KARDIOMARKERY
(Kardiální markery)

Ukazatelé poškození myokardu

Petr Breinek

Doporučení České společnosti klinické biochemie ke stanovení biochemických markerů poškození myokardu (2008)

www.cskb.cz

Jaké máme možnosti laboratorního stanovení?

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

  sérum amyloid A protein?, fibrinogen?,...

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)

Myokard (srdeční sval)

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

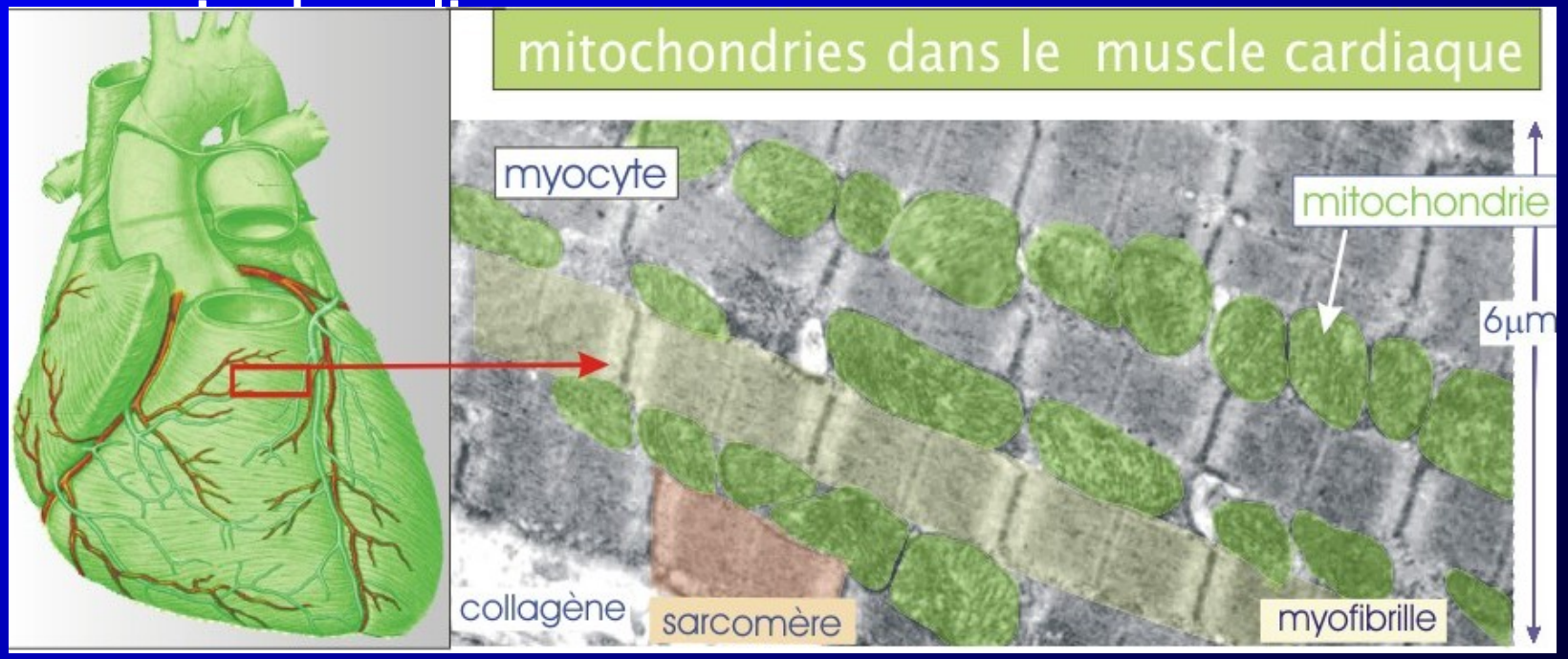
Srdeční svalovina

- je příčně pruhovaná
- na rozdíl od kosterního svalstva, kde je ke stahu nutný nervový impuls je srdce schopno vytvořit tzv. akční potenciál (a tím i stah) bez vlivu nervového systému

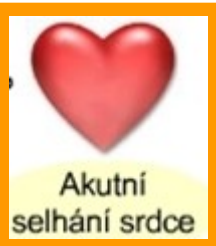
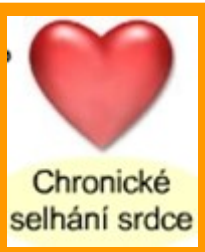
Aerobní metabolismus

(35% objemu svalu zaujímají mitochondrie)

- Hlavní zdroj energie: volné mastné kyseliny
- Významný zdroj energie: glukóza, laktát
- V malém množství: ketolátky, pyruvát,



Akutní a chronické srdeční selhání

	
cTnI, TnT	
BNP, NT-proBNP	BNP, NT-proBNP

AKUTNÍ KORONÁRNÍ SYNDROM (AKS)

= komplex klinických symptomů, které se vyvíjejí při akutní ischémii srdečního svalu

Zahrnuje (nerozlišuje):
NESTABILNÍ ANGINU PECTORIS (NAP)
a
AKUTNÍ INFARKT MYOKARDU (AIM),
který je konečným důsledkem

Nejčastější příčiny ICHS

- **Koronární ateroskleróza**

  Dlouhodobý chorobný proces postihující stěnu tepen vedoucí k postupnému zužování průsvitu tepny, která se může úplně uzavřít.

