

# Kardiální markery

Vladimír Soška



Oddělení klinické biochemie

# Onemocnění myokardu

- Vrozené malformace
- Chlopenní vady
  - ▶ Vrozené
  - ▶ Získané
- Záněty
  - ▶ Perikarditis, myokarditis, endokarditis
- Ischemická choroba srdeční
  - ▶ Akutní koronární ischemie
  - ▶ Chronická ICHS
- Srdeční selhávání

# Zánětlivá onemocnění myokardu

- Infekční endokarditis

- ▶ Hemokultury (3x, aerobní + anaerobní kultiv.)
- ▶ KO: normochromní anémie, leukocytóza
- ▶ Zvýšená FW, CRP
- ▶ Revmatoidní faktor, CIK
- ▶ Kryoglobulin
- ▶ Méně typicky
  - ★ Proteinurie
  - ★ Mikroskopická hematurie
  - ★ Vzestup urey (imunokomplex. glomerulonefritis)

# Zánětlivá onemocnění myokardu

- Myokarditis

- ▶ Často současně perikarditis
- ▶ Viry, bakterie, riketsie, ...
- ▶ Nejsou specifická lab. vyš.
- ▶ Zánětlivé markery
  - ★FW, CRP, proteiny akut. fáze,...

# Ischemická choroby srdeční

- Akutní koronární syndrom
  - ▶ Angína pectoris
- Chronická ischemická choroba srdeční

# Koronární ischemie

- Akutní (nebo chronický) nepoměr mezi dodávkou a potřebou kyslíku v myokardu
- Příčina
  - ▶ AS koronárních artérií
- Typy
  - ▶ Akutní (AKS)
    - ★ IM, AP
  - ▶ Chronická
    - ★ ICHS, SAP

# Akutní koronární syndrom

- Infarkt myokardu
- Angína pectoris
  - ▶ Stabilní
  - ▶ Nestabilní

# Akutní koronární syndrom, infarkt myokardu

- Ischémie a následná nekróza části myokardu
- Příčina
  - ▶ Trombus, nasedající na AS plát
  - ▶ Mortalita asi 50 %
- Dg: nejméně 2 ze 3 příznaků
  - ▶ 1. Více než  $\frac{1}{2}$  hod trvající bolest na hrudi
  - ▶ 2. Typické změny na ekg
  - ▶ 3. Laboratorní známky
    - ★ Významné, pokud chybí 1. nebo 2.



# Další typy AKS

- Stabilní angína pectoris
  - ▶ Plně reverzibilní ischemie bez nekrózy
  - ▶ Zúžení koronární tepny, bez uzávěru
  
- Nestabilní angína pectoris
  - ▶ Drobné ischemické nekrózy

# Kardiální markery

- **Markery akutního koronárního syndromu**
- Markery chronického srdečního selhání

# Kardiální markery u AKS

- Význam a použití
  - ▶ Diagnóza IM
  - ▶ Odlišení IM od jiných forem AKS nebo jiných příčin bolesti na hrudníku
  - ▶ Velikost infarktového ložiska
  - ▶ Prognózu pacienta s IM
  - ▶ Potvrzení rekanalizace tepny po zákroku

# Patofyziologie markerů AKS

- Průkaz bílkovin či enzymů, které se uvolňují z buněk myokardu do krve
- Krátkodobá ischemie
  - ▶ Bílkoviny, enzymy z cytoplasmy bb
  - ▶ AST, CK, myoglobin
- Dlouhodobá ischemie
  - ▶ Bílkoviny struktury kontraktálního komplexu
  - ▶ Troponiny

# Laboratorní diagnostika infarktu myokardu

- Nedoporučené (obsoletní) testy

- ▶ ~~AST, LD izoenzymy, CK, CK-MB~~
- 

- Doporučené testy

- ▶ Izoenzymy CK-MB
- ▶ CK-MB mass
- ▶ Myoglobin
- ▶ **Troponiny**
  - ★ **Troponin T**
  - ★ **Troponin I**

