



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Laboratorní diagnostika infarktu myokardu

Laboratory diagnostics of myocardial infarction

Bakalářská práce

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Zdravotní laborant

Autor bakalářské práce: Adéla Čadová

Vedoucí bakalářské práce: prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.

Kladno 2020



ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Čadová** Jméno: **Adéla** Osobní číslo: **474160**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva**
Studijní program: **Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Laboratorní diagnostika infarktu myokardu

Název bakalářské práce anglicky:

Laboratory diagnostics of myocardial infarction

Pokyny pro vypracování:

Předmětem bakalářské práce bude ukázat nezastupitelnost laboratorního vyšetření, zejména stanovení hypersenzitivních kardiálních troponinů, v diagnostice akutního infarktu myokardu (IM). V teoretické části práce budou popsány příčiny a klinické projevy IM a uveden přehled diagnostických metod s důrazem na metody laboratorní. Bude popsána historie užívaných laboratorních markerů IM a jejich postupný vývoj až k současnému stanovení kardiálního troponinu T nebo I. Podrobně bude popsán současný algoritmus diagnostiky IM, založený na vyšetření hypersenzitivního kardiálního troponinu. Budou uvedeny i jiné příčiny zvýšené koncentrace kardiálních troponinů v krevním séru. V praktické části budou popsány metody vyšetření hladiny kardiálního troponinu a jejich analytické vlastnosti. Na několika typických kazuistikách bude doložen význam kardiomarkerů pro včasnou diagnostiku IM.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Kimenai DM, Janssen EBNJ, Eggers KM, Lindahl B, Den Ruijter HM, Bekers O, Appelman Y, Meex SJR, Sex-specific versus overall clinical decision limits for cardiac troponin I and T for the diagnosis of acute myocardial infarction: A systematic review. Clin Chem, číslo 64(7), 2018, 1034-1043 s., ISSN 0009-9147
- [2] Widimský P., Rokyta R., Hlilomaz O., Souhrn Doporučení ESC 2015 pro léčbu pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací úseku ST, Česká kardiologická společnost. Cor et Vasa, číslo 58(1):e4-e28, ISSN 1803-7712
- [3] Friedecký B., Jaborá, Kratochvíla J., Rajdl D., Kettner J., Franecková J., Janota T., Pudil R., Hnátek T., Rokyta R., Používání kardiálních troponinů při podezření na akutní koronární syndrom, Klin Biochem Metab, číslo 23(2), 2015, 71-77 s., ISSN 1210-7921


Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

Datum zadání bakalářské práce: **02.10.2019**

Platnost zadání bakalářské práce: **20.09.2020**


prof. MUDr. Leoš Navrátil, CSc., MBA, dr.h.c.
podpis vedoucího katedry


prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.
podpis děkana(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem Laboratorní diagnostika infarktu myokardu vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů, které uvádím v seznamu bibliografických odkazů.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 04.05.2020

.....
Adéla Čadová

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat především vedoucímu své bakalářské práce panu prof. MUDr. Jaroslavu Rackovi, DrSc. za jeho vstřícnost, ochotu, cenné rady a užitečné připomínky. Velké díky patří i mé rodině a přátelovi za veškerou podporu a trpělivost po dobu mého studia.

ABSTRAKT

V této bakalářské práci je doložena nezastupitelnost stanovení hypersenzitivních kardiálních troponinů v diagnostice akutního infarktu myokardu.

Teoretická část práce pojednává o příčinách, rizicích a vývoji vzniku aterosklerózy, jakožto hlavní příčiny infarktu myokardu. V práci jsou uvedeny změny v myokardu týkající se tohoto onemocnění. Dále je zde popsána diagnostika infarktu myokardu pomocí laboratorních a nelaboratorních metod, s důrazem na metody laboratorní. V práci jsou popsány dříve užívané laboratorní markery k diagnostice infarktu myokardu a jejich postupný vývoj k dnešnímu stanovení kardiálních troponinů I nebo T. V neposlední řadě je vysvětlen aktuální postup diagnostiky infarktu myokardu, založený na stanovení hypersenzitivního kardiálního troponinu. Jsou uvedeny i další příčiny zvýšené koncentrace srdečních troponinů v krevním séru.

V praktické části jsou popsány fáze laboratorního vyšetření a metody stanovení hladiny kardiálních troponinů a jejich analytické vlastnosti. Na několika kazuistikách je ukázán význam srdečních troponinů pro včasnou diagnostiku infarktu myokardu.

Klíčová slova

Kardiální troponiny I a T; hypersenzitivní metody; laboratorní diagnostika; infarkt myokardu; ateroskleróza; nelaboratorní diagnostika

ABSTRACT

This bachelor thesis demonstrates the irreplaceability of the determination of high-sensitivity cardiac troponins in the diagnosis of acute myocardial infarction.

The theoretical part of the thesis deals with the causes, risks and development of the development of atherosclerosis, as the main causes of myocardial infarction. At work, changes in the myocardium related to this disease are given. Furthermore, the diagnosis of myocardial infarction is described herein using laboratory and non-laboratory methods, with an emphasis on laboratory methods. The work describes previously used laboratory markers for the diagnosis of myocardial infarction and their gradual development to today's determination of cardiac troponins I or T. Last but not least, the current procedure for diagnosing myocardial infarction is explained, based on the determination of high-sensitivity cardiac troponin. Other causes of increased concentration of cardiac troponins in the blood serum are also reported.

The practical part describes the phases of laboratory examination and methods for determining the level of cardiac troponins and their analytical properties. Several case reports show the importance of cardiac troponins for early diagnosis of myocardial infarction.

Keywords

Cardiac troponins I and T; high-sensitivity methods; laboratory diagnostics; myocardial infarction; atherosclerosis; non-laboratory diagnostics

Obsah

1	Úvod.....	9
2	Cíle práce.....	10
3	Přehled současného stavu.....	11
3.1	Srdce	11
3.1.1	Základní anatomie srdce	11
3.1.2	Věčité tepny	12
3.2	Ateroskleróza – příčina infarktu myokardu	13
3.2.1	Rizikové faktory aterosklerózy	13
3.2.2	Vývoj změn při ateroskleróze.....	22
3.3	Příčiny a změny v myokardu při infarktu	23
3.4	Diagnostika infarktu myokardu.....	26
3.4.1	Nelaboratorní diagnostika	26
3.4.2	Laboratorní diagnostika	28
4	Metodika.....	37
4.1	Preanalytická fáze.....	37
4.1.1	Biologické vlivy	37
4.1.2	Odběr vzorků.....	37
4.1.3	Transport a skladování vzorků	41
4.2	Analytická fáze.....	41
4.2.1	Biochemické analyzátory	41
4.2.2	Stanovení hs-cTnT hypersenzitivní metodou	43
4.2.3	Stanovení cTnI hypersenzitivní metodou.....	47
4.3	Postanalytická fáze	50

5	Výsledky.....	51
5.1	Kardiální troponin přispívá k diagnostice infarktu myokardu.....	51
5.1.1	Kazuistika 1 (otrava oxidem uhelnatým)	51
5.1.2	Kazuistika 2 (dekompenzovaný diabetik).....	54
5.2	Falešně zvýšený kardiální troponin.....	56
5.2.1	Gelová filtrace (gelová permeační chromatografie)	57
5.2.2	Kazuistika 3 (makrotroponin)	58
6	Diskuze	62
7	Závěr	65
8	Seznam použitých zkratk.....	66
9	Seznam použité literatury.....	68
10	Seznam použitých obrázků	74
11	Seznam použitých tabulek.....	75

1 ÚVOD

Přibližně 22 000 obyvatel České republiky (dále jen ČR) ročně prodělá infarkt myokardu (dále jen IM). Mortalita v důsledku kardiovaskulárních onemocnění činí cca 51 000 obyvatel ČR za rok. Z toho akutní infarkt myokardu (dále jen AIM) bývá nejčastější příčinou. K roku 2016 bylo v důsledku akutního infarktu myokardu hospitalizováno 22 635 osob. Jednalo se o 14 921 mužů a o 7 714 žen [1].

ČR má značně kvalitní systém kardiovaskulární péče. I přesto u více než 50 % postižených dochází k ireverzibilnímu poškození srdce. Důvodem bývá pozdní příjezd do zdravotnického zařízení [1].

Ateroskleróza je považována za nejčastější příčinu IM. Její vznik je ovlivňován řadou rizikových faktorů, které dělíme na ovlivnitelné a neovlivnitelné. Dodržováním zdravého životního stylu lze ateroskleróze částečně předejít.

Pro určení IM se využívá nelaboratorní a laboratorní diagnostika. V laboratorní diagnostice se v dřívější době využívaly kardiomarkery, jejichž stanovení je v dnešní době již považováno za zastaralé z důvodu jejich nespecifičnosti a zčásti i pozdního vzestupu. Proto byly nahrazeny vysoce senzitivními metodami stanovení kardiálních troponinů T a I, které jsou pro srdeční sval specifické.

2 CÍLE PRÁCE

Cílem této bakalářské práce je na doložených kazuistikách dokázat nezastupitelnost stanovení hypersenzitivních kardiálních troponinů, kdy díky těmto metodám byl u pacientů prokázán IM, jenž by bez stanovení hypersenzitivních kardiálních troponinů nebyl diagnostikován.

V teoretické části je popsána ateroskleróza, jakožto hlavní příčina IM a je zde poukázáno na čtvrtou definici IM. Dále se v této kapitole poukazuje na nelaboratorní diagnostiku, která přispívá k diagnostice laboratorní, na níž je kladen větší důraz.

V praktické části je popsáno stanovení kardiálních troponinů hypersenzitivními metodami, bez nichž by diagnostika IM byla v některých případech nemožná.

3 PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU

Kardiovaskulární onemocnění patří v dnešní době k nejčastějším příčinám úmrtí ve vyspělých zemích. Mezi tato onemocnění řadíme ischemickou chorobu srdeční (dále jen ICHS), která je typická svojí vysokou morbiditou a mortalitou. Pacienti trpící bolestmi na hrudi tvoří významný podíl veškerých akutních hospitalizací. Rozeznání bolestí na hrudi, jakožto příznaku akutního infarktu myokardu, od nekardiálních bolestí je i při nynějších diagnostických možnostech někdy problematické. Studie prokázaly, že ženy po prodělaném AIM mají roční míru přežití kratší než muži. Po prvním prodělaném AIM zemře do jednoho roku 23 % žen a 18 % mužů. V současnosti došlo k zdokonalení zdravotní péče pro pacienty se srdečním onemocněním. Dříve se mortalita týkala až 60 % pacientů, kteří prodělali první IM. Dnes úmrtnost klesla na 2 % z postižených. Uvedený pokles úmrtnosti je způsoben nejen novými a účinnějšími metodami léčby, ale i včasnou diagnostikou IM, na níž se podílí i laboratorní vyšetření [2, 3, 4].

3.1 Srdce

3.1.1 Základní anatomie srdce

Srdce (latinsky cor) je dutý svalový orgán pohánějící krev v krevním oběhu pomocí stahu (systola) srdce a jeho uvolnění (diastola). V srdci se vyskytují srdeční chlopně, které zajišťují vymrštění krve do tepen při systole a zabraňují jejímu vracení [5].

Hmotnost srdce se liší u jednotlivých pohlaví. U žen se jeho hmotnost pohybuje okolo 260 g a u mužů přibližně okolo 300 g. Hmotnost srdce dále závisí na věku. K dosažení hmotnosti srdce dospělého člověka dochází kolem 17. až 20. roku života, poté stoupá až o 20 %. Od věku 60 let dochází k poklesu 10 % a více.

V neposlední řadě jeho hmotnost závisí i na svalové práci, kdy s větším množstvím této práce dochází k zvětšování objemu myokardu [5].

Srdce se nachází v mediastinu pod sternem. Jeho větší část je uložena na levé straně od střední čáry a menší na straně pravé. Obal srdce je nazýván perikard (osrdečník) a skládá se ze dvou listů. Lamina parietalis (zevní list) je blána, která pokrývá vnější povrch osrdečníku, lamina viscelaris (epikard) je spojený s povrchem srdce [5].

Srdeční stěna se skládá ze tří částí. Endokard vystýlá vnitřek srdce a je tvořen vrstvou endotelových buněk, pod kterými je různě silné vazivo. Druhou vrstvou je myokard, který je tvořen buňkami příčně pruhovaného svalstva. Třetí vrstvou je epikard, jakožto serosní povlak na povrchu srdeční stěny [5].

Srdce se skládá ze dvou předsíní, pravé a levé (atrium dextrum, atrium sinistrum) a také z pravé a levé komory (ventriculus dexter, ventriculus sinister). Část, ve které se nachází předsíně a kde dochází k vstupu velké žíly a výstupu aorty a plicnice z komor se nazývá baze srdeční (basis cordis). Místo uložení komor se nazývá hrot srdeční (apex cordis) [5].

3.1.2 Věčité tepny

Koronární oběh se skládá z dvou věčitých tepen, a to arteria coronaria dextra a arteria coronaria sinistra. Tyto tepny zajišťují výživu srdečních stěn. Proto při jejich uzávěru dochází k zabránění přístupu kyslíku do určité části myokardu [5].

Pravá i levá věčítá tepna jsou přibližně stejné tloušťky. Na začátku obou těchto tepen a na odstupech jejich větví se pod endotelem nachází zmohtnění tvořené z podélných svalových buněk a elastických vláken. Toto zmohtnění slouží jako regulační zařízení, díky nimž dochází k tlumení vysokého krevního

tlaku, který přichází z aorty a zároveň reguluje přítok krve do srdeční svaloviny [5].

3.2 Ateroskleróza – příčina infarktu myokardu

3.2.1 Rizikové faktory aterosklerózy

Riziko, že u pacienta dojde k fatální kardiovaskulární příhodě, dělíme dle závažnosti do čtyř kategorií:

- Velmi vysoké;
- Vysoké;
- Střední;
- Nízké.

Pacienti s velmi vysokým a vysokým rizikem vyžadují nejintenzivnější péči. Středně rizikovní pacienti jsou uchazeči o preventivní intervenci, pokud se jedná o bezpečnou, účinnou a finančně výhodnou terapii. U pacientů s nízkým rizikem je doporučeno dbát na veřejná zdravotní doporučení a je pro ně vhodné dodržovat léčbu nápomocnou ke snížení tohoto rizika [6].

Rizikové faktory aterosklerózy lze třídit na dvě skupiny, neovlivnitelné a ovlivnitelné. Mezi skupinu neovlivnitelných patří věk, pohlaví, pozitivní rodinná anamnéza, typ osobnosti, genetické faktory atd. Mezi ovlivnitelné řadíme vyšší koncentraci low density lipoprotein cholesterolu, triacylglycerolů dále diabetes mellitus, kouření nebo hypertenze. Zvýšené riziko představuje i pokles high density lipoprotein cholesterolu [7, 8].