  To vede k ischémii **a** poruchám tkání a orgánů,které tepna vyživuje.

  Dojde-li k úplnému uzávěru tepny (např. AIM) – postižené tkáně většinou odumírají

Další příčiny ICHS

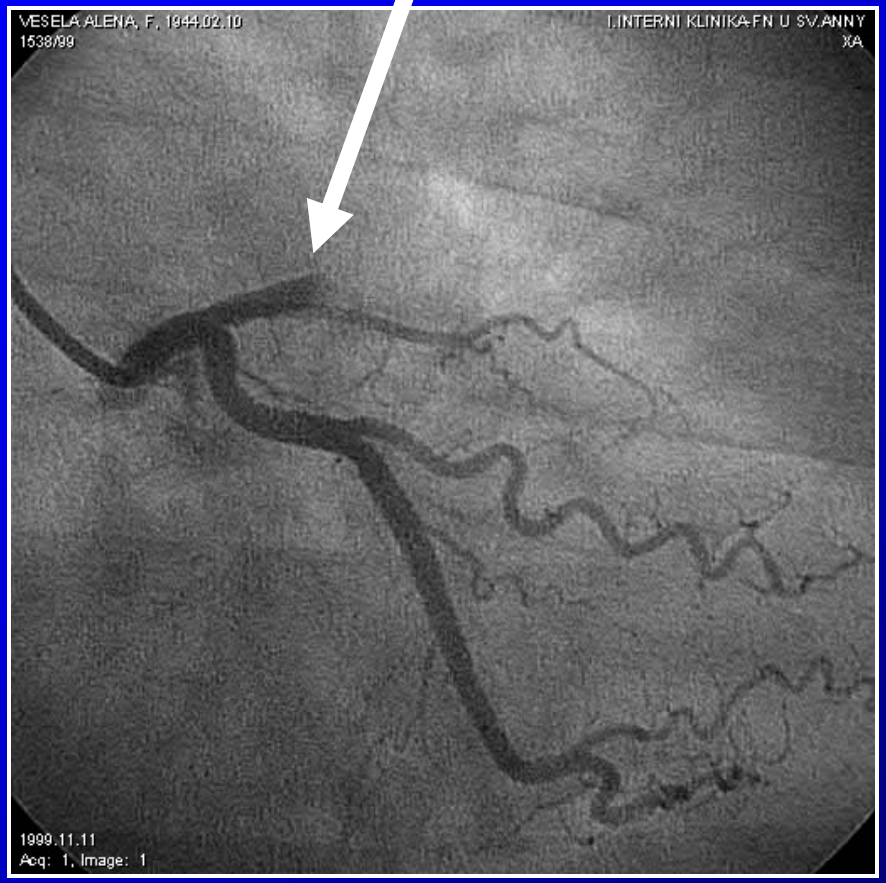
- koronární spasmy
- poruchy humorální regulace koronárního průtoku
- embolie do koronárního řečiště
- trombóza v koronární tepně bez aterosklerózy
- arteritidy (zánět)

Definice AIM
(ESC a ACC, JACC, 2000)

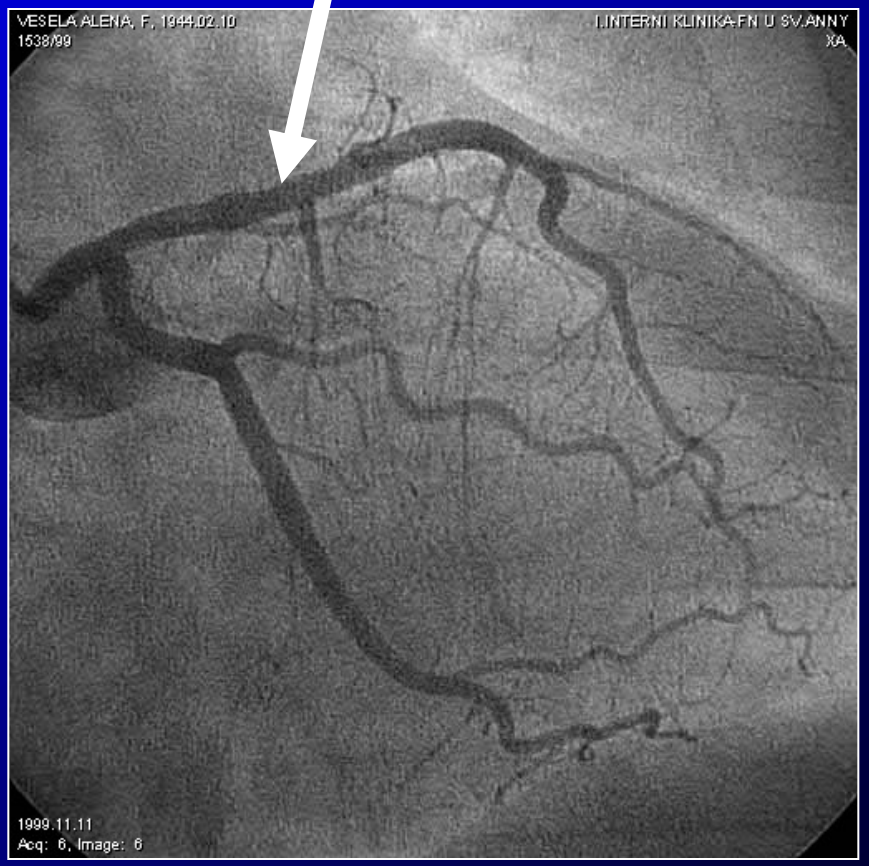
✓ průkaz nekrózy myokardu (cTn)
+ alespoň jedno z následujících:

