

High sensitive metody stanovení srdečních troponinů v současné klinické praxi

Miroslav Engliš, Radek Pudil

Oddělení klinické biochemie Fakultní Thomayerovy nemocnice Praha, I. Interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

Interv Akut Kardiolog 2011; 10(3): 96–98

Srdeční troponiny T a I (dále jen cTnT, cTnI) jsou dnes souhlasně doporučovány jako biomarkery volby při průkazu poškození myokardu (1). Jejich vyšetřování je integrální součástí diagnostiky akutních koronárních syndromů (AKS) a významně přispívá k identifikaci poškození myokardu jiné etiopatogeneze.

V redefinici akutního infarktu myokardu (2), tj. v doporučení, které zásadním způsobem zakotvilo vyšetřování srdečních troponinů především v diagnostice a hodnocení prognózy AKS, je definováno i stále platné kritérium hodnocení koncentrace cTn, tj. diagnostická rozhodovací hodnota (decision limit, cut-off), a to jako koncentrace cTn odpovídající 99. percentilu koncentrací referenčního souboru zdravých osob, stanovená s přesností vyjádřenou jako $CV \leq 10\%$. Koncentrace nižší (low level values, baseline values, hraniční koncentrace aj.) jsou sice spojeny s vyšší nepřesností a s větším rizikem falešného hodnocení, nikdy však nebylo pochyb, že mohou být a velmi často jsou projevem časných resp. malých poškození myokardu (akutních i chronických), tj. že de facto neexistuje tehdejšími metodami měřitelná koncentrace cTn vyšší než mez detekce (limit of detection, LOD) metody stanovení cTn, která by nemohla být spojena s vyšším rizikem kardiovaskulární morbidity resp. mortality v krátkém (hodiny) nebo i velmi dlouhém (roky) časovém odstupu. Tento nepochybný diagnostický a prognostický potenciál nízkých koncentrací cTn bylo možno využít jen vývojem citlivějších metod pracujících s vyhovující přesností. Jinak řečeno, klinická praxe si vyžádala vývoj nové generace metod stanovení cTn, tzv. high sensitive metod (dále jen hs metod). Jejich vývoj ostatně již předpokládala i zmíněná redefinice akutního infarktu myokardu z r. 2000 (2).

Hs metody stanovení cTn

První hs metodou stanovení cTn byla v r. 2006 metoda cTnI Ultra fy Bayer (nyní Siemens). V současnosti (04/2011) metody tohoto typu nabízí v ČR již řada producentů. Nelze vyloučit, že na přelomu

let 2011/2012 budou u nás na trhu převážně nebo jen hs metody.

Hs metoda stanovení cTn má umožnit stanovení „maxima“ koncentrací cTn u referenčního souboru zdravých osob; jinak řečeno maximum koncentrací cTn zdravých osob má být vyšší než je LOD metody (3). V současnosti se toto požadované „maximum“ pohybuje u jednotlivých metod v rozsahu 50–95 % (1, 3).

Hs metody stanovení cTn v současné klinické praxi: nepochybný přínos i nedořešené problémy

Nezpochybňovaný přínos hs metod stanovení cTn spočívá v jejich schopnosti s požadovanou přesností identifikovat menší poškození myokardu a v časnějších fázích jejich vývoje, než to dovolovaly předchozí metody, a to jak u akutních (AKS, embolie do plic, myokarditidy aj.), tak i u chronických onemocnění myokardu: při srdečním selhání, u kardiomyopatií, při chronickém renálním selhání, u nemocných se stabilní anginou pectoris (4, 5) i u klinicky i anamnesticky asymptomatických jedinců s prokazatelnými aterosklerotickými změnami koronárního řečiště aj. (6, 7).

Současný přínos hs metod stanovení cTn v klinické praxi

1. Včasnější průkaz nekrózy myokardu

U nemocných vyšetřovaných pro bolest na hrudi s podezřením na AKS a s konečnou diagnózou infarktu myokardu bez elevace segmentu ST v EKG (dále jen NSTEMI) eliminuje používání hs metod stanovení cTn ve značné míře handicap dosavadních, konvenčních metod, které – při své nižší analytické citlivosti – prokazují vzestup koncentrace cTn až po 2–4 hodinách po začátku onemocnění; u žádného z vyšetřovaných nemocných nezjistili proto Giannitsis, a spol. (8) s použitím konvenční metody při přijetí diagnosticky průkazný vzestup koncentrace cTnT. S paralelním použitím hs metody stanovení

cTnT však prokázali diagnosticky průkazný vzestup cTnT u 50 % nemocných, kteří byli vyšetřeni do 4 hodin po začátku onemocnění (early presenters) resp. u 70 % nemocných, přijímaných později (late presenters); při opakovaném vyšetření cTnT po 180 minutách prokázali diagnosticky průkazný vzestup cTnT již u 80 % dříve přijímaných nemocných resp. u 100 % nemocných přijímaných později; s použitím konvenční metody zjistili přitom diagnosticky průkazný vzestup TnT jen u 40 % nemocných.