# Doporučené testy pro diagnostiku AKS

# Isoenzymy CK-MB

- 4 izoformy CK-MB
  - ▶ Většinu tvoří tkáňová MB2
    - ★ V séru konvertována na MB1
- Nekróza myokardu
  - ▶ Uvolňována CK-MB2
    - ★ Konverze karboxypeptidázou na CK-MB1
  - ▶ CK-MB2 > CK-MB1 (MB2 : MB1 > 1,5)
  - ▶ Současně CK-MB2 > 1,0 U/l
- Detekce: 3 hod od počátku bolesti
- Vysoká specifita
  - ▶ Negativní nález = vysoká prediktivní hodnota pro nepřítomnost nekrózy

# CK-MB mass

- Hmotnostní koncentrace ( $\mu\text{g/l}$ )
  - ▶ Stanovení množství tohoto proteinu
    - ★ Specifická protilátka
  - ▶ Stanoví i částečně degradované CK-MB
    - ★ Vyšší citlivost než aktivita CK-MB
- Určení rozsahu nekrózy IM

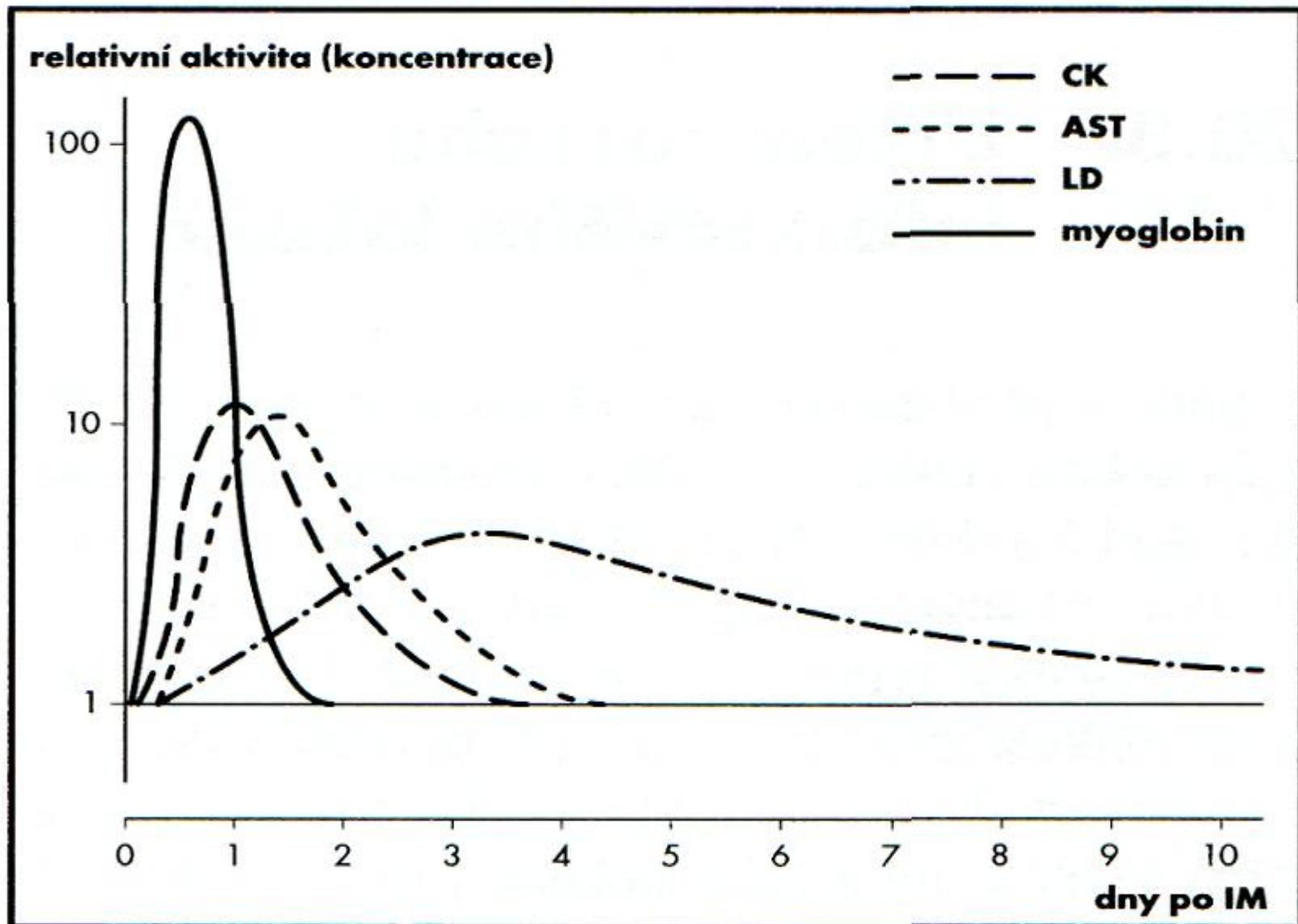


# Myoglobin

- Syntéza v kosterním a srdečním svalstvu
  - ▶ Cytoplazmatická bílkovina
    - ★ Vazba a transport kyslíku v buňce
- Časný ukazatel poškození svalu
  - ▶ Rychlý vzestup
  - ▶ Poločas eliminace: 10-20 min.
  - ▶ Vylučován ledvinami
- Nespecifický ukazatel
  - ▶ Vysoká senzitivita, nízká specifita
    - ★ Totožný pro myokard i kosterní sval

# Myoglobin

- IM, poškození koster. svalstva
  - ▶ Vzestup: za 1-2 hod od ischémie
  - ▶ Maximum: 12-24 hod
  - ▶ Pokles k normě: 36-48 hod
- Posouzení rozsahu nekrózy myokardu



Obr. 20.1. Časový průběh aktivit klasických ukazatelů infarktu myokardu a koncentrace myoglobinu v séru