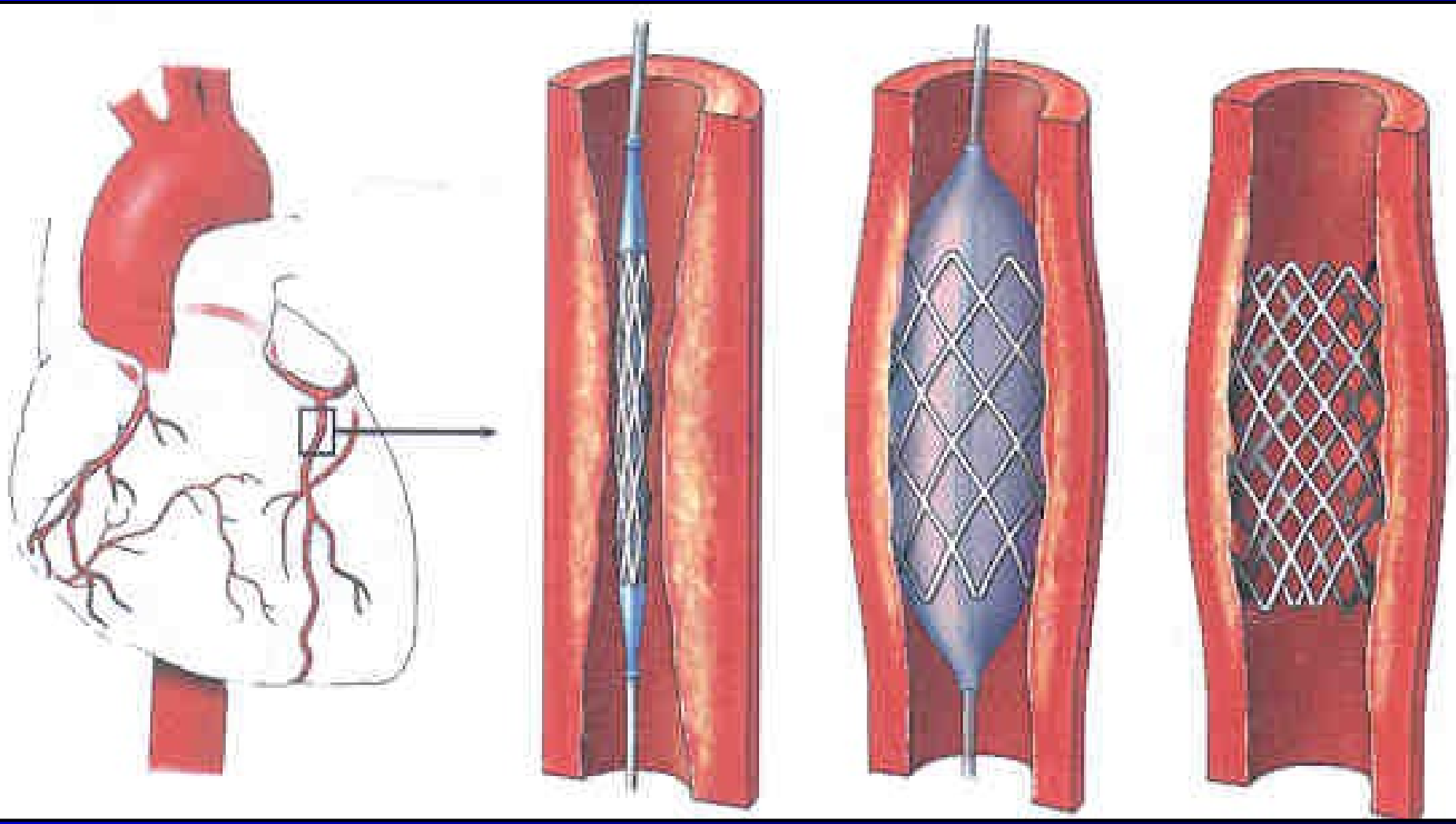
- klinické symptomy ischémie (stenokardie)
- změny EKG-ischémie (vývoj ST úseků)
- vývoj patologických Q vln na EKG
- koronární intervence (stav po PCI)
- případně známky IM při pitvě

Uzávěr RIA



Zprůchodnění RIA





Jaké jsou možnosti klinické biochemie pro stanovení srdeční ischémie a nekrózy?