Ovlivnitelné rizikové faktory

Mezi nejvýznamnější faktor řadíme celkový cholesterol, jehož hodnota v séru osob středního věku by neměla přesáhnout 5,0 mmol/l; u osob s vyšším kardiovaskulárním rizikem je požadována ještě nižší hodnota. Zvýšená hodnota celkového cholesterolu nad 6,1 mmol/l se vyskytuje u 60 % pacientů postižených infarktem myokardu. U zbylých 40 % je tato hladina v séru v referenčním rozmezí nebo mírně zvýšena. Z toho vyplývá, že hodnota celkového cholesterolu je pouze orientační [7].

Cholesterol

Jde o steroid, který obstarává celistvost a funkčnost buněčných membrán. Větší část cholesterolu se nalézá v buněčných membránách. Je přítomen ve všech buňkách lidského těla. Další význam má jako prekurzor pro tvorbu dalších steroidů, jako jsou pohlavní hormony, hormony kůry nadledvin, či poslední metabolit cholesterolu, tedy žlučové kyseliny. Cholesterol slouží i jako prekurzor pro tvorbu vitamínu D v kůži. Potravou převážně živočišnou přijímáme přibližně jednu třetinu z celkového zastoupení cholesterolu, zbylé dvě třetiny si dokážeme sami vytvořit procesem biosyntézy. Proces tvorby probíhá téměř ve veškerých tkáních, nejčastěji ale v játrech z acetylkoenzymu A za přítomnosti řady enzymů [9, 10].

Triacylglyceroly (dále jen TAG)

Jde o glyceridy vzniklé esterifikací glycerolu pomocí mastných kyselin. Pro organismus jsou zdrojem energie a využíváme je i jako tepelné a elektrické izolátory. Podle potřeb jsou v těle podrobeny rychlému katabolismu i biosyntéze. Vyskytují se jak v živočišných, tak i v rostlinných tucích. Jejich koncentrace v krvi je ovlivnitelná potravou, proto je doporučeno minimálně

12 hodin před odběrem nejíst. Vysoké hladiny TAG představují nebezpečný faktor pro vznik aterosklerózy [9, 10].

Dyslipidémie

Jsou tvořeny skupinou metabolických onemocnění, vyznačujících se odlišností skladby a složení lipoproteinů a odchylkami v jejich metabolismu. Tyto anomálie jsou zrcadleny ve snížených či zvýšených hodnotách lipidů (triacylglycerolů a cholesterolu) a lipoproteinů v séru [9].

Transport lipidů

Transport lipidů v organismu je zabezpečen jejich vazbou na proteiny, a to z míst jejich absorpce, tvorby nebo ukládání. Tento komplex označujeme jako lipoproteiny. Na povrchu lipoproteinů jsou apoproteiny. Ty umožňují transport hydrofobních tuků v plazmě. Důležitou roli hrají i při tvorbě a sekreci lipoproteinů. Transport lipidů, převážně neesterifikovaných mastných kyselin, může zajistit i jejich vazba na albumin [9, 10].

Lipoproteiny dělíme podle jejich velikosti a složení do pěti tříd. Díky jejich různé hustotě je můžeme rozdělit pomocí ultracentrifugace. Lze je rozdělit i prostřednictvím elektroforézy [10].

Chylomikrony

Jedná se o největší lipoproteinové částice. Ze všech lipoproteinových částic jsou v chylomikronech nejvíce zastoupeny TAG, tudíž mají nejmenší hustotu a po ultracentrifugaci se drží na povrchu. Jejich hlavní funkcí je přeprava exogenních lipidů pomocí lymfy ze střeva do krevního řečiště. Nejdůležitějším apoproteinem vyskytujícím se u těchto částic je apoB-48, ale jejich součástí jsou

i apoproteiny třídy A nebo apoC a apoE. V krvi dochází k jejich kontaktu s lipoproteinovou lipázou, která štěpí TAG na glycerol a mastné kyseliny. Ty se dále využívají jako zdroj energie svalům i ostatním tkáním, mohou být vychytávány játry nebo uloženy v tukové tkáni. Fyziologicky po 12hodinovém lačnění nejsou v krevním oběhu stanovitelné. Při jejich přítomnosti je vzhled séra tzv. chylózní, vzhledově připomíná mléčný zákal [10].

Very low density lipoproteins (dále jen VLDL)

Jedná se o částice o velmi nízké hustotě. Oproti chylomikronům jsou menší, ale jejich hustota je vyšší. Syntéza těchto částic probíhá v játrech. Stejně jako chylomikrony obsahují z velké části TAG, ale pouze endogenní. Hlavní funkcí VLDL je přenos energie v podobě TAG z jater do tkání periferie. Hlavním apoproteinem je zde apoB-100, jejich součástí jsou ale i apoE, či apoC, jenž se spolu s estery cholesterolu do VLDL dostane v plazmě z high density lipoproteins (dále jen HDL). Tímto se z nich stávají VLDL zralé, které pomocí lipoproteinové lipázy přichází o TAG. Fosfolipidy, apoC a apoE se dostávají do HDL a z VLDL se stávají intermediate density lipoproteins [10].

Intermediate density lipoproteins (dále jen IDL)

Jsou lipoproteinové částice o střední hustotě, jež oproti VLDL obsahují více cholesterolu. Z krve jsou odstraněny pomocí jater, poté jsou metabolizovány. Z části IDL vznikají low density lipoproteins za přítomnosti jaterní lipázy [10].

Pokud dojde u chylomikronů, či IDL k poruše jejich vychytávání z krve, považujeme je za velmi rizikové faktory pro vznik aterosklerózy [10].

Low density lipoproteins (dále jen LDL)

Oproti VLDL se jedná o částice s vyšší hustotou a menší velikostí. Jejich hlavní funkcí je transport cholesterolu do buněk. Součástí jádra těchto částic jsou převážně estery cholesterolu. Povrch je složen z fosfolipidů, volného cholesterolu a molekuly apoB-100. Díky molekule apoB-100 dochází k navázání LDL částic na LDL-receptory, čímž je uskutečněna likvidace těchto částic z krve. Poté, co se soubor částice – receptor dostane do cílové buňky, dochází k rozkladu apoB-100 a cholesterol je dále využit. LDL-receptory jsou následně rozloženy v lysozomu nebo se vrací k buněčné membráně, kde se mohou dále vázat LDL částice. O jaký jejich osud půjde, zajišťuje enzym proprotein konvertáza subtilisin kexin typu 9 (dále jen PCSK9). Je zaznamenána mutace genu PCSK9. Těmito mutacemi dochází ke zvýšené tvorbě proteinu PCSK9 a ke snížení množství LDL-receptorů. Následuje vznik hypercholesterolemie. Při snížené tvorbě PCSK9 dochází k většímu množství LDL-receptorů, jež byly recyklovány, což může vést opět k hypercholesterolemii. Možné je i menší riziko přítomnosti kardiovaskulárních onemocnění (dále jen KVO) [10].

High density lipoproteins (HDL)

Jedná se o částice vznikající v játrech a střevní sliznici. V krevním oběhu jsou ve formě tzv. nascentních HDL. Ty jsou tvořeny jedinou vrstvou fosfolipidů a apolipoproteiny A-I a někdy i A-II. Jejich funkcí je transport přebývajícího volného cholesterolu z periferních tkání do jater [9].

Kouření

Tabáková závislost je chronické, návratné onemocnění. V důsledku této závislosti dochází ke snižování věkového průměru českých kuřáků až o 15 let. Působením chemických látek, jež se nachází v cigaretovém kouři, dochází

ke zvýšení rizika vzniku aterosklerózy, a to díky toxickému dopadu těchto látek na endotel a LDL-částice. Prostřednictvím volných radikálů dochází ke změně molekuly apoB-100 a k následnému vzniku získané poruchy vychytávání LDL-částic. Nejefektivnější prevencí vzniku KVO je zcela se kouření vzdát a nezdržovat se v zakouřených prostorách [6, 10].

Arteriální hypertenze

Jedná se o opětovně vysoké hodnoty krevního tlaku, které jsou $\geq 140/90$ mm Hg a byly naměřeny lékařem v případě nejméně dvou odlišných prohlídek pacienta [10].

Obezita

Je charakterizována vysokým výskytem tukové tkáně v organismu. Často je spojována s přítomností onemocnění, jako je například diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenze, či KVO [10].

Nejrizikovější je obezita, při níž dochází k hromadění tuku v břišní oblasti. Postava je podobná tvaru jablka. V tomto případě dochází k inzulinové rezistenci a vzniku aterogenní dyslipoproteinémie (dále jen DLP) v důsledku systémového zánětu a změny spektra hormonů tvořených tukovou tkání. Při aterogenní DLP je přítomno větší množství velkých VLDL částic, z nichž vznikají menší denzní LDL částice (LDL_3). LDL_3 částice se díky své vyšší denzitě a malé velikosti špatně vážou na LDL-receptory a déle se zdržují v krevním řečišti. Tam dochází k jejich chemické přeměně. Kvůli své velikosti se lehce dostávají do stěn arterií, kde jsou pohlceny makrofágy. K diagnostice tohoto typu obezity využíváme měření obvodu pasu. U mužů s hodnotami obvodu pasu > 94 cm, u žen > 80 cm je zvýšené riziko KVO. Při hodnotách > 102 cm u mužů, > 88 cm u žen je toto riziko značně vysoké [10].

Obezita s menším rizikem, kdy se postava vzhledově přibližuje tvaru hrušky, je charakterizována vyšším obsahem tukové tkáně na hýždích a stehnech [10].

Nedostatek fyzické aktivity

Nedostatek fyzické aktivity rapidně zvyšuje úmrtnost z kardiovaskulárních příčin. V některých studiích bylo prokázáno za lepší variantu obézního, ale cvičícího jedince než hubeného, fyzicky neaktivního. K prevenci se využívá v nejlepším případě každodenní fyzická aktivita trvající nejméně 30 minut [6, 10].

Neovlivnitelné faktory

Věk a pohlaví

Se stoupajícím věkem se zároveň zvyšuje riziko výskytu ICHS. Přítomnost ICHS u pohlaví mužského je analogická s přítomností u žen, jež jsou o dekádu starší [6].

Rodinná anamnéza

Přítomnost ICHS u mužů ve věku 55 let a nižším, u žen věku 65 let a nižším je vymezena jako pozitivní rodinná anamnéza. S vyšším množstvím příbuzných, u kterých se projevil brzký začátek ICHS nebo kteří prodělali ICHS v nízkém věku, stoupá prediktivní hodnota. Přesto, že se jedná o neovlivnitelný faktor, mělo by být zajištěno sledování rizikových faktorů se známým výskytem v příbuzenstvu [6].

Diabetes mellitus

U 65 % pacientů, kteří mají diabetes mellitus, dochází ke smrti v důsledku kardiovaskulárního onemocnění. Zvýšené hodnoty glykémie indukují hrozbu

cévních změn v důsledku podpory shlukování trombocytů, poklesem fibrinolytické aktivity, a naopak nárůstem aktivátoru inhibitoru plazminogenu. Tento proces vede ke vzniku prokoagulačního stavu v tepenném úseku krevního řečiště. Pokud tyto procesy probíhají v místě vlásečnic, tepének, či venul nazýváme je jako tzv. diabetickou mikroangiopatii. Naopak o diabetické makroangiopatii mluvíme u postižení velkých a středních arterií. V případě onemocnění diabetes mellitus se doporučuje redukce kalorií, pokud je pacient obézní, a je mu navrženo vyhýbat se potravinám s vysokým obsahem cukru a nasycených tuků [6, 11].

Familiární hypercholesterolemie

Patří mezi nejdůležitější primární dyslipidémie. Jedná se o skupinu tří poruch. Tyto poruchy způsobují defekt vychytávání LDL částic z krevního oběhu do tkání pomocí LDL-receptorů. Hypercholesteremií označujeme stav, kdy jsou přítomny zvýšené hodnoty celkového a LDL cholesterolu. Pacienti s tímto onemocněním mají vysoké riziko rychlejšího vzniku aterosklerózy [10, 12, 13].

Mutace v genu pro LDL-receptor umístěném na 19. chromozomu, konkrétně na jeho krátkém raménku, je typická pro první skupinu familiární hypercholesterolemie. Tyto mutace způsobují vznik malého množství funkčních LDL-receptorů. V případě druhé skupiny dochází k mutacím genu pro apoB-100. V důsledku této mutace vzniká defektní protein apoB-100, který se následně špatně váže na LDL-receptory. Do nejméně časté, třetí skupiny, jsou zahrnuty mutace genu pro PCSK9, jejíž důsledkem je větší produkce, nebo aktivita proteinu PCSK9. Výsledkem je opět malé množství LDL-receptorů [10].

Familiární hypercholesterolemie patří k nejčastějším autosomálně dědičným poruchám. Jejich závažnost závisí na množství mutovaných alel daného genu.

Jsou známy dvě formy těchto poruch, a to heterozygotní a homozygotní. Výskyt heterozygotní formy je cca 1:250 a patří tak mezi velmi časté vrozené metabolické poruchy. V přepočtu na obyvatele České republiky to činí přibližně 40 000 postižených heterozygotní formou. Výskyt méně časté, homozygotní formy je přibližně 1:160 000 až 300 000. Jde o monogenní poruchu charakteristickou poškozením jednoho genu, směřující k projevům tohoto onemocnění. Tato choroba patří mezi autosomálně dominantní, tudíž v případě, že jeden z rodičů je heterozygot, jeho dítě bude s 50% pravděpodobností taktéž heterozygotem [10, 13].

Laboratorním ukazatelem familiární hypercholesterolemie je zvýšená hladina LDL-cholesterolu $\geq 5,0$ mmol/l a/nebo hodnota celkového cholesterolu $\geq 8,0$ mmol/l. Většinou nebývá přítomna hypertriacylglycerolemie. Ke klinickým příznakům řadíme xantomy, tedy ohraničené kožní (podkožní) útvary nažloutlé barvy, v nichž dochází k nahromadění depozit cholesterolu nejčastěji v místech kolem Achillových šlach, či šlach prstů na ruku. Dalším příznakem je lem šedé barvy v okolí duhovky, nebo depozita cholesterolu v očních víčkách [10].

Další rizikové faktory

I osoby s nízkým rizikem vzniku aterosklerózy, co se klasických rizikových faktorů týče, mohou být tímto onemocněním postiženi. To vedlo ke zkoumání dalších možných rizikových faktorů. Dnes se výzkum zabývá faktory zánětu, jako C-reaktivním proteinem (dále jen CRP), faktory poukazujícími na změny hemokoagulační rovnováhy, jako například fibrinogenem, metabolickými faktory, jako je pro příklad hladina homocysteinu, dále faktory, které jsou spojovány s metabolickým syndromem, a to adipocytárními hormony, jako je leptin či adiponektin. Například CRP je příznačným ukazatelem akutní fáze zánětu. Jde o senzitivní ukazatel zánětu v organismu, ale bylo zjištěno,

že se může účastnit rozvoje, progresu a destabilizace aterosklerotické léze. Fibrinogen se podílí na vzniku trombu, jenž nasedá na aterosklerotický plát; ten zapříčiní uzavření cévy a následný vývoj akutního koronárního syndromu. Zvýšená hladina fibrinogenu v krvi vede ke snazšímu vzniku trombu. Myeloperoxidáza je enzym podílející se na procesu fagocytózy. Produkty působení tohoto enzymu jsou doloženy na LDL částicích nacházejících se v aterosklerotických plátech. Koncentrace myeloperoxidázy v krvi koreluje s výskytem koronární aterosklerózy [8].