# Troponiny

- Strukturální bílkoviny buněk
  - ▶ Příčně pruhované svalstvo
  - ▶ Troponin C, I, T + tropomyosin vytváří
    - ★ Troponin-tropomyosinový komplex
    - ★ Kontrakce a relaxace svalu
- Odlišná struktura a imunoreaktivita troponinů kosterního svalstva a myokardu
- Markery ischemického poškození a AKS

# Troponin T

- Specificita

- ▶ V embryonálním období svaly + myokard
- ▶ V dospělosti kardiospecifický

- Lokalizace

- ▶ Troponin-tropomyosinový komplex
- ▶ Asi 6 % v cytoplasmě
  - ★ První fáze vyplavení - cytoplasma (4-6 hod)
  - ★ Pomalá fáze vyplavení z trop. komplexu
    - 10-14 dnů

# Troponin T

- Specificita
  - ▶ V dospělosti kardiospecifický
- Může být přítomen u
  - ▶ Svalové dystrofie Duchenne, polymyositis, dermatomyositis
- Řešení
  - ▶ Protilátky diagnostic. souprav specifické proti epitopům, specifickým pro myokard
- Mírné zvýšení u CHSL

# Troponin I

- Reguluje kontrakci kardiomyocytů
- Specificita
  - ▶ Vysoce kardiospecifický
    - ★ Není exprimován ve svalech ani v embryonálním období
    - ★ Není u svalových onemocnění
    - ★ Není zvýšen u CHSL
- Lokalizace
  - ▶ Troponin-tropomyosinový komplex
  - ▶ Asi 2,5 % v cytoplasmě
    - ★ První fáze vyplavení - cytoplasma (4-6 hod)
    - ★ Pomalá fáze vyplavení z trop. komplexu (7-10 dnů)