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
- Doporučené metody, srovnatelnost výsledků
- Nejsou pro myokard specifické

CK-MB mass

Klinický význam:

- onemocnění kosterního svalstva
- onemocnění srdečního svalu

infarkt myokardu:	zvýšení	po 4-8h
	maximum	16-36h
	návrat	2-3d

- náhradní alternativa, doporučuje se k detekci reinfarktu myokardu

Troponiny

- Bílkoviny, které jsou ve formě tzv. troponinového komplexu spolu s aktinem a tropomyosinem součástí tenkých svalových vláken
- Komplex je přítomen pouze v kosterním a srdečním svalu

- Tropomyosinový komplex se podílí na regulaci svalové kontrakce

Rozdělení troponinů

- **TnT**

  váže troponinový komplex k tropomyosinu,
- **TnI**

  moderátor aktinmyosinové ATPázy
- **TnC**

  vazebný protein pro vápníkový ion

Primární struktura troponinu z kosterního svalu a myokardu je různá,

je splněn požadavek na kardiospecifickou metodu

srdeční troponiny:

cTnI a cTnT

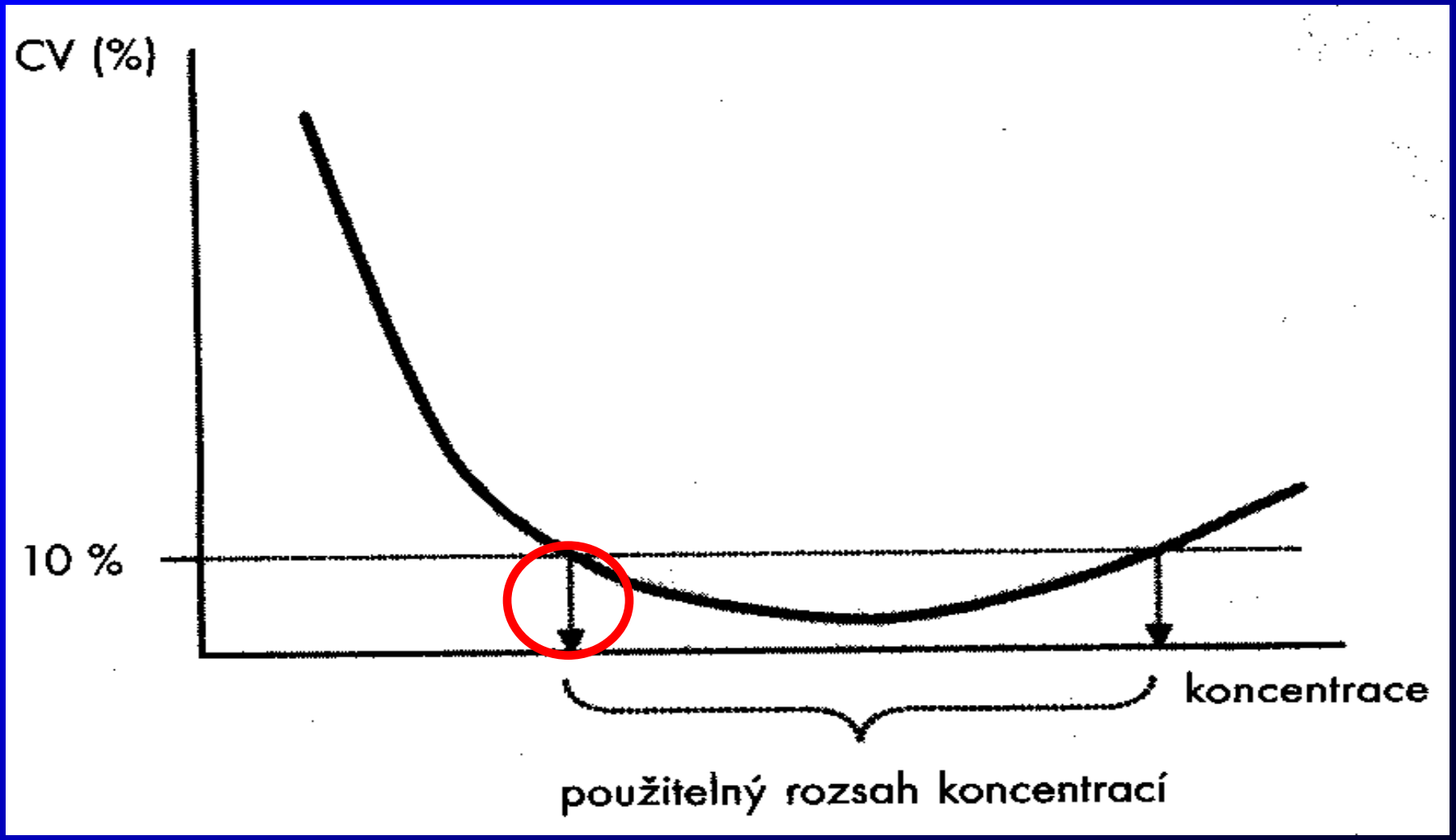
c=cardiac

- Jediným doposud předpokládaným zdrojem fyziologické koncentrace cTn v krvi je únik cTn při apoptóze kardiomyocytů (= aktivní buněčná smrt)
- Nový poznatek: během života se kardiomyocyty nejméně z 50% regenerují
- Fyziologické koncentrace cTn jsou pravděpodobně až řádově nižší než je mez detekce většiny dosud komerčně dostupných metod stanovení