3.2.2 Vývoj změn při ateroskleróze

Jedná se o celkové onemocnění, při němž dochází k ukládání cholesterolu do přeměněné intimy ve stěně tepen. Její vývoj trvá řadu let bez jakéhokoliv příznaku. Jde o aktivní proces, ve kterém se uplatňují převážně makrofágy, ale i T-lymfocyty, buňky hladké svaloviny a dysfunkční endoteliální buňky. Makrofágy v subintimálním prostoru vystavují na svém povrchu LDL-receptory a scavengerové receptory, jejichž uspořádání je podobné LDL receptorům, ale nejsou potlačovány tzv. zpětnovazebným mechanismem při nadbytku intracelulárního cholesterolu. Díky tomu dochází ke zvyšování hladiny cholesterolu v makrofágu, ten se zvětšuje a dává tak vzniknout pěnové buňce, po jejímž rozpadu vzniká lipidové jádro aterosklerotického plátu.

Akutní koronární syndrom (dále jen AKS) vzniká nejčastěji jako důsledek disrupce či fisury nestabilního plátu. Tento plát s náchylností k disrupci je charakterizován velkým lipidovým jádrem, tenkou fibrózní čepičkou, velkou koncentrací zánětlivých buněk, prozánětlivých cytokinů a destruktivně působících enzymů. Děje vedoucí k disrupci plátu se nadále intenzivně studují. Předpokládá se, že se na tomto procesu podílejí vnitřní i zevní příčiny, kdy dochází k další aktivaci zánětlivých mechanismů a k s tím spojenému uvolnění enzymů narušujících fibrózní čepičku. Oxidační stres, dysfunkce

endotelu a zvýšené napětí cévní stěny jsou další spolupůsobící faktory. Disrupcí, či fisurou fibrózní čepičky, dojde k setkání krve s velkým množstvím protrombogenních ateromových hmot a k následnému uvolnění faktorů spouštěcích koagulaci a agregaci. Vzniká tak nasedající trombus, který částečně, nebo úplně uzavírá průsvit tepny, což vede ke vzniku ischemie v povodí postižené tepny. Pokud přetrvává alespoň 20 minut, může zapříčinit buněčnou smrt kardiomyocytů, nejčastěji důsledkem nekrózy [3,9].

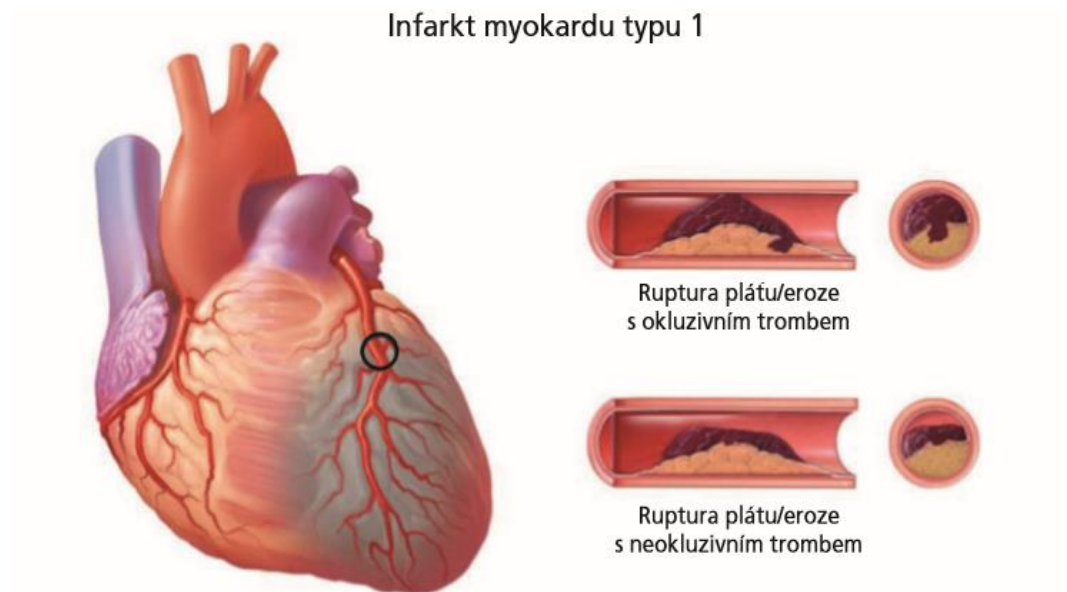
3.3 Příčiny a změny v myokardu při infarktu

Při hodnotách kardiálních troponinů nad 99. percentil zdravé populace užíváme termín myokardiální poškození. O akutním infarktu myokardu mluvíme v přítomnosti poškození myokardu s akutní myokardiální ischemií, při snížení či zvýšení hladin kardiálních troponinů, kdy alespoň jedna hodnota je nad 99. percentilem, a při přítomnosti minimálně jednoho z příznaků, jako je například přítomnost nových ischemických změn na elektrokardiogramu či známka myokardiální ischemie. Mimo všeobecné rizikové faktory má prognostický význam klinický obraz pacienta při jeho přijetí. Řadíme sem bolest na hrudi v klidovém stavu, tachykardii, hypotenzi a další [14, 15].

AIM klasifikujeme do několika typů:

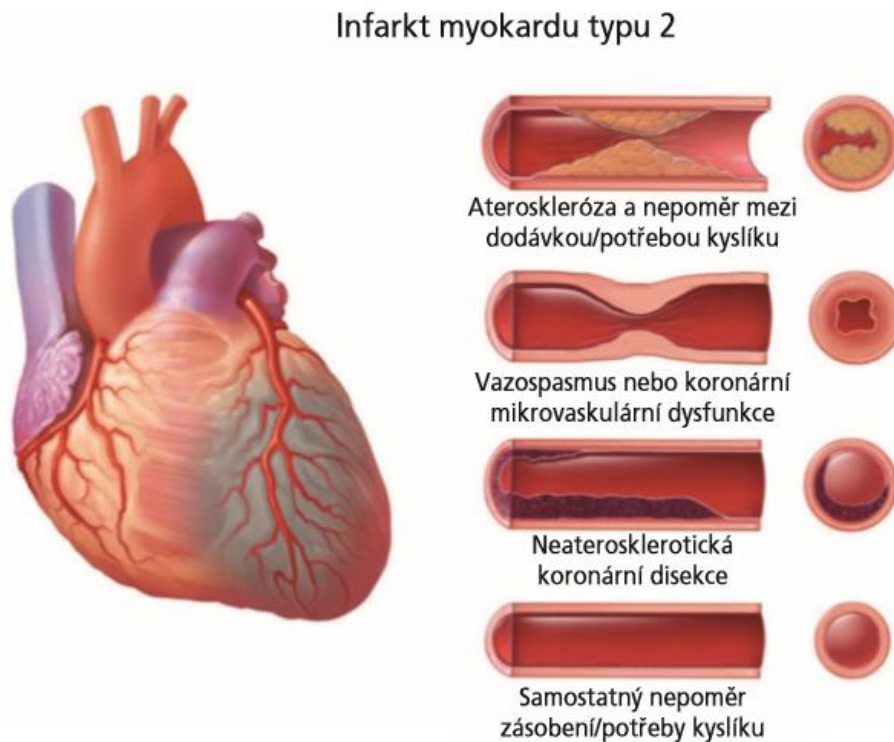
- Typ 1;
- Typ 2;
- Typ 3;
- Typ 4;
 - Podtyp 4a;
 - Podtyp 4b;
 - Podtyp 4c;
- Typ 5.

Při IM typu 1 se jedná o samovolný IM v důsledku přítomnosti aterotrombu ve věnčitých tepnách, jenž vznikl na podkladě disrupce aterosklerotického plátu. Ucpáním koronárních tepen dochází k nedostatečnému zásobení srdečního svalu krví a k nekróze myocytů (svalových buněk). Na obrázku můžeme vidět, že v cévě dochází ke vzniku okluzivního či neokluzivního trombu [14, 16].



Obrázek 1 – Infarkt myokardu typu 1 [14]

IM typu 2 je charakterizován nedokrvením srdečního svalu v důsledku nerovnováhy mezi požadavky a zásobením srdečního svalu kyslíkem. Na obrázku 2 vidíme, že IM typu 2 může být také definován přítomností křečí koronárních tepen, mikrovaskulárních dysfunkcí, či disekcí (natržení stěny cévy zevnitř) věnčitých cév bez aterosklerotických příčin [14, 16].



Obrázek 2 – Infarkt myokardu typu 2 [14]

Při IM třetího typu dochází ke smrti, jež nastane dříve, než dojde ke zvýšení kardiálních markerů, nebo než je možné odebrat vzorky krve na vyšetření. Pokud je při pitvě prokázána prezence trombu, jenž vznikl v nedávné době, je tento typ IM přeřazen do skupiny IM typu 1 [14, 16].

IM typu 4 dělíme do tří podtypů. Podtyp 4a vzniká jako následek koronární angioplastiky (postup, vedoucí k zprůchodnění tepny). Zároveň je přítomna nejméně pětinasobně zvýšená hodnota kardiálních troponinů. Podtyp 4b je způsoben trombózou stentu (zajišťuje průchodnost cév), kdy je minimálně jedna

hodnota biomarkerů zvýšena nad 99. percentil. U podtypu 4c dochází k restenóze (opakované zúžení) stentu, nebo ke komplexní lézi, při níž jsou zvýšeny nebo sníženy hodnoty kardiálního troponinu nad 99. percentil [14, 16].

Pro IM typu 5 je charakteristický vztah s aortokoronárním bypassem, kdy je přítomna nejméně desetkrát zvýšená hladina troponinů nad 99. percentil [14, 16].

3.4 Diagnostika infarktu myokardu

3.4.1 Nelaboratorní diagnostika

Elektrokardiografie (dále jen EKG)

V myokardu probíhá depolarizace a repolarizace srdečních síní a komor. Díky tomu elektrokardiograf měří rozdíly elektrických potenciálů na kůži. Tyto rozdíly jsou převedeny do grafické podoby, tzv. elektrokardiogramu. Pokud se zdravotnický personál u pacienta domnívá, že se jedná o IM, mělo by se EKG vyšetření provést do deseti minut od setkání pacienta se zdravotníky. Svody EKG dělíme na končetinové, hrudní, z pravého prekordia nebo etážové. Při podezření na IM pravé komory se používá již zmíněný svod z pravého prekordia. IM ale nejčastěji napadá levou komoru srdeční, dochází k její depolarizaci při počátečních 0,04 v komplexu QRS, a tím dochází ke vzniku patologického Q kmitu (Q kmit je umístěn v QRS komplexu na prvním negativním místě). V případě IM s menším poškozením srdeční svaloviny, kdy není postižena celá její tloušťka, se tento kmit nemusí projevit. Dle výsledků EKG dělíme IM na IM s elevacemi (vzestupem) ST úseku (STEMI) a bez elevací ST úseku. STEMI je charakterizován vznikem Q kmitu v případě, že nedošlo k obnovení krevního průtoku ischemickou tkání. Mezi jeho projevy patří silná, pálivá bolest na hrudi trvající déle než 10 minut, která může přecházet v bolesti v zádech, horních končetinách nebo dolní čelisti. Pacient může mít pocit

na zvracení, či zvracet, může být dušný, opocení. Při IM bez elevací ST úseku většinou patologické kmity nevznikají. Mezi příznak tohoto typu patří bolest na hrudi, která je oproti STEMI menší a trvá většinou kratší dobu. V případě STEMI je nutno ihned započít léčbu. Pokud se jedná o IM bez elevací ST úseku, je nutno provést i jiné metody, které prokáží tuto diagnózu a zároveň vyřadí nekardiální či nekoronární původ potíží [3, 6, 14, 17].

Echokardiografie

Je metoda, která využívá pro vyšetření srdce ultrazvuk. Slouží k znázornění rozměrů srdce, funkčnosti chlopní, k potvrzení způsobilosti srdce pumpovat krev nebo k zachycení jeho pohybu. Jedná se o neinvazivní vyšetření, kdy je zprostředkováno zobrazení srdečních oddílů a jejich pohybu a díky tomu je možné vyslovit podezření na IM. Srdeční struktury mají rozdílnou schopnost odrazit vlny ultrazvuku, tím je umožněno vidět hranice i uspořádání těchto struktur. Pomocí echokardiografie lze odhalit místní změny levé komory srdce vyvolané ischemií, ale pouze za předpokladu, že poškození srdečního svalu je > 20 % jeho tloušťky [14, 18].

Magnetická rezonance srdce

Jedná se o zobrazovací metodu, která umožňuje jak anatomické znázornění, tak zprostředkovává i posouzení tkání a orgánů kvantitativně. Princip magnetické rezonance spočívá v přítomnosti radiových vln a silných magnetů. Jedno vyšetření umožňuje získat údaje o stavbě a funkci srdce, anatomii velkých tepen, hemodynamice a perfuzi srdečního svalu [6, 19, 20].

CT koronarografie

Je metoda, která použitím rentgenových paprsků snímá pacienta z různých úhlů naráz a pomocí počítače dochází k převedení dosažených dat do obrazu. CT (počítačová tomografie) umožňuje vytvořit snímky ve formě průřezů tou částí těla, kterou vyšetřujeme. Pomocí počítačového softwaru jsou výsledné informace převedeny na 3D podobiznu srdce a koronárních tepen. Tyto tepny jsou fyziologicky nezúžené, k jejich zúžení, či k úplnému ucpání dochází vlivem rozsáhlé aterosklerózy, kdy je viditelné zúžení průsvitu nebo přerušení této tepny [21].

3.4.2 Laboratorní diagnostika

Pro diagnostiku AIM jsou typické zvýšené hodnoty kardiomarkerů. Díky tomu je možné odlišit bolest na hrudi týkající se AIM od bolesti z jiné příčiny, kdy jsou přítomny tyto hodnoty v normální hladině [22].