# Kinetika troponinů T a I

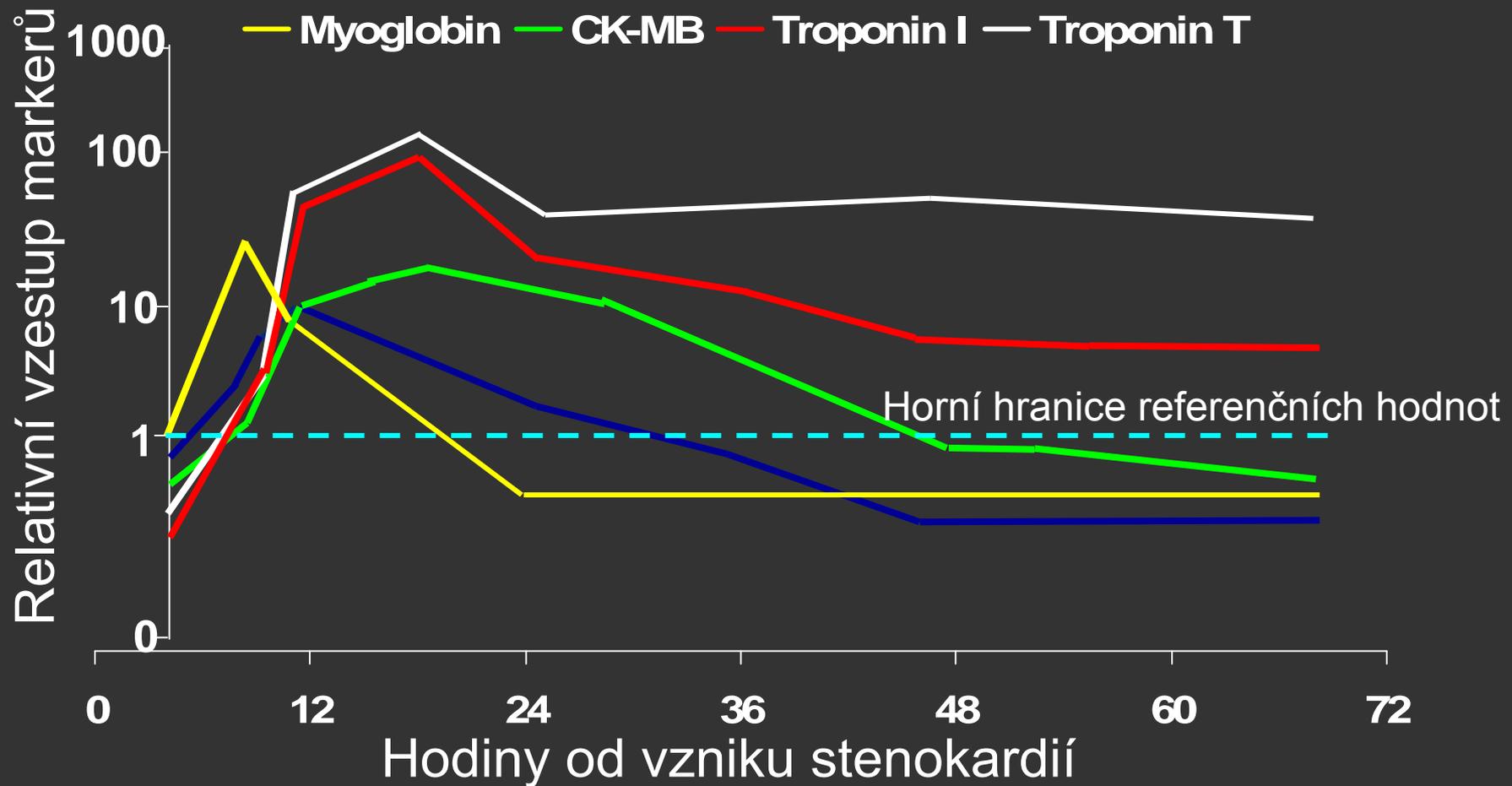
- Okluze koronární tepny
  - ▶ Uvolnění do krve, v periférii nejdříve za asi 2-3 h.
  - ▶ Typický vzestup: za 3-4 hod
  - ▶ Max. hodnota: 12 - 18 hod
  - ▶ Přetrvávají až 7-14 dní
    - ★ Postupné uvolňování do krve