Doporučení k laboratorní diagnostice AKS

- Používání jediné hodnoty rozhodovacího limitu (cut-off) cTnI nebo cTnT
- 99. percentil referenční („zdravé“) populace
- Požadování hodnoty přesnosti měření:
  CV < 10%

Přesnost metody není stejná v celém rozsahu měřených hodnot



Srdeční troponiny a realita

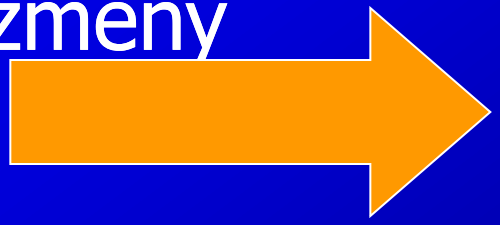
- Pro měření cTnI je k dispozici NIST-CRM 2921
- Soupravy na stanovení cTnI zatím nejsou mezi sebou harmonizovány ~ úkol pro výrobce
- Z toho vyplývá nesrovnatelnost výsledků a velká závislost na použité metodě

Příčiny nesrovnatelnosti výsledků

- Nedostatečná definice analytu
- Heterogenní směs
- Rozdílné protilátky

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

Metody stanovení

1. Referenční metoda: není k dispozici
   CRM: NIST-CRM 2921 (cTnI)

2. Rutinní metody: Imunoanalytické
   - luminometrická detekce
   (LIA, ILMA, CMIA, ECLIA)
   - fluorometrická detekce
   (MEIA, FPIA)

Doporučené odběry krve

- Při přijetí
- Za 6 – 9 hodin
- eventuelně za 12 – 24 hodin (pokud předchozí hodnoty byly pod cut-off hodnotou a stále existuje klinické podezření na AIM)

D.Rajdl et al., LA, 02/11

Zvýšená koncentrace srdečního troponinu ještě neznamená infarkt myokardu,

kromě ischemické nekrózy existuje možnost neischemického a iatrogenního poškození myokardu

Hranice pro odlišení reverzibilních a nevratných(nekróza) změn v myokardu není zcela jasná

MYOGLOBIN

- Hemoprotein (Mr=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 síní
- Reakce na objemové přetížení srdce:

→ podpora diurézy a natriurézy (protiklad účinku systému renin-angiotenzin-aldosteron)