Aspartátaminotransferáza (dále jen AST)

Tento enzym katalyzuje přenos aminoskupiny z kyseliny oxaloctové na 2-oxoglutarovou kyselinu a naopak. Nejvíce se vyskytuje v játrech, myokardu, kosterních svalech, ledvinách a v erytrocytech. AST se v buňce nachází v cytoplazmě ve formě cytoplazmatického izoenzymu a v mitochondriích buněk jako tzv. mitochondriální izoenzym. Cytoplazmatický izoenzym nacházíme v séru fyziologicky. Naopak mitochondriální se vyplavuje do krve v důsledku nekrózy buněk. AST byla využívána jako první enzym pro stanovení IM, a to již koncem 60. let 20. století. K jeho vzestupu dochází 4 až 6 hodin po vzniku ischemie, nejvyšší aktivita je po 1 až 2 dnech a pokles do normálních hodnot nastává nejdéle do 5 dnů. Stanovení AST je nespecifické, jelikož vyšší hodnoty

tohoto enzymu jsou přítomny i při větší námaze svalů, hemolýze či poškození kosterního svalstva a jater [7, 9, 22].

Kreatinkináza (dále jen CK)

Jde o enzym katalyzující fosforylaci kreatinu na kreatinfosfát. CK je lokalizována v buňkách srdce, mozku a kosterního svalstva, konkrétně v mitochondriích a cytoplazmě. Jedná se o dimer sestavený z podjednotky M (muscle) a B (brain). Jejich spojením vznikají tři izoenzymy:

- CK – MM se vyskytuje především v kosterní svalovině, ale i v srdečním svalu;
- CK – MB je přítomen zejména v srdeční svalovině, část je i v kosterním svalstvu;
- CK – BB se nachází nejvíce v mozku, ale je přítomen i v prostatě nebo placentě.

Následkem nekrózy srdečního svalu stoupá aktivita CK v krevním séru 4 – 6 hodin od začátku ischemie. Vyšší hodnoty celkové CK nalézáme i při velké tělesné námaze včetně svalových křečí, v důsledku poranění svalů, třeba i po opakovaných intramuskulárních injekcích. Tento enzym tudíž není specifický pro diagnostiku IM [7, 9, 22].

Izoenzym CK-MB v myokardu představuje asi 40 % celkové CK. V 70. letech minulého století se považoval za nezbytný při diagnostice AIM. Pro jeho stanovení se používaly metody například elektroforetické nebo chromatografické. Klíčové bylo imunochemické stanovení tohoto izoenzymu pomocí monoklonálních protilátek, vedoucí ke zjištění míry nekrózy srdeční svaloviny [7, 23].

Laktátdehydrogenáza (dále jen LD)

Tento enzym katalyzuje oxidaci laktátu na pyruvát. Je přítomen prakticky ve všech tkáních lidského těla, konkrétně v buněčné cytoplazmě. Po prodělaném IM dochází k jeho zvýšení za nejdelší dobu. Vrchol je pozorován za 2 až 3 dny a k poklesu dochází po dvou týdnech. Díky tomu se užíval k diagnostice IM po delší době od jeho vzniku. Jde o tetramer, který se skládá z podjednotky H (heart) a M (muscle). Spojením těchto podjednotek vzniká 5 izoenzymů:

- LD1 (H4) je izoenzym typický pro srdce;
- LD2 (H3M) jedná se také o srdeční izoenzym;
- LD3 (H2M2) jeho vyšší hodnoty nalzáme například u embolie plic;
- LD4 (HM3);
- LD5 (M4) je tzv. jaterní izoenzym.

V srdci jsou přítomny izoenzymy LD1 a LD2, tedy s převahou podjednotek H. Pokud je jejich poměr větší jak 1, svědčí o prodělaném IM. Stanovení tohoto enzymu je nespecifické v důsledku jeho přítomnosti ve všech tkáních, a proto se pro diagnostiku IM využívají jiné, více specifické metody [7, 9, 22, 23].

Myoglobin

Jde o bílkovinu, jež je přítomna v příčně pruhovaném svalstvu. Jeho koncentrace v krvi roste již za 0,5 – 2 hodiny po IM a díky malé velikosti jeho molekuly je schopen projít glomerulem a být vyloučen močí. Koncentrace myoglobinu v krvi tedy klesá nejrychleji z předchozích kardiomarkerů, a to již po 12 až 24 hodinách. Zvýšené hodnoty myoglobinu nacházíme i při jiných stavech, než je IM, kromě poškození svalů i při selhání ledvin, kdy vážně jeho vylučování do moči; proto jeho stanovení není specifické [7, 22].

Natriuretické peptidy

Patří k základním laboratorním vyšetřením v kardiologii. Řadí se k biomarkerům popisujícím srdeční výkonnost. Spolu s troponiny se jedná o markery s největšími diagnostickými a prognostickými schopnostmi poukázat na funkci srdeční svaloviny. Znamé jsou tři typy natriuretických peptidů, a to síňový (atriální) natriuretický peptid (dále jen ANP), natriuretický peptid typu B (mozkový) (dále jen BNP) a natriuretický peptid typu C (dále jen CNP). BNP je z těchto tří typů využíván nejčastěji [24, 25, 26].

ANP

Tvoří se ve svalovině srdečních síní a v menším množství i v srdečních komorách. ANP lze zachytit v srdeční svalovině, gastrointestinálním traktu, mozku, plicích, či nadledvinách. K jeho produkci dochází nejčastěji při objemovém nebo tlakovém přetížení svaloviny síní [27].

BNP

K jeho objevu došlo v roce 1988, kdy byl izolován z prasečích mozků, vzápětí se ale zjistilo, že je převážně produkován myocyty srdečních komor a méně i srdečních síní. Jeho produkce je zapříčiněna objemovým a/nebo tlakovým přetížením. V menším množství je produkován i při ischemii. Nejdříve vzniká pre-proBNP, z něhož odštěpením signálního peptidu vzniká proBNP, který je hormonálně neaktivní. Následuje další štěpení a vzniká tak molekula BNP, která je hormonálně aktivní a neaktivní NT-proBNP. Tyto molekuly se odlišují svými biologickými poločasy, kdy pro molekulu BNP je poločas 21 minut a pro NT-proBNP minut 70. Ke stanovení BNP i NT-proBNP se využívají metody ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay), automatizované imunochemické

metody, či tzv. bed side metoda, která umožňuje stanovení u pacientova lůžka [22, 26, 27].

CNP

Jde o peptid malé velikosti tvořený 22 aminokyselinami. Je produkován buňkami centrální nervové soustavy, endotelu, v ledvinách a kardiomyocyty. Účastní se regulace cévního tonu a inhibice proliferace fibroblastů [27].

Troponiny

Skládají se ze tří bílkovin C, I a T. Tyto proteiny vazbou s tropomyozinem příčně pruhovaného svalu tvoří tropomyozinový komplex, který má regulační funkci při svalové kontrakci. Troponin T je protein, který umožňuje vazbu s tropomyozinem, troponin I inhibuje kontrakci díky vazbě aktinu a troponin C je bílkovina vázající vápník. Troponin C je oproti T a I v myokardu i v kosterní svalovině stejný. U troponinu T a I lze pomocí imunochemických metod odlišit jejich primární strukturu v příčně pruhovaném svalu nebo srdeční svalovině a jsou tak považovány za specifické pro srdce. Kardiální troponiny se do krve vyplavují nejen při poškození srdce, ale i fyziologicky, a to při obnově kardiomyocytů [7, 22, 28].

Kardiální troponiny jsou považovány za nejvýznamnější markery při diagnostice AIM. Patří mezi metody s vysokou diagnostickou citlivostí a specifitostí. Díky srdečním troponinům, kdy nejméně jedna hodnota je nad 99. percentilem, je možné mluvit o poškození srdečního svalu. Toto poškození je určeno ryze laboratorním vyšetřením kardiálního troponinu I (dále jen cTnI) nebo kardiálního troponinu T (dále jen cTnT). Akutní poškození myokardu určuje vzestup současně s poklesem hodnot troponinů nebo pouze

jedna z variant. Poškození myokardu, kdy dochází k nárůstu koncentrací troponinů, může mít různé příčiny, které jsou zaznamenané v tabulce 1 [28, 29].

Tabulka 1 – Příčiny zvýšení srdečních troponinů při poškození myokardu [29]

A. Poškození myokardu ve vztahu k akutní ischémii myokardu	
Ruptura aterosklerotického plátu s trombózou	
B. Poškození myokardu ve vztahu k akutní ischémii myokardu způsobené nerovnováhou mezi dodávkou a potřebou kyslíku	
B.1. Snížení perfuze myokardu Spasmus koronárních arterií, mikrovaskulární dysfunkce Embolizace do koronárních tepen Disekce koronární arterie	Přetrvávající bradyarytmie Hypotenze nebo šok Respirační selhání Závažná anémie
B.2. zvýšené požadavky myokardu na dodávku kyslíku Přetrvávající tachyarytmie Závažná hypertenze s/nebo bez hypertrofie levé komory	
C. Jiné příčiny poškození myokardu	
C.1. Onemocnění srdce Srdeční selhání Myokarditida Kardiomyopatie (jakéhokoli typu) Takotsubo syndrom	Koronární revaskularizační srdeční procedura Jiná než revaskularizační srdeční procedura Katetrová ablace Elektrická defibrilace Srdeční kontuze
C.2. Systémové onemocnění Sepse, infekční choroby Chronické onemocnění ledvin Iktus, subarachnoidální krvácení Plicní embolizace, plicní hypertenze	Infiltrativní choroby (například amyloidóza, sarkoidóza) Chemoterapie Kritické stavy Vysoká fyzická zátěž

Kardiální troponin T (cTnT)

cTnT byl popsán v roce 1989 a způsobil zvrát v diagnostice AIM pomocí laboratorních metod. Do krve se dostává spolu s CK, tedy přibližně 4 až 6 hodin po prodělaném IM, vrchol je popsán okolo čtvrtého dne a normálních hodnot

dosahuje nejdříve po dvou týdnech. cTnT se vyplavuje do krve z kosterních svalů i v některých případech svalových onemocnění. Metody stanovení cTnT jsou produkovány jen jedním výrobcem, jenž je má patentované, a tudíž jsou podobné mezi jednotlivými laboratořemi [7, 10, 23, 30].

Kardiální troponin I (cTnI)

Byl představen roku 1992 jako marker pro diagnostiku AIM. V krvi stoupá a vrcholu dosahuje totožně s cTnT, ale oproti němu klesá už po týdnu. cTnI je u srdeční svaloviny považován za 100 % specifický. Analytické kity pro stanovení cTnI vyrábí spousta producentů. Jednotlivé metody mají rozdílnou citlivost, a tak je nelze mezi sebou srovnávat [10, 23, 30].

Standardní metody umožňují detekovat srdeční troponiny v plazmě pouze při nekróze srdeční svaloviny. V diagnostice IM se využívá cut-off hodnota, která zahrnuje 99. percentil hodnot od zdravých osob, jejichž věk je pod 60 let, jsou bez přítomnosti onemocnění srdce; variační koeficient metody na 99. percentilu musí být pod 10 %. Pokud je podezření na IM, je vhodné provést tři odběry pro stanovení kardiálních troponinů. První odběr se provádí ihned po přijetí, následuje odběr po jedné, dvou nebo třech hodinách a v případě, že výsledky předešlých hodnot byly pod cut-off hodnotou a stále je obava, že se jedná o IM, provádí se odběr ještě po 12 až 24 hodinách. U posledního odběru jsou určité pochyby o jeho významu pro diagnostiku a léčbu IM [10, 28, 30].

Hypersenzitivní kardiální troponiny (dále jen hs-cTn)

Sety, které umožňují stanovit srdeční troponiny nejméně u 50 % zdravé populace, nazýváme „vysoce senzitivní“. Pomocí výborné analytické citlivosti těchto metod lze stanovit zvýšené hodnoty kardiálních troponinů v brzké době,

a to někdy již 15 minut po myokardiálním poškození. Díky tomu se upřednostňují před stanovením myoglobinu, který je sice brzkým, ale nespecifickým markerem AIM [10, 31].

Tyto metody musí splňovat preciznost definovanou variačním koeficientem (CV) $\leq 10\%$ týkajících se koncentrací s hodnotou 99. percentilu fyziologických hodnot a vyšší. Postupy stanovení hs-cTn jsou oproti standardním metodám přibližně 10x citlivější. Jako rozhodovací mez se využívají hodnoty 99. percentilu. Musí se brát v potaz různé hodnoty pro muže a ženy. U mužské populace jsou hladiny cTnT a cTnI oproti ženám vyšší; má to nejspíše vztah k vyšší hmotnosti srdce u mužů. Stejně tak u starších osob nalzáme vyšší hodnoty těchto markerů. Hypersenzitivní metody tedy umožňují oproti standardním metodám kvalitněji zaznamenat hodnoty srdečních troponinů vzhledem k věku a pohlaví. Mezi další, hlavní výhody těchto metod patří rychlý vzestup hs-cTnT nad cut-off hodnotu, a to již za 30 až 60 minut od vzniku klinických obtíží; díky tomu je umožněna brzká diagnostika AIM. Vysoce citlivé metody umožňují i stanovení ložisek infarktu, jejichž velikost je značně malá. Dále je touto metodou možné detekovat difúzní poruchy, jež předchozí metody stanovit neumožňovaly [31, 32, 33].

Metoda stanovení hs-cTnT byla v porovnání s metodami hs-cTnI vyvíjena delší dobu, stejně tak byla prověřována v klinické praxi po delší čas. To umožnilo tomuto způsobu stanovení získat vysokou citlivost a prokázalo, že výsledky, které jsou umístěny pod cut-off hodnotou, tudíž negativní, svědčí o nepřítomnosti ischemie srdečního svalu. Oba tyto parametry jsou pro tuto metodu výhodou v porovnání s některými metodami hs-cTnI, kde toto tvrzení zcela neplatí [32].

Obecně platí, že čím větší jsou hodnoty hs-cTn při příjmu pacienta, tím větší je nebezpečí jeho úmrtí [15].

Stanovení kardiálních troponinů

Pokud chceme stanovit cTnT, uplatňuje se zde elektrochemiluminiscenční imunoanalýza (dále jen ECLIA). V případě cTnI se jedná o chemiluminiscenční imunoanalýzu (dále jen CLIA). Některé látky jsou schopny spontánně emitovat světlo, tato schopnost se označuje jako luminiscence. Pokud je podnícena chemickou reakcí mluvíme o chemiluminiscenci. V případě vzniku této reakce díky průchodu elektrického proudu hovoříme o elektrochemiluminiscenci. Obě tyto metody patří mezi nejcitlivější imunoanalytické metody, jsou schopny detekovat i nízké hodnoty analytu. Jejich výhodou je i nízké ovlivnění metody interferencemi [10].

4 METODIKA

4.1 Preanalytická fáze

Tato fáze zahrnuje asi 60 % chyb vznikajících při laboratorním vyšetření, proto je třeba vynaložit úsilí k odstranění faktorů, které vedou k jejich vzniku. Do preanalytické fáze zahrnujeme několik faktorů:

- Biologické vlivy;
- Odběr vzorků;
- Transport vzorků;
- Skladování vzorků [22].