U nemocných s nezvýšenými hodnotami cTnT při přijetí byl vzestup koncentrace o 100 % a nad koncentraci diagnostického rozhodovacího limitu metody (14 ng/l) při opakovaném vyšetření po 180 minutách spojen s 100 % PPH pro diagnózu NSTEMI (8, 9).

Koncentrace cTnT nižší než 12 ng/l při prvním vyšetření s vzestupem o méně než 2 ng/l za 60 minut byly spojeny se 100 % NPH pro diagnózu NSTEMI (10).

Hs metody tedy zcela nepochybně zkracují diagnostický interval a umožňují včasnější zahájení adekvátní léčby.

2. Diferenciální diagnostika akutních koronárních syndromů

Hs metody významně přispívají k rychlejší a dokonalejší diferenciaci nestabilní anginy pectoris (dále jen NAP) a infarktu myokardu: u nemocných s NAP jsou jak vstupní koncentrace cTn, tak i koncentrace při druhém vyšetření po 3 hodinách nezvýšené: ve vyšetřovaných souborech nemocných (7, 11) byl medián cTnT při přijetí 4,25 ng/l (25–75 interkvartilní rozpětí koncentrací 1,0 ng/l až 8,25 ng/l) resp. 2,89 ng/l (1,0 ng/l až 11,1 ng/l) po 3 hodinách; u nemocných s definitivní diagnózou NSTEMI byly koncentrace cTnT při přijetí významně vyšší (21,45 ng/l resp. 9,5 ng/l až 27,9 ng/l) a jejich vzestup v průběhu 3 hodin velmi zřetelný (55,3 ng/l, resp. 29,2 až 72,6 ng/l).

Hs metody stanovení cTn umožnily zkrátit čas nutný k definitivní diferenciaci NAP resp. NSTEMI téměř o 3 hodiny (8) a až 35 %

nemocných dosud klasifikovaných při použití konvenčních metod stanovení cTn jako NAP správně diagnostikovat jako NSTEMI (9).

3. Prognostický význam stanovení hs cTn

Hs metody stanovení cTn umožňují u nemocných s chronickým onemocněním myokardu (např. u nemocných se srdečním selháním, s kardiomyopatiemi, prakticky u všech nemocných ve finální fázi renálního selhání, u nemocných se SAP) dříve a častěji než konvenční metody prokázat mírný vzestup koncentrace cTn spojený s významně vyšším rizikem kardiovaskulární morbidita a mortality.

U anamnesticky i klinicky asymptomatických osob, zvláště starších 65 až 70 let je mírné zvýšení koncentrace cTn, prokazatelné jen hs metodami, spojeno rovněž s vyšším rizikem kardiovaskulární morbidita a mortality a míra zvýšení koreluje s počtem postižených koronárních tepen, rozsahem aterosklerotických plátů (plaque burden, coronary sclerotic burden) resp. s rizikem jejich aktivace (7, 11, 12, 13).

Některé problémy při práci s hs metodami stanovení cTn

1. Nižší koncentrace cTn, zvláště koncentrace v oblasti diagnostického rozhodovacího limitu jsou u hs metod stanovení cTn nezbytně spojeny s nižší diagnostickou specifíčností pro poškození myokardu. Platí to obecně pro jakékoliv diagnosticky relevantní analyty, u nichž pro jejich velmi nízkou fyziologickou koncentraci v krvi hodnotíme jen vzestup koncentrace (hs-CRP, hs-PSA aj.). Při již prokazatelném vzestupu jejich koncentrace může být klinická symptomatologie ještě nejasná, nespecifická; diagnostika si proto častěji vyžádá opakovanou vyšetření analytu a komplexní zhodnocení celkového stavu nemocného, jeho přidružených onemocnění i výsledků dalších vyšetření; to vše může být spojeno s vyššími pracovními (overdiagnosis) i provozními (expektační hospitalizace, overcrowding) nároky.
2. Hs metody umožňují v „maximální“ míře (1, 3) stanovení koncentrací cTn u zdravých osob. Tato nová skutečnost vyvolává některé otázky:
 - a) cTn jsou – přibližně z 95 % – strukturní proteiny myofibril. Co je příčinou fyziologické přítomnosti cTn v extracelulárním prostoru? Příčina je pravděpodobně ve fyziologické remodelaci myokardu, tj. ve fyziologické apoptóze a mitózách