Rozdělení NP

- ANP
- BNP
- CNP
- DNP
- VNP
- Urodilatin

Místo vzniku a podnět k uvolňování NP

neaktivní prohormony

⇓

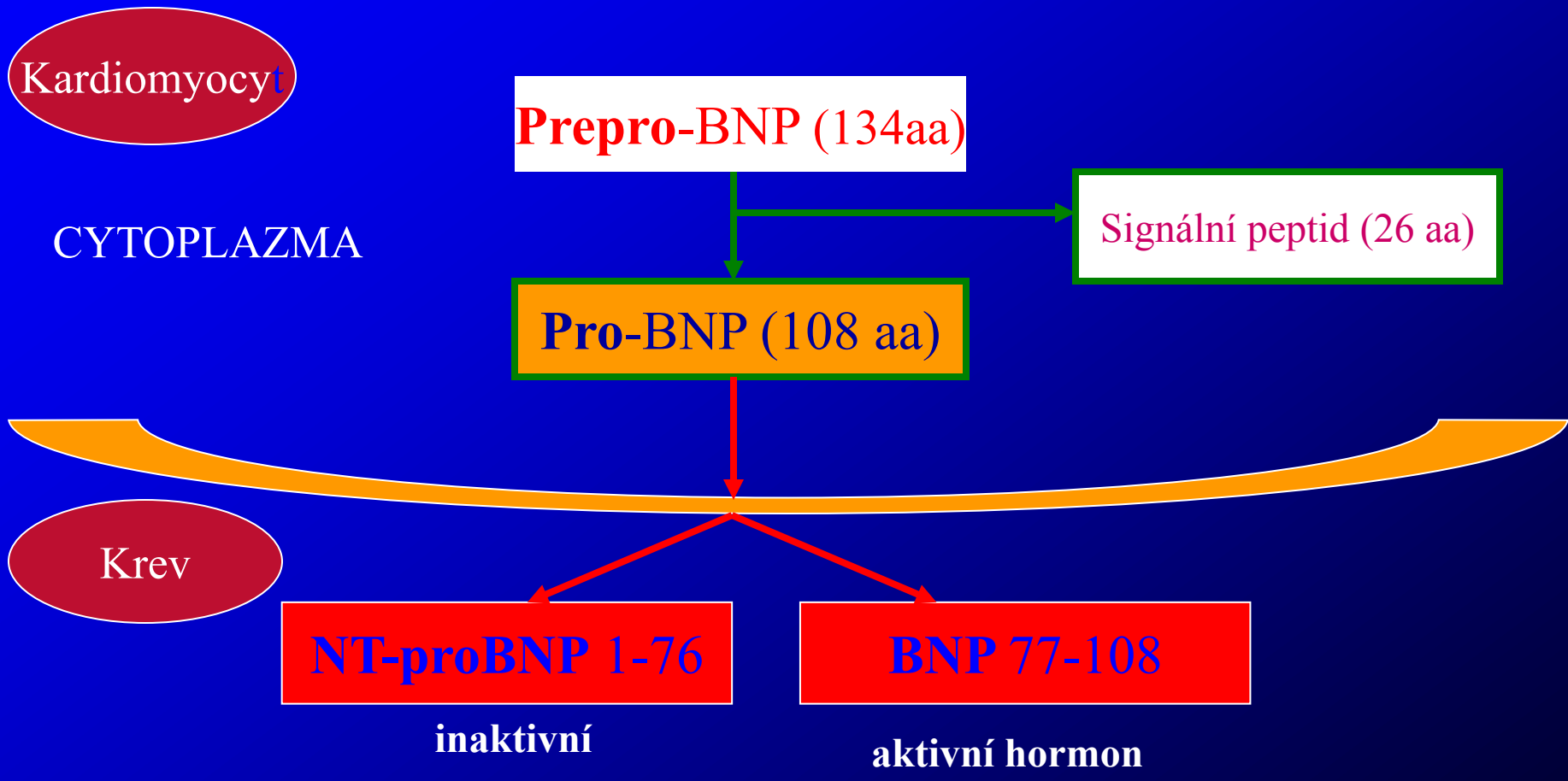
aktivní hormony + neaktivní fragmenty

Peptid	Místo vzniku	Podnět k uvolnění
ANP	Srdeční síně, komory, ledviny	Dilatace síní
BNP	Srdeční komory, síně, mozek	Komorové přetížení
CNP	Endothel, hypofýza, ledviny	Endoteliální stres

ANP = Atriální natriuretický peptid
BNP = Natriuretický peptid typu B
CNP = Natriuretický peptid typu C

Podle: Burnett JC, J Hypertens 2000;17(Suppl 1):S37-S43

Syntéza a sekrece BNP



