD** (2-hydroxybutyrátDH; = LD_{1,2})
- **Pamatovat na \uparrow hladiny při AIM!**

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	Mb	cTnT
dg senzitivita	64	94	97	100
dg specifičnost	57	57	57	97

Dynamika vybraných srdečních markerů u AIM



Fyziologické nebo cut off hodnoty katalytických koncentrací enzymů

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

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

- **h-FABP (heart fatty acid binding protein)**
- FABP – 9 typů v organismu, h-FABP specifický pro myokard
- cytosolový protein, účastní se oxidace MK
- počátek ↑ za 1-3 hod
- max. za 6-8 hod
- návrat k normě za 24-30 hod

Proteinové biočipy

- Multimarkerová analýza kardiomarkerů
- *Př.: Evidence Investigator (Randox):*
- **TnI, Mb, CK-MB mass**
- **GPBB, HFABP, CA III**
- <http://www.randox.com/cardiac.php>

CA III

- = **karbonátdehydrogenáza (karbonanhydráza) III**
- **Není kardiomarker, v myokardu se nevyskytuje**
- Kombinace vyš. CA III / Mb ↑ **specifitu i senzitivitu vyšetření Mb** jako časného markeru AIM

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
- současné markery: natriuretické peptidy, cystatin C, cGMP



Natriuretické peptidy

- **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 hyperhydratací

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
inhibice syntézy reninu a aldosteronu
- **cut off = 100 ng/l** = 28,90 pmol/l
- (1 pmol/l = 3,460 ng/l; 1 ng/l = 0,289 pmol/l)

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**
- (1 pmol/l = 8,457 ng/l; 1 ng/l = 0,1182 pmol/l)

Cystatin C

- polypeptid (120 AK), inhibitor cysteinové proteázy
- produkován všemi jadernými buňkami lidského těla
- **Používán pro hodnocení renální fce :**
- volně filtrován glomeruly (nízká Mr)
- téměř kompletně reabsorbován a katabolizován v renálních tubulech


→ **Sérová hladina koreluje s rychlostí glomerulární filtrace.**

- Sérová hladina nezávislá na váze, výšce, svalové hmotě, věku (od 1 r.) a pohlaví.
- **Nezávislý rizikový faktor srdečního selhání u seniorů.**

- Normální hodnoty:

1 - 50 let	0,55 - 1,15 mg/l
50 - 110 let	0,63 - 1,44 mg/l

Odhad rizika AIM nebo CMP

Základní panel	Lipidy + Lp-PLA ₂ patologický nález 
Rozšířený panel	Lipidy + Lp-PLA ₂ + apoB nebo LDL + hsCRP + Lp(a)
Komplexní panel	Lipidy + Lp-PLA ₂ + apoB nebo LDL + hsCRP + Lp(a) + NTproBNP + FBG