4.1.1 Biologické vlivy

Dělíme je na neovlivnitelné a ovlivnitelné. Mezi neovlivnitelné patří věk, pohlaví, těhotenství, rasa, biologické rytmy atd. K vlivům ovlivnitelným řadíme kouření, požívání alkoholu, drogy, léky, stres, hmotnost, tělesnou aktivitu a jiné [22].

4.1.2 Odběr vzorků

V této části se nachází nejvíce chyb z celé preanalytické fáze. Krev se odebírá žilní, tepenná a kapilární. Nejčastější odběr používaný pro laboratorní diagnostiku je odběr krve žilní [22].

Odběr žilní krve

Zkumavky používané pro odběr krve k diagnostice IM

Fakultní nemocnice Plzeň (dále jen FN Plzeň) využívá k odběrům zkumavky společnosti Greiner VACUETTE®. Jedná se o plastové zkumavky, které mají předurčené vakuum pro odebrání přesného množství krve [34].

Ke stanovení kardiomarkerů se využívají zkumavky s víčky červené barvy (pro získání krevního séra) a zelené barvy (s přídavkem heparinu, pro získání krevní plazmy). Pro stanovení troponinu T vysoce senzitivní metodou se používá pouze zkumavka se zeleným víčkem.

Zelená zkumavka – heparinová plazma

Tato zkumavka obsahuje protisrážlivé činidlo heparinát lithný, kde heparin aktivuje antitrombin a tím dochází k blokaci koagulační kaskády. Další složkou zkumavky je i separační gel. Objem zkumavky činí 4 ml a její centrifugací získáme plazmu.



Obrázek 3 – Zkumavka s heparinem [35]

Červená zkumavka – sérum

Na stěně těchto zkumavek se nachází mikronizované silikátové částice. Ty aktivují proces krevního srážení. Dále obsahují separační gel. Objem zkumavky činí 4 ml. Před centrifugací se krev nechá po dobu 30 minut srážet při laboratorní teplotě a následným odstředěním získáme sérum [34, 35].



Obrázek 4 – Zkumavka bez přídavku antikoagulačního činidla [35]

Postup odběru

V klasických případech je doporučený odběr v ranních hodinách. Pacient by měl být po přibližně 10 až 12-hodinovém lačnění, dále by neměl večer před odběrem požit jídlo s vysokým obsahem tuků a pokud je to možné vysadit léky 24 až 72 hodin před odběrem. V neposlední řadě by pacient neměl kouřit, požit kávu, či alkohol. U IM se jedná o případy akutní, proto nelze brát tato doporučení v potaz [22, 36].

Odběr se nejčastěji provádí z předloketní jamky. K postupu odběru nelékařským pracovníkem patří příprava veškerých pomůcek a dokumentů k tomu potřebných. Následuje kontrola totožnosti pacienta. Poté pracovník nasadí turniket po dobu 1-2 minut a vyzve pacienta k zatnutí pěsti. Dalším postupem je:

- Dezinfekce místa vpichu;
- Pečlivé uchycení odběrové jehly do držáku;
- Nasazení ochranných rukavic pro jednorázové použití;
- Uchopení paže pacienta;
- Přitisknutí žíly pomocí palce přibližně 2 až 5 cm pod vpichem;
- Vykonání venepunkce (oděr krve z žíly);
- Uchopení držáku jehly a nasunutí zkumavky (zkumavka je držena pod místem vpichu);
- Uvolnění turniketu;

- Zabránění pohybu zkumavky během odběru;
- Udržování konstantního tlaku na konci zkumavky ve směru jehly;
- Zkumavka je plněna, dokud nedojde k vyrovnání tlaku;
- Po zastavení toku krve vytažení zkumavky z držáku, případně vložení zkumavky jiné;
- Sterilní krytí místa vpichu jehly i s ní, na toto krytí se decentně zatlačí a vysune se jehla;
- Nakonec je místo vpichu očištěno a sterilně kryto [36].

Chyby způsobující nesprávné výsledky

- Pacient nebyl nalačno;
- Podání infuze do žíly, ze které byl následně proveden odběr;
- Pacient nevysadil léky dle doporučení lékaře;
- Odběr proběhl v nevhodný čas (např. po fyzické zátěži);
- Paže byla stažena po delší dobu nebo došlo k nadměrnému „pumpování“;
- Došlo k hemolýze;
- Byla použita nečistá jehla;
- Provedení odběru v místě nezaschlé dezinfekce;
- Použití úzké jehly k odběru;
- Volné vytékání krve po kůži a následné její sbírání do zkumavky;
- Neúměrné třepání s naplněnou zkumavkou;
- Skladování plné krve v lednici;
- Využití nepatřičných zkumavek;
- Použití nevhodných antikoagulačních činidel (či jejich špatný poměr);
- Špatné označení zkumavek;
- Podrobení krve teplu nebo slunečnímu záření;
- Nedodržená doba transportu [36].

4.1.3 Transport a skladování vzorků

Zdravotnický pracovník odesílající vzorky je zodpovědný za jejich bezpečnou přepravu. To zahrnuje opatření vedoucí k tomu, aby nedošlo k rozlití, zničení zkumavky nebo k jiným nehodám, při kterých by došlo k uvolnění vzorku do okolí. Obal, ve kterém je biologický materiál umístěn, nesmí být znečištěn krví a musí být náležitě označen. Transport vzorků do laboratoře je zprostředkován sestrami, sanitáři, či samotným pacientem. V prostorách FN Plzeň se k transportu nejvíce využívá potrubní pošta, kdy se vzorky posílají v pečlivě uzavřených sáčcích. Doba transportu vzorku do laboratoře u pacientů s podezřením na AIM musí být, co nejrychlejší. Při vyšetření akutních případů je skladování vzorků bezvýznamné [37].

4.2 Analytická fáze

4.2.1 Biochemické analyzátoři

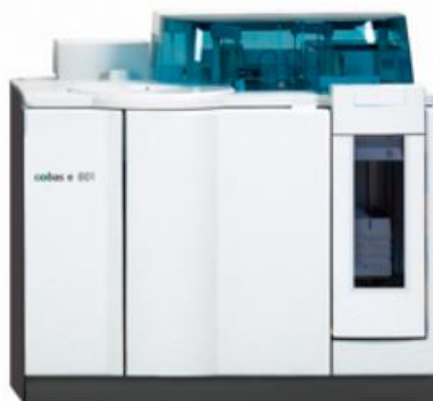
Ústav klinické biochemie a hematologie FN Plzeň (ÚKBH FN Plzeň) využívá k laboratorní diagnostice kardiálního troponinu T modulární analytický systém Cobas® 8 000, produkovaný firmou Roche Diagnostics [38].

Cobas® 8 000 (obrázek 5) je díky jeho variabilitě možné různě sestavovat pomocí jednotlivých modulů. Jeho základní část je tvořena tzv. Core modulem. Ten má v sobě uloženou vstupní a výstupní jednotku a systém, který slouží k transportování stojánek k určitým modulům [39].



Obrázek 5 – Cobas® 8 000 [39]

Pro stanovení cTnT se konkrétně využívá imunochemický modul Cobas e 601 (obrázek 6). Jedná se o analyzátor, který je plně automatizovaný a k diagnostice využívá elektrochemiluminiscenční technologii [40].



Obrázek 6 – Cobas e 601 [40]

Další analyzátory

K stanovení kardiálního troponinu I existuje více testů od různých firem. Mezi tyto podniky patří společnost Abbott; ke stanovení cTnI využívá analyzátorů Architect i2000 a Architect i1000. Dalším analyzátozem je UniCel DXI 600 Access Immunoassay System instituce Beckman Coulter. Mezi tyto firmy patří i Siemens

se svými analyzátory Advia Centaur® XP/XPT. Veškeré tyto analyzátory jsou založeny na imunochemických principech, konkrétně chemiluminiscenčních technologiích [41, 42, 43].

4.2.2 Stanovení hs-cTnT hypersenzitivní metodou

Jde o metodu umožňující stanovení cTnT v pacientově plazmě či séru. Využívá se k diferenciaci diagnostice AIM. Slouží i k rozdělení rizika u osob s AKS a pro posouzení kardiálního nebezpečí u pacientů s chronickým selháním ledvin [44].

Princip stanovení

Využívají se zde dvě monoklonální protilátky namířené proti lidskému kardiálnímu troponinu T. Tyto protilátky jsou schopny rozeznat 2 epitopy uložené ve střední části bílkoviny cTnT [44].

Tento test je založen na sendvičovém principu. Při první inkubaci se smíchá 50 µl vzorku s biotinylovanou monoklonální protilátkou proti kardiálnímu troponinu T a monoklonální protilátkou proti troponinu T, která je označena ruthenioým komplexem. Vše reaguje za vzniku sendvičového komplexu [44].

Při druhé inkubaci se přidají streptavidinem pokryté částice a pomocí interakce mezi biotinem a streptavidinem vznikne komplex vázaný na pevnou fázi [44].

Následuje vtáhnutí reakční směsi do měřicí komůrky. Zde díky magnetům dochází k uchycení mikročástic s navázanými komplexy. Ty komponenty, které se nenavázaly, jsou eliminovány roztokem ProCell/ProCell M. Následně napětí přivedené na pracovní elektrodu indukuje chemiluminiscenční emisi fotonů a ta je změřena fotonásobičem [44].

Ze specificky vytvořené kalibrační křivky pro analyzátor dvoubodovou kalibrací a pomocí master křivky, jež se do analyzátoru načte z čárového kódu umístěného na činidle, jsou stanoveny výsledky [44].

Celková doba stanovení činí 18 minut. Pokud se jedná o vyšetření statimové, čas je zkrácen o polovinu, tedy na dobu 9 minut [44, 45].

Reagencie – pracovní roztoky:

- M: mikročástice potažené streptavidinem 12 ml (0,72 mg/ml), konzervans;
- R1: Anti-troponin T – Ab~biotin 14 ml, biotinylovaná monoklonální anti – kardiální protilátka proti troponinu T (myší) 2,5 mg/l; fosfátový pufr 100 mmol/l; pH 6,0; konzervans; inhibitory;
- R2: Anti-troponin T-Ab~Ru(bpy)₃²⁺ 14 ml, monoklonální anti-kardiální protilátka proti troponinu T (myší) značená rutheniovým komplexem 2,5 mg/l; fosfátový pufr 100 mmol/l; pH 6,0; konzervans [44].

U statimového vyšetření jsou reagencie stejné, liší se jen v objemech lahviček, kdy objem M je 6,5 ml; R1 8 ml a R2 8 ml [44, 45].

Analytické vlastnosti metody

Tabulka 2 – Mezilehlá preciznost stanovení cTnT vyjádřená jako variační koeficient (%) při testování na ÚKBH FN v Plzni; užity byly kontrolní vzorky firmy Roche [46]

Mezilehlá preciznost			
Materiál	Počet měření	Průměr (ng/l)	CV (%)
PC Tropo T1 Roche	33	27,22	3,86
PC Tropo T2 Roche	38	1993,05	1,48

Tabulka 3 - Opakovatelnost stanovení cTnT vyjádřená jako variační koeficient (%) při testování na ÚKBH FN v Plzni; užity byly kontrolní vzorky firmy SEKK s.r.o. [46]

Opakovatelnost			
Materiál	Počet měření	Průměr (ng/l)	CV (%)
SEKK KM 4564	10	23,33	1,60
SEKK KM 4565	10	2490,00	0,55

Tabulka 4 - Pravdivost stanovení cTnT vyjádřená jako bias (%) při testování na ÚKBH FN v Plzni; užity byly kontrolní vzorky firmy SEKK s.r.o. [46]

Pravdivost (bias)				
Materiál	Počet měření	Průměr (ng/l)	Cílová hodnota (ng/l)	Bias (%)
SEKK KM 4564	10	23,33	21,90	- 6,59
SEKK KM 4565	10	2490,00	2390,00	- 4,18

Tabulka 5 - Preciznost stanovení cTnT vyjádřená jako variační koeficient (%) podle příbalového letáku firmy Roche, užívající séra pacientů; vybrány byly vzorky s koncentrací odpovídající hodnotou cTnT vzorkům testovaným na ÚKBH [44]

Preciznost podle firmy Roche				
Materiál	Počet měření	Průměr (ng/l)	Opakovatelnost (CV %)	Mezilehlá preciznost (CV %)
Lidské sérum 3	84	23,4	1,4	2,2
Lidské sérum 6	84	2647	0,7	1,6

Další vlastnosti (nebyly v laboratoři ÚKBH FN Plzeň ověřovány):

Mez detekce: 5 ng/l

Mez stanovitelnosti: 13 ng/l (tj. od této hodnoty lze vydávat výsledek jako číslo, tj. kvantitativně) [44].

4.2.3 Stanovení cTnI hypersenzitivní metodou

Na přístrojích firmy Abbott

Jde o chemiluminiscenční test s použitím mikročastic, který slouží ke kvantitativnímu stanovení kardiálního troponinu I v plazmě nebo séru pacienta. Výsledné koncentrace cTnI slouží k diagnostice IM, či k stratifikaci rizika u osob s AKS [47].

Princip stanovení

Principem je dvoustupňová imunoanalýza. V prvním kroku se smíchá vzorek, testovací diluent a protilátky proti troponinu I potažené paramagnetickými mikročasticemi. Ve vzorku přítomný troponin I se váže s protilátkami proti troponinu I pokrytými mikročasticemi. Následuje inkubace, promytí a v druhém kroku přidání anti-troponin konjugátu, označeného akridiniem. Poté dochází opět k inkubaci a promytí. Do reakční směsi se přidají předspouštěcí a spouštěcí roztoky. Vzniklá chemiluminiscenční reakce se měří jako relativní světelné jednotky. Je zde přímá úměra mezi těmito jednotkami detekovanými systémovou optikou analyzátoru a množstvím troponinu I ve vzorku. Koncentrace cTnI se odečítá v poměru ke standardní křivce, která je stanovená prostřednictvím kalibrátorů o známé koncentraci troponinu I [47].

Reagencie – pracovní roztoky:

- Mikročastice: 1 nebo 4 lahvičky (6,6 ml/27,0 ml) myší monoklonální protilátka proti troponinu I potažená mikročasticemi v TRIS pufru s proteinovými stabilizátory; konzervační látky; antimikrobiální látky;
- Konjugát: 1 nebo 4 lahvičky (5,9 ml/26,3 ml) myší monoklonální antitroponin I konjugát označený akridiniem v pufru MES s proteinovým stabilizátorem;

- Test diluent: 1 nebo 4 lahvičky (10,0 ml/50,9 ml) troponin I diluent pro stanovení, obsahující proteinové stabilizátory v fosfátovém pufru; konzervační prostředek ProClin 300 [47].

Na přístrojích firmy Beckman Coulter

Opět se jedná o chemiluminiscenční imunoanalýzu sloužící ke kvantitativnímu stanovení koncentrací srdečního troponinu I v pacientově séru nebo plazmě [48].