# Kinetika markerů AKS

Analyt	Počátek vzestupu (hod)	Maximum (hod)	Normalizace (dny)
Myoglobin	1,0 - 2,0	6 - 7	1
CK MB	3 - 6	24	2 - 3
Troponin	4 - 6	24-72	7 - 14

# Časový průběh kardiálních markerů



# Troponiny a diagnostika koronárního onemocnění

- ESC, ACC: vzestup Tn = nekróza myokardu
  - ▶ Při další symptomatologii = IM
- Stabilní angína pectoris - není zvýšení
  - ▶ Není nekróza
- Nestabilní AP - asi 1/3 pac. zvýšení
  - ▶ Překlasifikovány na IM
- Optimální lab. diagnostika - kombinace
  - ▶ TnT (TnI)
  - ▶ CK-MB mass
  - ▶ Myoglobin

# Vývoj souprav na stanovení TnI, TnT

- Původní soupravy
  - ▶ Pouze patologické hodnoty
  - ▶ VK < 10 % pro cut-off hodnotu
    - ★ většinou nesplňují
  - ▶ Pozitivita = IM
  - ▶ Drobné IM - nedetekovatelné

# Vývoj souprav na stanovení TnI, TnT

- Současné diagnostické soupravy: hs-Tn
  - ▶ Vysoce senzitivní testy
  - ▶ Měří i fyziologické hodnoty Tn
  - ▶ Nižší cut-off hodnota
    - ★ Splňují požadavek na VK < 10 %
  - ▶ Diagnostika jakéhokoliv drobného poškození myokardu
  - ▶ Diff. dg IM - nad stanovenou hodnotu
  - ▶ Překlasifikování NAP na IM

# hs-Tn

- Častější záchyt IM
  - ▶ Méně AP
- Obtížnější interpretace
  - ▶ Ne každé zvýšení Tn = IM
  - ▶ Hranice mezi fyziologií a patologií
  - ▶ Pacienti bez IM s onemocněním koronárních tepen
  - ▶ Mikronekrózy na pomezí patologie
- Stratifikace rizika

# Porovnání dvou generací TnT - laboratoř

	Klasický TnT	hs-TnT
Cut-off	0,03 µg/l	0,0135 µg/l
Mez detekce	0,01 µg/l	0,005 µg/l
Hodnota s VK < 10 %	0,032 µg/l	0,0130 µg/l

# Porovnání dvou generací TnT - klinika

- Výchozí předpoklad srovnání
  - ▶ Bolest na hrudi s  $Tn > \text{cut-off}$  hodnotu = IM
  - ▶ Bolest na hrudi s  $Tn < \text{cut-off}$  hodnotu = NAP
- Starší test
  - ▶ Asi 50 % pac. s příznaky AKS hodnoceno jako NAP
- Nový test
  - ▶ Asi 28 % pac. s příznaky AKS hodnoceno jako NAP