Převzato z: J. Mair, Clin Chem Lab Med; 39(7):571-588

Funkce natriuretických peptidů

Stimulace vylučování Na^+ (a vody) v reakci na zvýšení tlaku krve či napětí srdečního svalu (diuretika)

Protiklad aktivovaného systému renin-angiotenzin-aldosteron

Klinický význam

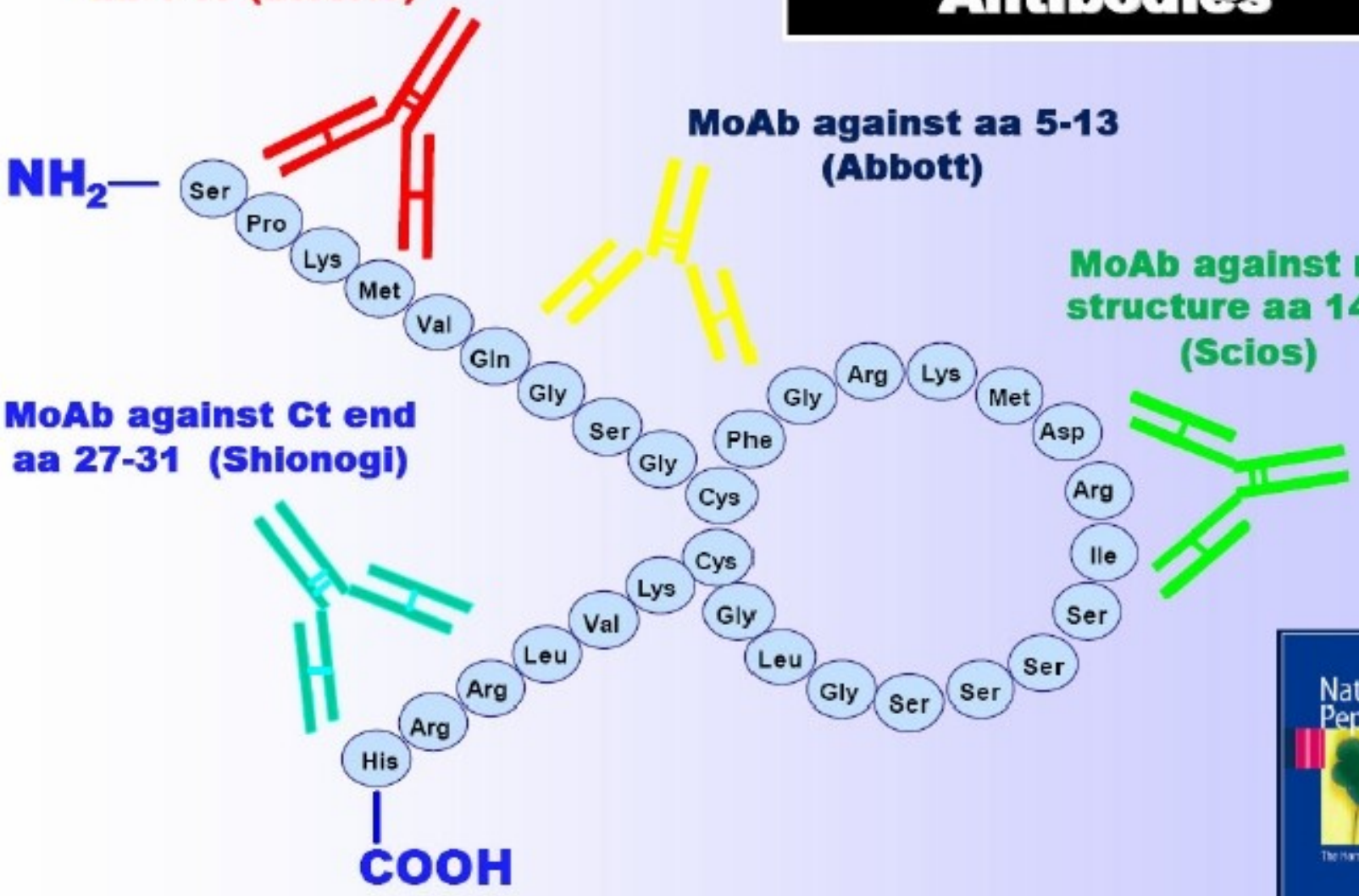
- Stanovení/vyloučení diagnózy srdečního selhání
- Diferenciální diagnostika dušnosti
- Diagnostika objemové nebo tlakové zátěže myokardu (bolest na hrudi)
- Odhad prognózy a stratifikace rizika u nemocných se SS u AKS
- Monitorování efektu terapie