Princip stanovení

Tento test je založen na sendvičovém principu. Do reakční směsi se přidá monoklonální protilátka namířená proti cTnI konjugovaná s alkalickou fosfatázou, dále pufr a vzorek s povrchově aktivními látkami. Následuje inkubace a přidání paramagnetických částic potažených monoklonální protilátkou proti cTnI. Dochází k vazbě lidského cTnI a protilátek nasměrovaných proti cTnI na pevnou fázi. Mezitím reaguje protilátka proti cTnI označená alkalickou fosfatázou s různými antigenními místy na molekulách cTnI. Po následné inkubaci jsou komponenty vázané na pevnou fázi drženy v magnetickém poli a nenavázané složky jsou vymyty. Nakonec se do směsi přidá chemiluminiscenční substrát a vzniklé záření je změřeno pomocí luminometru. Produkce světla je přímo úměrná koncentraci cTnI ve vzorku a jeho množství je stanoveno pomocí vícebodové kalibrační křivky [48].

Reagencie – pracovní roztoky:

- R1a: paramagnetické částice potažené myším monoklonálním protilidským srdečním troponinem I suspendovaným v pufrovaném

solném roztoku TRIS se surfaktantem, bovinním sérovým albuminem, maticí, < 0,1% azidem sodným a 0,1% ProClinem 300;

- R1b: 0,1 N hydroxid sodný;
- R1c: TRIS pufr, surfaktant, < 0,1% azid sodný, 0,1% ProClin 300;
- R1d: myší monoklonální protilátka namířená proti cTnI konjugovaná na alkalickou fosfatázu zředěná v ACES pufrovaném solném roztoku s povrchově aktivní látkou, maticí BSA, proteiny (bovinní, kozí, myší), < 0,1% azid sodný, 0,25% ProClin 300 [48].

Na přístrojích firmy Siemens

Jako u předešlých metod i zde se jedná o metodu pro kvantitativní stanovení cTnI v séru nebo plazmě pacienta, která se využívá k diagnostice AIM [49].

Princip stanovení

Jedná se o enzymy značený chemiluminiscenční test. Pevná fáze je pokryta myší monoklonální protilátkou proti troponinu I. Kapalná fáze je tvořena alkalickou fosfatázou navázanou na polyklonální kozí protilátky proti cTnI. Následně se přidá vzorek pacienta, činidlo a směs se inkubuje po dobu 30 minut. Zde dochází prostřednictvím troponinu I k tvorbě sendvičového komplexu protilátek s monoklonální protilátkou proti cTnI a enzymem značenou polyklonální protilátkou proti troponinu I v činidle. Nenavázané složky jsou vymyty. Nakonec se přidá chemiluminiscenční substrát a výsledný signál je vytvořen v poměru k vázanému enzymu [49].

Reagencie – pracovní roztoky, dodávané materiály:

- Troponin I sada korálek: 200 korálek pokrytých monoklonální myší protilátkou proti troponinu I;

- Troponin I reagent wedge: 21 ml alkalické fosfatázy konjugované na polyklonální kozí protilátku proti troponinu I v pufru s konzervační látkou;
- Troponin I Adjustors (nastavovač): troponin I v lyofilizované nelidské sérové matrici s konzervační přísadou;
- Multi-Diluent 1: lahvička obsahující koncentrované lidské normální sérum, které zahrnuje nízké až nedetekovatelné hodnoty troponinu I; konzervační systém;
- Chemiluminiscenční substrát [49].

4.3 Postanalytická fáze

Tato fáze je založená na vzájemné spolupráci laboratoře a lékaře. V této části je zahrnuta interpretace výsledků vzhledem k normálním hodnotám, ke klinickému obrazu pacienta, či k výsledkům ostatních laboratorních vyšetření. Cílem této fáze je zajištění co nejrychlejší informovanosti ordinujícího lékaře o správných výsledcích pacienta [22].

5 VÝSLEDKY

Tato část práce ukazuje význam stanovení kardiálního troponinu na třech kazuistikách. Dvě z nich se týkají případů, kdy stanovení hypersenzitivního kardiálního troponinu přispělo ke stanovení diagnózy akutního infarktu myokardu, i když jeho další známky (potíže nemocného, laboratorní vyšetření, zobrazovací metody) pro tuto diagnózu neschválily. Je to v případě tzv. akutního non-Q infarktu myokardu 2. typu při akutním stavu (infarkt podmíněný ischemickou nerovnováhou podle 4. univerzální definice IM). Příčinou není uzávěr velké větve věnčité tepny, ale hypoperfuze myokardu při dehydrataci, hypotenzi, neschopnosti hemoglobinu přenášet kyslík při otravě oxidem uhelnatým apod.

Třetí kazuistika naopak ukazuje případ nemocné, která měla vysokou hladinu hs-cTnI, která byla způsobena jeho vazbou na protilátku, a nikoliv infarktem myokardu.

5.1 Kardiální troponin přispívá k diagnostice infarktu myokardu

5.1.1 Kazuistika 1 (otrava oxidem uhelnatým)

Anamnéza a nynější onemocnění

- Muž, 36 let;
- Nalezen v automobilu, který měl hadicí do kabiny zavedené výfukové plyny, následně byl transportován do FN Plzeň;
- Pacient byl somnolentní, z dechu byl cítit alkohol, hydratace byla přiměřená, měl čisté sklípkové dýchání a pravidelnou srdeční akci, 110/min;

- Při příjmu byla pomocí pulzního oxymetru naměřena saturace O₂ 98 %;
- Pacient se s ničím neléčil, ale trpěl chronickým abúzem etanolu a patologickým hráčstvím.

Biochemické laboratorní vyšetření

Tabulka 6 – Výsledky laboratorního vyšetření

Metoda	Výsledek	Jednotka
pH	7,23	-
pCO ₂	4,5	kPa
BE	- 13,6	mmol/l
Laktát	10,7	mmol/l
Na ⁺	138	mmol/l
Glukóza	5,7	mmol/l
Urea	3,3	mmol/l
Osmolalita	338	mmol/kg
pO ₂	22,8	kPa
COHb	0,357	-
O ₂ Hb	0,98	-
SO ₂	0,62	-

Parciální tlak kyslíku (dále jen pO₂) 22 kPa byl zvýšený. Vysoké hodnoty pO₂ byly zapříčiněny inhalací plynu se zvýšenou koncentrací kyslíku (FiO₂ = 0,35). Frakční saturace, což je podíl oxyhemoglobinu (dále jen O₂Hb) k hemoglobinu celkovému byla pouze 0,62. Saturace hemoglobinu kyslíkem (funkční saturace –

poměr O₂Hb a hemoglobinu schopného přenášet kyslík) byla 0,98, což je normální hodnota.

Pulzní oxymetr měří oxyHb a COHb (karboxyhemoglobin); pokud se jedná o otravu oxidem uhelnatým (dále jen CO), je saturace hemoglobinu falešně zvýšená. Výpočet saturace z pO₂ dává velkou chybu a u otravy CO zcela nefunguje – na rozdíl od saturace hemoglobinu, která je měřená v laboratoři přímou metodou a jejíž hodnoty jsou správné.

Frakční saturace lépe ukazuje schopnost krve přenášet kyslík u nemocných otrávených CO nebo s methemoglobinémií. Jde o poměr O₂Hb k celkovému hemoglobinu, zahrnujícímu i tzv. dyshemoglobiny (karbonylhemoglobin, methemoglobin), které nemají schopnost přenášet kyslík.

Pacient byl léčen inhalací kyslíku při normálním tlaku. Pět hodin po přijetí byl proveden kontrolní odběr, který zaznamenal pokles COHb na 0,007, SO₂ stoupla na 0,94.

Hodnota hs-cTnT byla po přijetí 10 ng/l a hodnota za 5 hodin byla 110 ng/l (99. percentil je 14 ng/l); dále se stanovila hladina myoglobinu, která byla 141 µg/l (horní referenční mez pro muže je 72 µg/l). Tyto hodnoty poukazují na prodělaný akutní non-Q infarkt myokardu 2. typu, kdy zvýšené hodnoty troponinu byly zapříčiněny ischemií myokardu z důvodu otravy CO. Nemocný měl přitom EKG křivku bez ložiskových ischemických změn – bez stanovení hs-cTnT by nebylo možno diagnózu AIM stanovit.

5.1.2 Kazuistika 2 (dekompenzovaný diabetik)

Anamnéza a nynější onemocnění

- Muž, 77 let, diabetik závislý na inzulinu od roku 1977, léčený pomocí inzulinové pumpy (poslední 3 dny pumpa nefunkční);
- Den před přijetím opakovaně zvracel, v den přijetí zhoršení dýchání;
- Byl somnolentní, spolupracoval;
- Kussmaulovo dýchání (hluboké, namáhavé dýchání), cyanotická akra, přítomny známky centralizace krevního oběhu, oligurie, krevní tlak 80/55 mm Hg, i když se jednalo o hypertonika;
- Dosavadní diagnózy: diabetická proliferativní retinopatie, diabetická periferní polyneuropatie, fibrilace síní, warfarizován, arteriální hypertenze, hypercholesterolémie, mikroskopická hematurie (dispenzarizován urologem).

Biochemické laboratorní vyšetření

Tabulka 7 – Výsledky laboratorního vyšetření

Metoda	Výsledek	Jednotka
Glukóza	68,5	mmol/l
Na ⁺	125	mmol/l
K ⁺	7,2	mmol/l
Cl ⁻	90	mmol/l
Urea	17,3	mmol/l
Kreatinin	257	μmol/l
pH	6,85	-
pCO ₂	2,9	kPa
HCO ₃ ⁻	3,9	mmol/l
BE	- 29,9	mmol/l
Laktát	5,1	mmol/l
Moč chemicky: glukóza 4, ketolátky 3, krev 2		

Byly nalezeny patologické hodnoty CK, myoglobinu a hs-cTnT viz tabulka 8. Pacient netrpěl bolestmi na hrudi. Vyšetření EKG, koronarografie a echokardiografie byly fyziologické.

Tabulka 8 – Výsledky laboratorního vyšetření

	Čas po přijetí					Referenční hodnoty	Jednotky
	0 h	4 h	9 h	21 h	45 h		
CK	6,7	11,3	17,6	23,6	13,8	< 3,2	μkat/l
Myoglobin	1380	2720	2310	1700	630	< 72	μg/l
hs-cTnT	122	373	1299	2798	1421	< 14	ng/l

Pacient prodělal non-Q infarkt myokardu 2. typu, který by bez stanovení hs-cTnT nebyl prokázán. Původem byla hypoperfuze srdečního svalu v důsledku dehydratace a hypotenze.

5.2 Falešně zvýšený kardiální troponin

Již od roku 1960 víme, že makroanalyty zapříčiňují mylně zvýšené hodnoty laboratorních stanovení. Očekává se, že větší část makroanalytů je složena z analytu, který je vázaný na specifické autoprottilátky pro tento analyt. Touto vazbou vzniká komplex, který se kvůli své vysoké molekulové hmotnosti dostává z oběhu po delší dobu, oproti analytu volnému. Tato záležitost se týká kardiálních troponinů, hormonů stimulujících štítnou žlázu, či prolaktinu a enzymů [50].

Autoprottilátky tvořící komplexy makroanalytů se nepokládají za patologické i přesto, že existují příklady spjaté s poruchami autoimunitního charakteru. U 2 až 20 % osob s nebo bez přítomnosti onemocnění srdce se nachází troponinové autoprottilátky. Ty jsou cíleny buď na cTnT nebo cTnI [50].

5.2.1 Gelová filtrace (gelová permeační chromatografie)

Při této metodě dochází k separaci molekul v závislosti na jejich tvaru a velikosti. Separace nastává v uspořádání kapalina – kapalina. Stacionární fáze je tvořena kapalinou upevněnou v gelu, díky tomu nedochází ke smíchání této fáze s fází mobilní. Mobilní fází je také kapalina, která protéká mezi gelovými částicemi. Tyto částice jsou kulovité a jejich součástí jsou póry o známé velikosti. Separace jednotlivých složek je založena na schopnosti rozdělených molekul procházet póry stacionární fáze. Velké molekuly nejsou schopny projít póry gelu a jsou tedy z gelu vylučovány nejrychleji. Naopak molekuly malé pronikají do gelových částic. Poté díky difuzi se částice dostanou ven a opět do jiné gelové částice. Malé molekuly jsou zpomalovány a eluují tedy později [51].

Ke gelové filtraci se nejčastěji využívá hydratovaného prokříženého dextranu. Jde o polymer glukózy, který má vysokou molekulovou hmotnost; je tvořen bakterií *Leuconostoc mesenteroides* a má komerční název Sephadex. Pro účely odlišení volného cTnI (molekulová hmotnost 23,9 kDa) a jeho komplexu s imunoglobulinem G (molekulová hmotnosti 23,9 + 150 kDa) byl zvolen Sephadex G-100 [51].

5.2.2 Kazuistika 3 (makrotroponin)

Anamnéza a nynější onemocnění

- Žena, 57 let, kuřačka (denně 5 cigaret);
- Interně nestonající;
- Kvůli amentnímu stavu s částečnou amnézií přijata do nemocnice Privamed v Plzni, podobný stav prodělala před dvěma roky.

Po přijetí potíže téměř vymizely. Provedeno neurologické vyšetření včetně CT mozku, kde byl nález negativní. Na EKG inferolaterální (týkající se spodní a zevní strany stěny) změny nejistého stáří a zároveň pozitivita cTnI v hodnotách 1 782 ng/l, kdy 99. percentil je 13 ng/l. Pacientka byla přesunuta na jednotku intenzivní péče (dále jen JIP), kde dodatečně uvedla 4 dny starou pálivou bolest na hrudi, která vznikla za klidu a vystřelovala zpod levé lopatky ke sternu. Tato bolest vymizela po pár hodinách. Během pobývání na JIP byla bez bolesti na hrudi a s trvalým sinusovým rytmem se sklonem k bradykardii. Na echokardiografickém vyšetření byla prokázána normální systolická funkce levé komory srdce, bez chlopenních vad. Rentgen plic ukázal zřetelnější bronchiální kresbu, bez ložiskových změn a bez městnání v malém oběhu, dále i nezvětšený stín srdce. Stanovení hs-cTnI opět s pozitivním nálezem v hodnotách 1 741, 3 520, 3 622 ng/l.

Pacientka byla přeložena na JIP Kardiologické kliniky FN Plzeň, kde byla provedena časná koronarografie pro suspektní non-Q infarkt myokardu inferolaterálně.