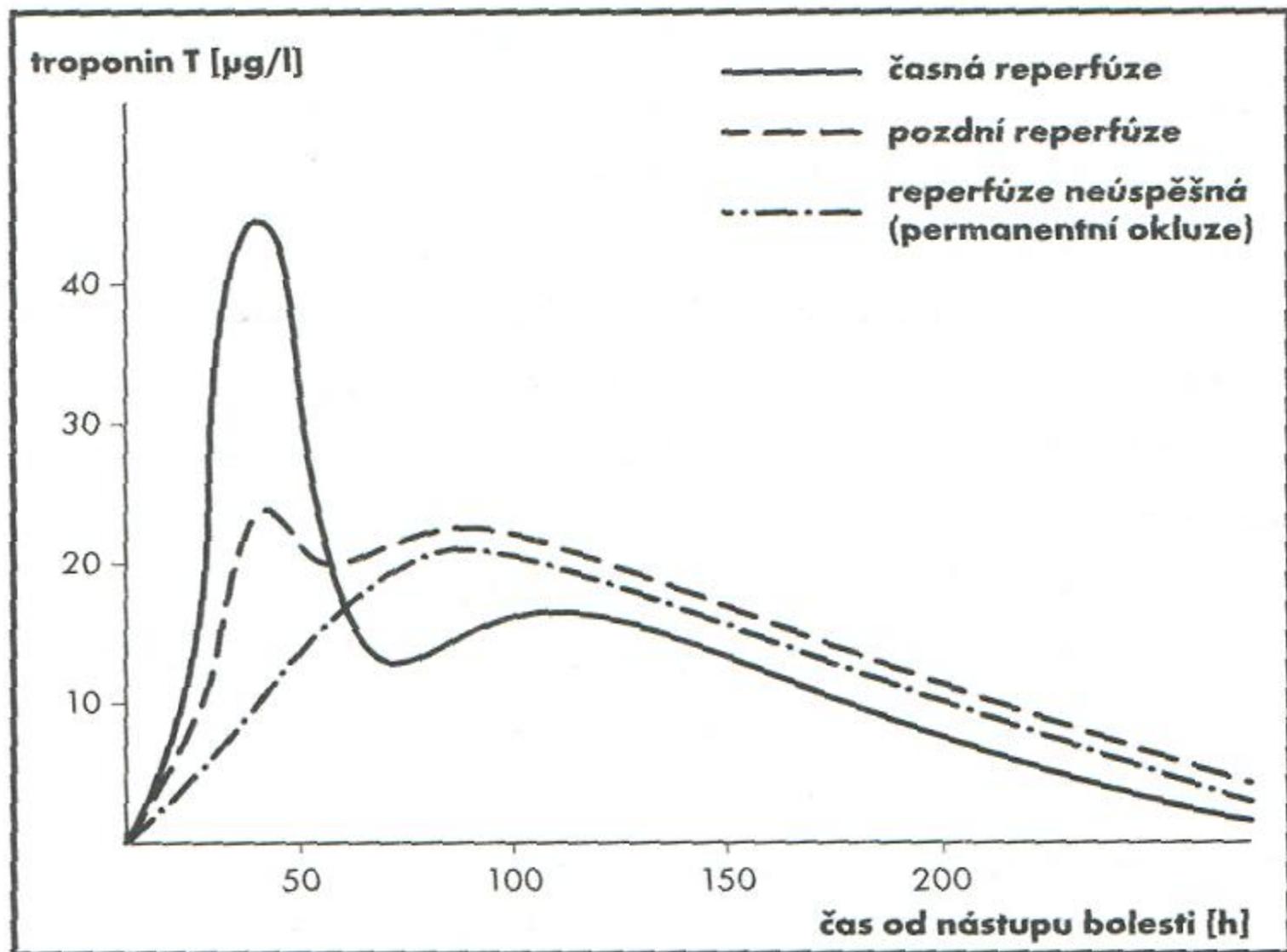


# Určení rozsahu infarktového ložiska

- Posouzení velikosti nekrózy (rozsah IM)
  - ▶ Tn méně vhodné
  - ▶ Vhodnější CK-MB mass, myoglobin

# Potvrzení reperfúze myokardu

- Trombolýza, PTCA - angiografie
- Laboratorní markery
  - ▶ Vyplavení většího množství intracelulárních bílkovin
  - ▶ Větší nárůst koncentrace v krvi



Obr. 20.2. Průběh koncentrací troponinu T v séru u pacienta s časnou, pozdní reperfúzí a s neúspěšnou trombolýzou

# Další laboratorní testy související s ICHS

- CRP - zvýšení u AKS
- Krevní lipidy - koronární AS
  - ▶ Celk. ch., Tg, HDL-ch, LDL-ch., apo B
- hs-CRP
  - ▶ Aktivita AS procesu
  - ▶ Prognóza, léčba ?
- Další RF
  - ▶ Lp(a), HCy, Fg, ...
- Nově u AKS i natriuretické peptidy

# TAT (doba odezvy)

- Kardiální markery

- ▶ Max. 60 min

- ★ Od ordinace do sdělení výsledku

- ▶ Koronární jednotky - do 30 min.