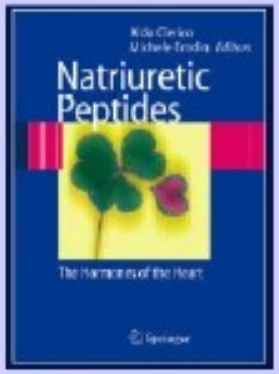
Metody stanovení

1. Referenční metoda – není k dispozici
   CRM – není k dispozici

2. Rutinní metody
   Imunoanalytické
   - luminometrická detekce (LIA, ILMA, CMIA, ECLIA)
   - fluorometrická detekce (MEIA, FPIA)

BNP Immunoassay Antibodies

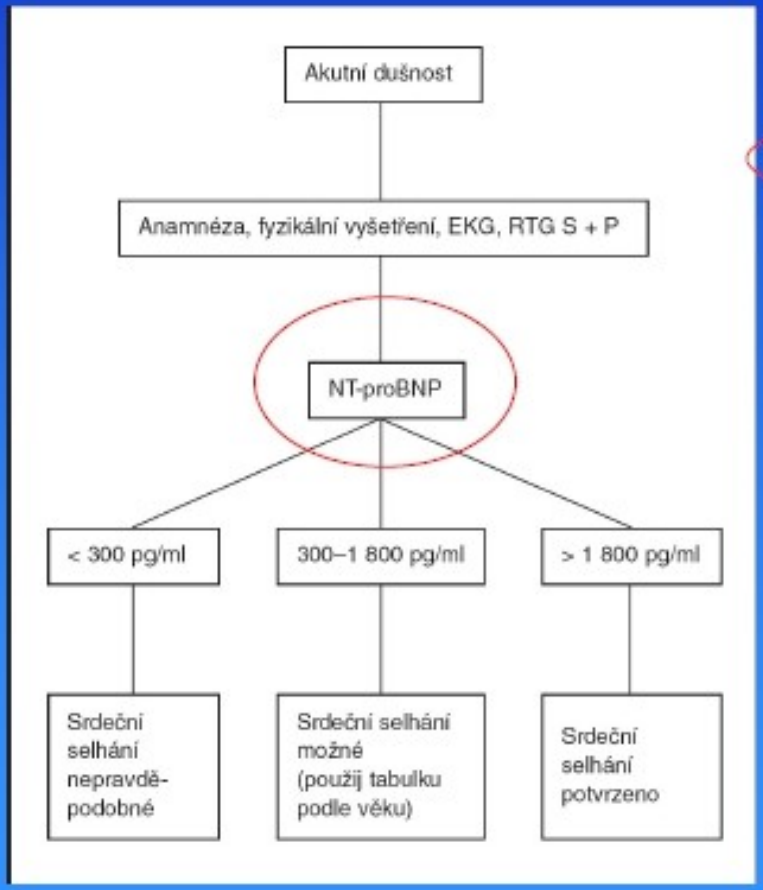


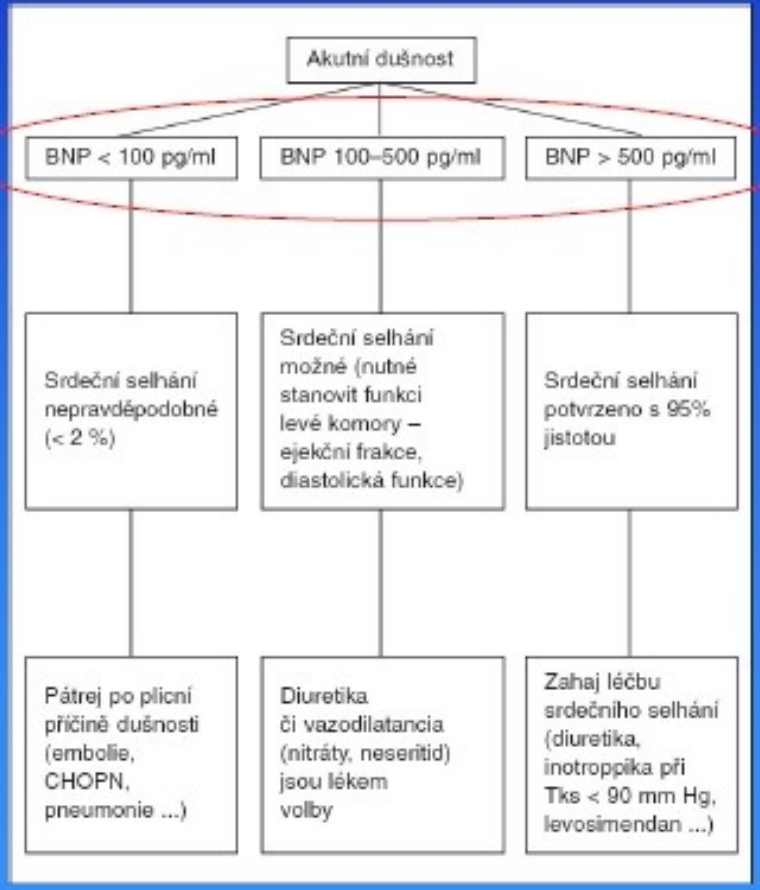


Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního srdečního selhání

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*





Rozhodovací limity pro dg. SS

BNP	NT-proBNP	
Vyloučení		
<100 pg/ml	**<300 pg/ml**	
„šedá zóna“		
100-500 pg/ml	<50r	300-450 pg/ml
	50-75r	300-900 pg/ml
	>75r	300-1 800 pg/ml
Potvrzení		
>500 pg/ml	<50r	**>450 pg/ml**
	50-75r	**>900 pg/ml**
	>75r	**>1 800 pg/ml**

CHSS (Chronické srdeční selhání)

Výskyt

0,4 – 2 % v evropské populaci
1,3% v ČR (2005)
>5% (50 až 80 let)
>10% (nad 80 let)
přibližně 50 miliónů nemocných s CHSS v Evropě

intenzivní léčba akutních stavů, kardiochirurgické operace a zlepšené léčba hypertenze umožňují, aby se více nemocných dožívalo vyššího věku a dospělo do CHSS

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)

Nejčastější příčiny CHSS

ischemická choroba srdeční (50%)
hypertenze
dilatační kardiomyopatie
srdeční vady

(typický pacient se systolickým srdečním selháním je muž středního a vyššího věku s ICHS,
typický pacient s diastolickým srdečním selháním je starší žena hypertonička, bez ICHS)

Klinický význam

- Stanovení/vyloučení diagnózy srdečního selhání
- 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

Diagnóza CHSS

(Evropská kardiologická společnost, 2001
Česká kardiologická společnost, 2001)

- PŘÍZNAKY A SYMPTOMY SRDEČNÍHO SELHÁNÍ (v klidu a/nebo během zátěže)
- PROKÁZANÁ SRDEČNÍ DYSFUNKCE (v klidu)
- POZITIVNÍ ODPOVĚĎ NA LÉČBU zaměřenou na srdeční selhání (v případě, že diagnóza je sporná)

Pomocná vyšetření:

- **ECHOKARDIOGRAFIE** s doplerovským vyšetřením
- **RTG srdce a plic**
- Pravostranná srdeční **KATETRIZACE** (zlatý standard s hodnocením plnících tlaků levé komory)
- Klidové **EKG**
- Selektivní **KORONAROGRAFIE**
- RADIOLOGICKÉ vyšetření (radionuklidová angiografie)

Vyšetření jsou obtížně dostupná a spojená s vysokými náklady

- **LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ ⇒ BNP a NT-proBNP**

Markery zánětlivého procesu

Řadí se převážně mezi prognostické faktory vzniku akutního koronárního syndromu

Patří sem:

- Reaktanty akutní fáze
- Prozánětlivé cytokiny
- Adhezní molekuly
- Protizánětlivé faktory

C-reaktivní protein (CRP)

- Protein akutní fáze zánětu

  (Cyklický pentamér Mr=118 kDa)
- Název: schopnost precipitovat C-polysacharid pneumokoků
- Syntéza: v játrech vyvolaná zánětlivými cytokiny, zejména IL-6
- Vzrůst: 6-10 h po začátku zánětu, vrchol za 1-3 dny, zvýšení (až 500x) přetrvává 1týden 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

Metody stanovení

1. Referenční metoda: není k dispozici
   CRM: ERM-DA472/IFCC (2009)

2. Rutinní metody: **imunoanalytické**

Imunoturbidimetrie
Latexová imunoturbidimetrie
Zesílení imunoturbidimetrie pomocí částic
Zesílení imunonefelometrie pomocí částic
Chemiluminiscence
ELISA

- **CRP** *(ukazatel reakce akutní fáze)*

- **MPO** (myeloperoxidáza)
- **MMP-9** (matrix metalloproteináza)
- **ICAM** (intracelular adhesin molecule-1)
- **VCAM** (vascular adhesin molecule)
  (ukazatelé nestability cévního plaku)