Další laboratorní vyšetření

Tabulka 9 – Výsledky laboratorního vyšetření

Metoda	Výsledek	Jednotka
S-ALT	0,38	μkat/l
S-AST	0,41	μkat/l
S-ALP	1,55	μkat/l
S-GGT	0,72	μkat/l
S-CK	3,38; 2,64; 1,87	μkat/l
S-Kreatinin	68	μmol/l
S-Urea	4,1	mmol/l
S-Glukóza	4,90	mmol/l
S-Cholesterol	5,97	mmol/l
S-Triacylglyceroly	1,24	mmol/l
S-HDL cholesterol	1,76	mmol/l
S-LDL cholesterol	3,65	mmol/l
S-CRP	1,4	g/l
S-Myoglobin	66; 52; 45; 58	μg/l

Červený krevní obraz bez patologického nálezu, počet trombocytů a leukocytů (B leukocyty $7,81 \cdot 10^9/l$) v normě.

Koronarografické vyšetření ukázalo bezvýznamné stenózy obou koronárních tepen, kdy frakční průtoková rezerva 0,85 vypovídala o jejich funkční bezvýznamnosti.

Tlak pacientky byl v normě (130/70 mm Hg, pulz 40 – 50/min). EKG křivka ukázala sinusovou bradykardii 44/min, jinak byla křivka fyziologická.

Tabulka 10 – Výsledky laboratorního vyšetření při hospitalizaci na Kardiologické klinice

Metoda	Výsledek	Jednotka
S-CRP	1	mg/l
S-CK	1,73	μkat/l
S-myoglobin	23	μg/l
P-hs-cTnT	7; 34 (před a po koronarografii)	ng/l

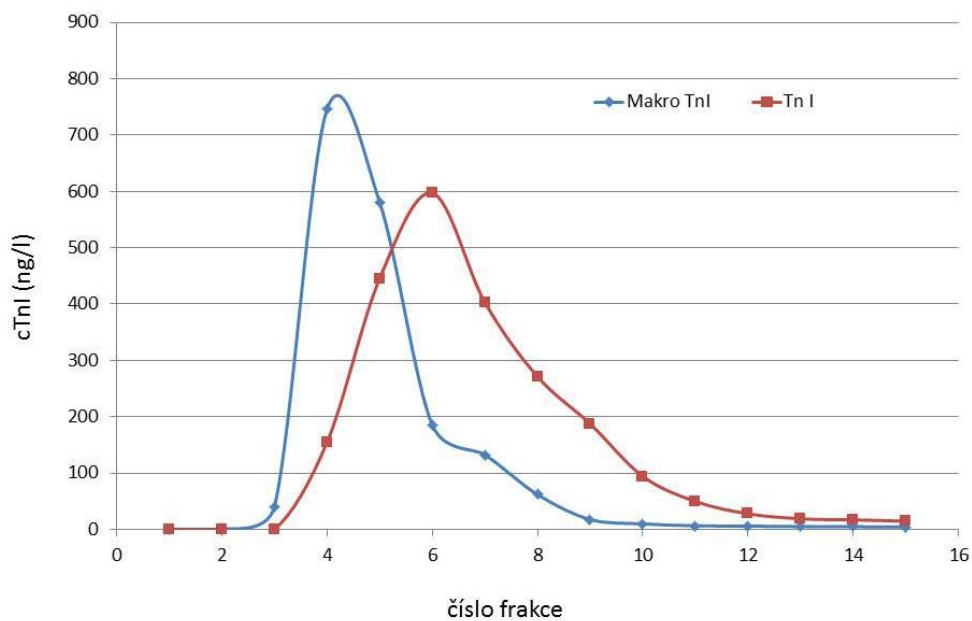
Při laboratorních vyšetřeních byl přítomen rozpor mezi stanovením hs-cTnI a hs-cTnT, kdy hodnota hs-cTnT před koronarografií byla 7 ng/l (99. percentil je 14 ng/l). Oproti tomu hodnoty hs-cTnI byly opětovně výrazně zvýšené.

Nesprávný výsledek při užití imunoanalytických metod může způsobit přítomnost tzv. heterofilních protilátek (nejčastěji myších) v séru pacienta. Falešně zvýšenou koncentraci cTnI, způsobenou přítomností heterofilních protilátek, popsali ve své práci Zaidi a Cowell. Z tohoto důvodu se nejdříve inkubovalo sérum pacientky ve zkumavce určené k eliminaci heterofilních protilátek (Heterophilic Blocking Tubes; IBL International GmbH, Hamburg, Německo). Ke snížení měřené koncentrace cTnI nedošlo, vliv heterofilních protilátek mohl být tedy vyloučen [52, 53].

Další možnou příčinou zvýšené koncentrace cTnI je přítomnost komplexu troponinu s autoprotiátkou, tzv. makrotroponinu, na což uvedl podezření konziliář z Ústavu klinické biochemie a hematologie FN Plzeň. K určení velikosti molekuly proteinu se obvykle užívá gelová filtrace.

Následně se přítomnost makrotroponinu I prokázala vyšetřením pomocí gelové filtrace na Sephadexu G-100, jak ukazuje následující obrázek 7. Červený

graf ukazuje, jak se při gelové filtraci chová „normální“ cTnI, který má molekulovou hmotnost 23,9 kDa (sérum nemocného s prokázaným akutním infarktem myokardu). Modrá čára pak ukazuje dělení kardiálního troponinu I naší nemocné: komplex s imunoglobulinem má molekulovou hmotnost $23,9 + 150 = 173,9$ kDa, proto vychází z kolony naplněné Sephadexem G-100 mnohem dříve; na grafu je vidět i malý podíl volného troponinu.



Obrázek 7 – Průkaz přítomnosti makrotroponinu I gelovou filtrací. Modrý graf – makrotroponin, maximum ve frakci 3 – 4, červený graf: pacient s normálním cTnI, maximum ve frakci 6

Nemocná byla oběhově i ventilačně stabilní bez návratu hrudní bolesti a se sklonem k sinusové bradykardii 40/min, která trvala delší dobu a pacientka ji dobře snášela. Dále byla provedena transezofageální echokardiografie z důvodu eventuálního kardioembolizačního zdroje, což bylo následně vyloučeno. Kvůli dvěma proběhlým amentním stavům neurolog navrhl další vyšetření; pacientka byla přeložena zpět na Interní oddělení nemocnice Privamed.

6 DISKUZE

Laboratoř FN Plzeň vznikla konsolidací dvou pracovišť, a to klinické biochemie a klinické hematologie. Spojením vzniklo spoustu výhod jako například možnost společně využívat určité přístroje, prostory, zaměstnance nebo společnou databázi [54].

Jedná se o laboratoř garantující kvalitu nabízených služeb v rámci normy ČSN EN ISO 15189:13, která splňuje personální, technické a administrativní nároky Auditu II NASKL (Národní autorizační středisko pro klinické laboratoře) [54].

ÚKBH FN Plzeň využívá ke stanovení kardiálních troponinů hypersenzitivními metodami analyzátor Cobas® 8 000, konkrétně imunochemický modul Cobas e 601. Výhodou těchto analyzátorů je jejich plná automatizace, díky níž se maximalizuje vyloučení lidských chyb.

Provoz těchto přístrojů je preferován velkými laboratořemi s vyšším počtem vzorků. Pro laboratoře menšího typu by byla jeho koupě a provoz finančně náročná, proto lze volit levnější varianty těchto analyzátorů.

FN Plzeň využívá testy pro stanovení cTnT společnosti Roche Diagnostics. Je ale možné použít i jiné, pro vyšetření cTnI. Tyto testy poskytují například firmy Abbott, Beckman Coulter, či Siemens. Výběr těchto testů si určuje sama laboratoř. Hlavní výhodou metody stanovení hs-cTnT oproti metodám hs-cTnI je její delší vývoj, a tedy i delší využívání v klinické praxi. Tato výhoda poskytla již zmíněné metodě její vysokou citlivost. Jinou značnou výhodou stanovení hs-cTn je jejich časná detekce, díky níž došlo k nahrazení stanovení myoglobinu, jakožto brzkého, ale srdečně nespecifického markeru pro diagnostiku IM.

K laboratorní diagnostice IM se dříve využívaly markery LD, CK, AST, či myoglobin. Tyto metody v dnešní době již nejsou používány kvůli přítomnosti

těchto analytů i v jiných tkáních. Tudíž se jedná o markery srdečně nespecifické a při jejich stanovení nelze říci, zda je změna hodnot těchto markerů vyvolána poškozením srdce, či jiné tkáně. Oproti tomu lze u srdečních troponinů T a I rozlišit jejich primární strukturu v příčně pruhovaném svalstvu a myokardu imunochemickými metodami a můžeme je tak považovat za specifické pro srdeční sval.

V kapitole výsledky se práce zabývá dvěma kazuistikami pacientů, kde by bez vyšetření kardiálních troponinů nebyl IM jednoznačně diagnostikován.

V první kazuistice se jedná o 36letého muže, který se pokusil o sebevraždu zavedením výfukových plynů do kabiny automobilu. Bylo provedeno laboratorní stanovení hs-cTnT, přičemž vstupní hodnota byla 10 ng/l, ale za pět hodin stoupla na hodnotu 110 ng/l (99. percentil je 14 ng/l). Také hodnota myoglobinu byla dvojnásobně zvýšená od normy, a to na 141 µg/l (horní referenční mez u mužů je 72 µg/l). EKG vyšetření bylo fyziologické. Výsledky potvrdily, že pacient prodělal non-Q infarkt myokardu 2. typu, tedy IM, kdy je přítomna nerovnováha mezi požadavky a zásobením myokardu kyslíkem. Vysoké hodnoty troponinu byly zapříčiněny nedostatečným přísunem kyslíku do srdečního svalu z důvodu otravy oxidem uhelnatým. Rozpoznání vzniku AIM by bez stanovení hs-cTnT nebylo možné a pro pacienta by to tak mohlo být i fatální.

Druhá kazuistika poukazuje na muže 77letého dekompenzovaného diabetika. Bylo mu provedeno laboratorní vyšetření, kde byly zjištěny hodnoty CK, myoglobinu a hs-cTnT výrazně zvýšené (viz Tabulka 8). Pacient byl bez klinických příznaků IM a výsledky vyšetření EKG, koronarografie a echokardiografie byly v normě. Následně byla muži díky stanovení hs-cTnT

určena diagnóza non-Q IM 2. typu z důvodu hypoperfuze myokardu, jejíž příčinou byla dehydratace a hypotenze.

Ve výsledcích je uveden i příklad falešně zvýšeného kardiálního troponinu. V tomto případě se jedná o 57letou ženu, která byla přijata do plzeňské nemocnice Privamed v důsledku její desorientovanosti s částečnou amnézií. Ženě byla provedena počítačová tomografie mozku bez nálezu a EKG, kde byly zjištěny inferolaterální změny nejistého stáří. Laboratorně byly zvýšené hladiny cTnI na hodnoty 1 782 ng/l (99. percentil je 13 ng/l). Byly provedeny i další vyšetření echokardiografie a rentgen plic, které byly bez patologického nálezu. Pro opětovně zvýšené hodnoty hs-cTnI v hladinách 1 741, 3 520, 3 622 ng/l byla pacientka přeložena do FN Plzeň. Zde následovala další vyšetření, vše bez významných změn. Laboratorní vyšetření hs-cTnT vyšlo fyziologické. Konziliář z Ústavu klinické biochemie a hematologie FN uvedl podezření na přítomnost makrotroponinu I. Následovala metoda gelové filtrace na Sephadexu G-100, která výskyt makrotroponinu I prokázala. Ten způsoboval falešně zvýšené hodnoty srdečního troponinu I. Tyto atypické výsledky mohly být zapříčiněny přítomností tzv. heterofilních protilátek (nejčastěji myších) v séru pacientky. Tento poznatek byl ale vyvrácen pomocí zkumavkové metody k tomu určené. Podezřelé v tomto případě bylo, že žena v závislosti k jejím potížím měla výrazně vysoké hodnoty hs-cTnI prakticky beze změn, kdy nebyl sledován nárůst ani pokles hodnot, který je pro AIM typický. Infarkt myokardu byl vyloučen stanovením jiného typu troponinu – cTnT; jeho koncentrace byly normální (malý vzestup po koronarografii se dal očekávat); rovněž koncentrace myoglobinu a aktivita kreatinkinázy byly v rámci referenčních hodnot.

Pokud by byla pacientka přijata rovnou do FN Plzeň stanovená hladina hs-cTnT by byla v normě a veškerá podezření na AIM by byla vyloučena.

7 ZÁVĚR

Cílem této práce bylo na doložených kazuistikách poukázat na nezastupitelnost stanovení hypersenzitivních srdečních troponinů v diagnostice IM. V kapitole metodika byly tyto metody stanovení popsány.

V teoretické části práce je objasněna ateroskleróza, jako hlavní příčina infarktu myokardu. Dále je zde popsána 4. univerzální definice IM a v této části se práce zaměřuje i na laboratorní a nelaboratorní charakteristiku diagnostiky IM.

V části výsledky jsou předloženy tři kazuistiky. V případě prvních dvou kazuistik se jednalo o IM 2. typu a třetí kazuistika popisuje falešně zvýšené hladiny kardiálního troponinu I způsobené vazbou troponinu na protilátky. U první a druhé kazuistiky byl IM diagnostikován pouze díky stanovení hypersenzitivních kardiálních troponinů a je tedy na těchto příkladech doložena jejich nenahraditelnost.