# Srdeční selhání

- Manifestní SS

- ▶ Srdce při dostatečném žilním návratu krve není schopno zajistit potřebnou dodávku  $O_2$  periferním tkáním

- Latentní SS

- ▶ Srdce při dostatečném žilním návratu krve není schopno zajistit potřebnou dodávku  $O_2$  periferním tkáním **během zvýšené zátěže**

- Příčina = dysfunkce srdečních komor

# Srdeční selhání

- Neuroendokrinní aktivace
  - ▶ Cíl - zlepšit prokrvení periferních tkání
- Neuroendokrinní aktivace zahrnuje
  - ▶ Katecholaminy
  - ▶ Systém renin - angiotensin - aldosteron
  - ▶ Natriuretické peptidy

# Markery srdečního selhání

- Vasoaktivní hormony
  - ▶ Renin, NA, angiotensin II, aldosteron
  - ▶ **Natriuretické peptidy**



# Natriuretické peptidy

- Regulační systém pro
  - ▶ Cévní volum, koncentrace Na (krevní tlak)
- 3 hlavní typy natriuretických peptidů
  - ▶ ANP - Atrial Natriuretic Peptide
  - ▶ BNP - Brain Natriuretic Peptide
  - ▶ CNP - type C Natriuretic Peptide
- Místa syntézy
  - ▶ Srdeční síně, komory
  - ▶ Méně cévní endotel, CNS, plíce, ledviny

# Účinek natriuretických peptidů

- Cílové orgány
  - ▶ Ledviny
  - ▶ Cévní stěna
  - ▶ Systém renin-angiotenzin-aldosteron
- Ledviny: distální tubulus
  - ▶ Inhibice zpětné resorpce Na
    - ★ Natriuréza, diuréza
      - Pokles cévního objemu a TK

# Účinek natriuretických peptidů

- Cévní stěna
  - ▶ Vasodilatace
- Systém renin-angiotenzin-aldosteron
  - ▶ Antagonistické působení
    - ★ Potlačení vzniku angiotenzinu II
    - ★ Snížení sekrece reninu, aldosteronu
      - Uvolnění ADH, pokles TK

# Fysiol. význam natriuretických peptidů

- Protektivní působení před přetížením srdce
  - ▶ Nadměrným objemem tekutin
  - ▶ Hypertenzí s hypertrofií LK
  - ▶ Při nedostatečné kontraktilitě myokardu
    - ★ Akutní a chronické SS
  - ▶ Hyperaldosteronismus

# BNP, ANP

- U osob se srdečním selháním
  - ▶ Zvyšují se hodnoty
    - ★ Není příčinou SS, ale jeho indikátorem
  - ▶ Jsou indikátorem selhávání srdce jako pumpy
- BNP je lepší indikátor, než ANP

# BNP

- Syntéza - PreProBNP
- Z něho vzniká ProBNP
- Štěpení na fragment NT-ProBNP a BNP
- Biologický poločas
  - ▶ NT-ProBNP: 1 hodina
  - ▶ BNP: 22 min
- Referenční meze: 4 - 10 ng/l

# BNP - indikace

- Diferenciální diagnostika dušnosti
- Riziko selhání po IM
- Prognóza u osob se SS
- Posouzení stupně SS
- Vyhledání osob s dosud němým SS
  - ▶ Léčba ACE-inhibitory
  
- Nově: prognóza pacientů s IM
  - ▶ Vyšetření současně s troponiny

# BNP - odběr krve

- Při dušnosti ihned při přijetí
  - ▶ Dif. dg mezi kardiální a nekardiální etiologií dušnosti



# ANP - jiné zdroje

- Nadměrná sekrece v CNS
  - ▶ Po úrazech mozku, krvácení, nádory
  - ▶ Hypotenze, hyponatrémie

# Kombinace troponinu a BNP

- Stratifikace rizika při IM
  - ▶ Selhávání srdce závisí na rozsahu nekrózy
- Prognóza po IM