8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AIM – akutní infarkt myokardu

AKS – akutní koronární syndrom

ANP – atriální natriuretický peptid

AST – aspartátaminotransferáza

BNP – natriuretický peptid typu B

CK – kreatinkináza

CLIA – chemiluminiscenční imunoanalýza

CNP – natriuretický peptid typu C

CO – oxid uhelnatý

COHb – karboxyhemoglobin

CRP – C-reaktivní protein

CT – počítačová tomografie

cTnI – kardiální troponin I

cTnT – kardiální troponin T

CV – variační koeficient

ČR – Česká republika

DLP – dyslipoproteinémie

ECLIA – elektrochemiluminiscenční metoda

EKG – elektrokardiografie

ELISA – enzyme-linked immuno sorbent assay

FN Plzeň – Fakultní nemocnice Plzeň

HDL – high density lipoproteins (lipoproteiny o vysoké hustotě)

hs-cTn – hypersenzitivní kardiální troponin

hs-cTnI – hypersenzitivní kardiální troponin I

hs-cTnT – hypersenzitivní kardiální troponin T

IDL – intermediate density lipoproteins (lipoproteiny o střední hustotě)

ICHS – ischemická choroba srdeční

IM – infarkt myokardu
JIP – jednotka intenzivní péče
KVO – kardiovaskulární onemocnění
LD – laktátdehydrogenáza
LDL – low density lipoproteins (lipoproteiny o nízké hustotě)
NASKL – Národní autorizační středisko pro klinické laboratoře
O₂Hb – oxyhemoglobin
PCSK9 – proprotein konvertáza subtilisin kexin typu 9
pO₂ – parciální tlak kyslíku
STEMI – infarkt myokardu s elevacemi ST úseku
TAG – triacylglyceroly
ÚKBH – Ústav klinické biochemie a hematologie
VLDL – very low density lipoproteins (lipoproteiny o velmi nízké hustotě)

9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Více než polovina lidí s infarktem se dostane do nemocnice pozdě, Češi infarkt stále podceňují. In: *FNUSA ICRC* [online]. Brno, 2017, 29.09.2017 [cit. 2020-03-26]. Dostupné z: <https://iweb3.fnusa.cz/vice-nez-polovina-lidi-s-infarktem-se-dostane-do-nemocnice-pozde-cesi-infarkt-stale-podcenuji/>
- [2] KIMENAI DM, JANSSEN EBNJ, EGGERS KM, LINDAHL B, DEN RUIJTER HM, BEKERS O, APPELMAN Y, MEEEX SJR, Sex-specific versus overall clinical decision limits for cardiac troponin I and T for the diagnosis of acute myocardial infarction: A systematic review, *Clin Chem*, číslo 64(7), 2018, 1034-1043 s., ISSN 0009-9147
- [3] OŠŤÁDAL, Petr a Martin MATES. *Akutní infarkt myokardu*. Praha: Maxdorf, [2018]. Farmakoterapie pro praxi. ISBN 978-80-7345-554-5.
- [4] *TÝDEN: Profesor Jan Pirk Jak předejít infarktu*. Praha: EMPRESA MEDIA, 1994, 2019(45). ISSN 1210-9940.
- [5] ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 3: Nauka o cévách*. Třetí, upravené a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2016. ISBN 978-80-247-5636-3.
- [6] O'ROURKE, Robert A., Richard A. WALSH a Valentin FUSTER. *Kardiologie: Hurstův manuál pro praxi*. Překlad 12. vydání. Praha: Grada Publishing, 2010. ISBN 978-80-247-3175-9.
- [7] RACEK, Jaroslav et al. *Klinická biochemie. 2., přeprac. vyd.* Praha 5: Galén, 2006. ISBN 80-7262-324-9.
- [8] ŽÁK, Aleš et al. *Ateroskleróza: Nové pohledy*. Praha 7: Grada Publishing, 2011. ISBN 978-80-247-3052-3.
- [9] ČERMÁKOVÁ, Marta. *Klinická biochemie. II. díl*. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2005. ISBN 80-7013-424-0.
- [10] RACEK, J., RAJDL, D. a spol.: *Klinická biochemie. 3. doplněné a přepracované vydání*, Praha: Galén, v tisku.

- [11] BROULÍKOVÁ, A. Diabetes mellitus a cévní onemocnění. *Interní Med.*, 2011, vol. 13, iss. 5, p. 199-201.
- [12] ROSOLOVÁ, H. Současný stav hypolipidemické léčby u nás. *Interv Akut Kardiol*, 2016, vol. 15, iss. 2, p. 81-84.
- [13] TESAŘOVÁ, Šárka a Michal. Nové možnosti v diagnostice a léčbě familiární hypercholesterolemie. *Via practica* [online]. 2019, **16**(3), 98-102 [cit. 2020-03-26]. ISSN 1339-424X. Dostupné z: <http://www.solen.sk/pdf/e7e01ed22c7658a9275907d078fa4316.pdf>
- [14] ROKYTA, Richard, Tomáš JANOTA, Radek PUDIL a Tomáš HNÁTEK. Fourth universal definition of myocardial infarction. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology: Souhrn dokumentu vypracovaný Českou kardiologickou společností. *Cor et Vasa* [online]. 2019, **61**(2), e106-e122 [cit. 2020-01-29]. DOI: 10.33678/cor.2019.004. ISSN 00108650. Dostupné z: <http://e-coretvasa.cz/doi/10.33678/cor.2019.004.html>
- [15] WIDIMSKÝ, Petr, Richard ROKYTA a Ota HLINOMAZ. Souhrn Doporučení ESC 2015 pro léčbu pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací úseku ST. Připraven Českou kardiologickou společností. *Cor et Vasa* [online]. 2016, **58**(1), e4-e28 [cit. 2020-01-29]. DOI: 10.1016/j.crvasa.2016.01.003. ISSN 1803-7712. Dostupné z: <https://www.e-coretvasa.cz/pdfs/cor/2016/01/08.pdf>
- [16] VOJÁČEK, J.F. Co důležitého přináší čtvrtá definice infarktu myokardu? *Interv Akut Kardiol*, 2018, vol. 17, iss. 4, p. 198-200.
- [17] SOVOVÁ, Eliška. *EKG pro sestry*. Praha: Grada, 2006. Sestra (Grada). ISBN 80-247-1542-2.
- [18] ECHO. *Kardiochirurgie.cz* [online]. [cit. 2020-03-26]. Dostupné z: <https://www.kardiochirurgie.cz/echo>

- [19] Magnetická rezonance srdce. *Kardiochirurgie.cz* [online]. [cit. 2020-03-26]. Dostupné z: <https://www.kardiochirurgie.cz/novinky/magneticka-rezonance-srdce-645>
- [20] CHABINIOK, Radomír, Lucie SÚKUPOVÁ, Dana KAUTZNEROVÁ a Jaroslav TINTĚRA. Vyšetření srdce a velkých cév magnetickou rezonancí – přehled metod a nové perspektivy. *Česká radiologie* [online]. 2017, 2017, **71**(4), 279–290 [cit. 2020-01-29]. ISSN 1210-7883. Dostupné z: http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1704_279_290.pdf
- [21] CT koronarografie. *Kardiochirurgie.cz* [online]. [cit. 2020-03-26]. Dostupné z: <https://www.kardiochirurgie.cz/ct-koronarografie>
- [22] ZIMA, Tomáš. *Laboratorní diagnostika*. 3., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2013. ISBN 978-80-7492-062-2.
- [23] ŠPIRKOVÁ, Zuzana et al. *Kardiomarkery*. Bratislava: Phonoc agency spol., 2004. ISBN 80-8073-252-3.
- [24] *Natriuretické peptidy: laboratoř, klinika, guidelines* [online]. 2010, **10**(3) [cit. 2020-03-25]. ISSN 1214-7672. Dostupné z: https://www.roche-diagnostics.cz/content/dam/diagnostics_czechrepublic/cs_CZ/documents/Labor_Aktuell/LA2010/LA0310/Natriureticke.pdf
- [25] JABOR, Antonín. Natriuretické peptidy: méně tradiční úvahy o roli NT-proBNP (a BNP) v kontextu klinického stavu pacienta. *Labor Aktuell* [online]. 2012, **12**(1), 18-23 [cit. 2020-03-26]. ISSN 1214-7672. Dostupné z: https://www.roche-diagnostics.cz/content/dam/diagnostics_czechrepublic/cs_CZ/documents/Labor_Aktuell/LA2012/LA0112/NP_profJabor.pdf
- [26] KRUPIČKA, J. AND JANOTA, T. Markery myokardiálního přetížení. *Interv Akut Kardiol*, 2012, vol. 11, iss. 1, p. 18-21
- [27] PUDIL, R a M TICHÝ. Natriuretické peptidy a srdeční selhání - současný pohled. *Klinická biochemie a metabolismus* [online]. 2010, **18**(4), 190-195 [cit.

- 2020-03-25]. Dostupné z: <https://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2010/2010-4/2010-4-190-Pudil.pdf>
- [28] RAJDL, Daniel et al. Diagnostická a prognostická úloha vysoce senzitivních kardiálních troponinů. *Labor Aktuell* [online]. 2011, 2011, (2), 16-19 [cit. 2020-01-29]. ISSN 1214-7672. Dostupné z: https://www.rochediagnostics.cz/content/dam/diagnostics_czechrepublic/cs_CZ/documents/Labor_Aktuell/LA2011/LA0211/profRacek.pdf
- [29] JABOR, A. a J. FRANEKOVÁ. *Kardiomarkery v roce 2018* [online], 31-33 [cit. 2020-01-29]. Dostupné z: <http://www.bulletinfons.cz/22019/klin1.pdf>
- [30] Janota, T. Biochemické markery nekrózy myokardu v současné klinické praxi. *Interv Akut Kardiol*, 2013, vol. 12, iss. 1, p. 28-33
- [31] FRIEDECKÝ, B. et al. Doporučení ČSKB: Používání kardiálních troponinů při podezření na akutní koronární syndrom. *Klinická biochemie a metabolismus* [online]. 2015, 23(2), 71-77 [cit. 2020-01-29]. ISSN 1210-7921. Dostupné z: <https://www.eflm.eu/upload/docs/Czech%20R%20-%202015%20Acute%20Coronary%20Syndrome.pdf>
- [32] AMBROŽOVÁ, Jaroslava a Pavel MALINA. Poznámky ke klinické využitelnosti metody stanovení troponinu T v porovnání s metodami na stanovení troponinů I, stav v r. 2018 aneb Úvaha nad současnou nabídkou metod na stanovení hs troponinů. *Labor Aktuell* [online]. 2018, 22(4), 4-9 [cit. 2020-01-29]. ISSN 1214-7672. Dostupné z: https://www.rochediagnostics.cz/content/dam/diagnostics_czechrepublic/cs_CZ/documents/Labor_Aktuell/LA2018/LA0418/LA04_2018_Web.pdf
- [33] *Vysoce senzitivní stanovení srdečního troponinu T (hs-cTnT, Roche): Stručná fakta a výhody použití* [online]. [cit. 2020-03-26]. Dostupné z: http://ukbd.fnhk.cz/userfiles/file/OB_TnT.pdf
- [34] *Bezpečnostní vakuový systém odběru krve pro in vitro diagnostické použití* [online]. [cit. 2020-02-17]. Dostupné z: <https://www.mz-biochem.cz/images/downloads/navodnavaculette.pdf>

- [35] *Odběrový systém ÚKBH* [online]. [cit. 2020-02-17]. Dostupné z: <https://ukbh.fnplzen.cz/cs/node/1232>
- [36] LAJOŠ, Peter. *Odběr žilní krve* [online]. 1. 7. 2018 [cit. 2020-02-17]. Dostupné z: https://ukbh.fnplzen.cz/sites//users/ukbh/dokumenty/SNL_DOS_SOP_039_05.pdf
- [37] *Laboratorní příručka ÚKBH FN Plzeň: Přehled laboratorních vyšetření, referenčních mezí a doporučení* [online]. 1. 5. 2019 [cit. 2020-02-17]. Dostupné z: https://www.fnplzen.cz/sites/default/files/dokumenty/lp/sme_8_003.pdf
- [38] *Historie a současnost společnosti Roche* [online]. c1996-2019 [cit. 2020-02-17]. Dostupné z: <https://www.roche-diagnostics.cz/home/o-nas/historie.html>
- [39] *Cobas® 8000* [online]. ©1996-2019 [cit. 2020-02-17]. Dostupné z: https://www.roche-diagnostics.cz/home/produkty/cobas_8000.html
- [40] *Cobas e 601 module for immunoassay tests* [online]. [cit. 2020-02-17]. Dostupné z: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/instruments/cobas-e-601.html>
- [41] *Naše dědictví* [online]. [cit. 2020-02-17]. Dostupné z: <https://www.cz.abbott/about-us/our-heritage.html>
- [42] *UniCel DxI 600 Access Immunoassay System* [online]. [cit. 2020-02-17]. Dostupné z: <https://www.beckmancoulter.com/cs/products/immunoassay/dxi-600>
- [43] *ADVIA Centaur® XP/XPT* [online]. [cit. 2020-02-17]. Dostupné z: <http://diagnostika.siemens.cz/diagnostika/shop/Catalogue-machine?cat=a158&id=a65&mode=INFO>
- [44] ROCHE DIAGNOSTICS. *Návod k použití: Troponin T* hs. 2018.
- [45] ROCHE DIAGNOSTICS. *Návod k použití: Troponin T* hs STAT. 2019.

- [46] BRŠLICOVÁ, Kateřina. *Verifikační protokol metody cTnT v laboratoři ÚKBH FN Plzeň*. Plzeň.
- [47] ARCHITECT SYSTEM. *Návod k použití: STAT Troponin-I*. 2010.
- [48] BECKMAN COULTER. *Návod k použití: Troponin I*. 2019.
- [49] IMMULITE®2 000. *Návod k použití: Troponin I*. 2015.
- [50] WARNER, Janet V. a George A. MARSHALL. High incidence of macrotroponin I with a high-sensitivity troponin I assay. *Clin Chem Lab Med*. 2016, **54**(11), 1821-1829. DOI: 10.1515/cclm-2015-1276.
- [51] KÁŠ, J, M KODÍČEK a O Valentová. *Laboratorní techniky biochemie* [online]. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická, 2006 [cit. 2020-03-25]. ISBN 80-708-0586-2.
- [52] ZAIDI A., COWELL R. False positive cardiac troponin elevation due to heterophile antibodies: more common than we recognise? *BMJ Case Reports* 2010; doi:10.1136/bcr.11.2009.2477
- [53] KLEE G.: Human anti-mouse antibodies. *Arch Pathol Lab Med*, 2000; **24**: 921-923
- [54] *Ústav klinické biochemie a hematologie Fakultní nemocnice Plzeň* [online]. [cit. 2020-03-26]. Dostupné z: <https://ukbh.fnplzen.cz/>

10 SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Infarkt myokardu typu 1.....	24
Obrázek 2 Infarkt myokardu typu 2.....	25
Obrázek 3 Zkumavka s heparinem	38
Obrázek 4 Zkumavka bez přídavku antikoagulačního činidla	39
Obrázek 5 Cobas® 8 000	42
Obrázek 6 Cobas e 601	42
Obrázek 7 Průkaz přítomnosti makrotroponinu I gelovou filtrací.....	61

11 SEZNAM POUŽITÝCH TABULEK

Tabulka 1 Příčiny zvýšení srdečních troponinů při poškození myokardu	33
Tabulka 2 Mezilehlá preciznost stanovení cTnT vyjádřená jako variační koeficient (%) při testování na ÚKBH FN v Plzni; užity byly kontrolní vzorky firmy Roche.....	45
Tabulka 3 Opakovatelnost stanovení cTnT vyjádřená jako variační koeficient (%) při testování na ÚKBH FN v Plzni; užity byly kontrolní vzorky firmy SEKK s.r.o.....	45
Tabulka 4 Pravdivost stanovení cTnT vyjádřená jako bias (%) při testování na ÚKBH FN v Plzni; užity byly kontrolní vzorky firmy SEKK s.r.o.....	46
Tabulka 5 Preciznost stanovení cTnT vyjádřená jako variační koeficient (%) podle příbalového letáku firmy Roche, užívající séra pacientů; vybrány byly vzorky s koncentrací odpovídající hodnotou cTnT vzorkům testovaným na ÚKBH.....	46
Tabulka 6 Výsledky laboratorního vyšetření	52
Tabulka 7 Výsledky laboratorního vyšetření	55
Tabulka 8 Výsledky laboratorního vyšetření	56
Tabulka 9 Výsledky laboratorního vyšetření	59
Tabulka 10 Výsledky laboratorního vyšetření při hospitalizaci na Kardiologické klinice.....	60