kardiomyocytů, které se během života nejméně z 50 % regenerují; myokard již není považován za „terminálně diferencovaný“ orgán, jehož buňky sice mohou hypertrofovat, ale během života se již nedělí (15).

- b) Co je příčinou relativně značné variační šíře fyziologických koncentrací cTn (od desetin ng/l po cca 20 až 30 ng/l)?

Odpověď neznáme, nevíme např. zda existuje korelace mezi hmotností myokardu a hmotností kosterního svalstva.

Současné poznatky svědčí pro značnou interindividuální biologickou variaci cTn při relativně malé variaci intraindividuální (1, 16, 17).

Fyziologickou koncentraci cTn lze proto chápat jako vysoce individuální parametr, znalost „bazální“ koncentrace cTn by mohla být hodnocena např. při primární prevenci kardiovaskulární morbidita (18).

- c) Hs metody stanovení cTn přinášejí významnou změnu při posuzování koncentrací cTn v časných fázích AKS, především v prvních 3–4 hodinách po začátku onemocnění. V této fázi vývoje onemocnění – nejčastěji s jedná o akutní, rozvíjející se (evolving) NSTEMI (2) – je nutno zjištěnou koncentraci cTn posuzovat jako kontinuum fyziologických koncentrací a prvních patologických změn (18). Pokud při prvním vyšetření cTn nepřesahuje koncentrace cTn diagnostický rozhodovací limit, musíme při opakovaném vyšetření po 60–180 minutách při hodnocení zjištěného vzestupu respektovat jak analytickou, tak i biologickou, především interindividuální variaci cTn, tj. možnost, že původní fyziologická koncentrace nemocného byla velmi nízká. Analytická a biologická variace určují v těchto podmínkách hodnotu klinicky významného vzestupu koncentrace cTn (reference change value, RCV); pro hs metodu stanovení cTnT Roche proto v těchto případech doporučili Vasile, a spol. (17) jako klinicky významný vzestup koncentrace cTnT o 85 % výchozí koncentrace. Takový (překvapivě vysoký) rozdíl v obou koncentracích cTnT teprve minimalizuje riziko, že při nízké bazální koncentraci cTnT by klinicky významný vzestup nemusel překročit hodnotu diagnostického rozhodovacího limitu metody (19).

Není pochyb, že možnosti, které hs metody stanovení cTn přinášejí především v časné diagnostice akutních ischemických poškození myokardu, povedou k vyšší frekvenci stanovení cTn a hodnocení přírůstku koncentrace cTn (delta), který může přispívat k diferenciální diagnostice rozsahu ischemických lézí myokardu: bude největší u rozsáhlých transmuralních změn (STEMI), nižší při pomaleji vznikajících a obvykle ne tak rozsáhlých (NSTEMI) a prakticky nulový nebo minimální u NAP (20).

3. Vysoká analytická citlivost hs metod stanovení cTn opětovně vyvolává otázku, zda by tyto metody mohly prokazovat případné uvolnění cTn při reverzibilním poškození kardiomyocytu.

Již zmíněná redefinice akutního infarktu myokardu (2) i všechna další doporučení kardiologických odborných společností (ACC, AHA, NACB, WHF 2004, 2007, 2010) se jednoznačně shodují v názoru, že při klinické symptomatologii poškození myokardu je vzestup koncentrace cTn důsledkem ireverzibilní nekrózy kardiomyocytu. Nikdy však nebylo pochyb, že ke zřetelnému vzestupu koncentrace cTn – výjimečně i v rozsahu hodnot akutního infarktu myokardu – může docházet při extrémní svalové námaze (např. u maratónských běžců), tj. v situacích, kdy nepochybně nedochází k nekróze myokardu.

Možné mechanismy uvolnění cTn z kardiomyocytu při jeho reverzibilních změnách se pokouší vysvětlit více hypotéz: intracelulární fragmentaci cTn při dočasných změnách kontraktility myokardu, např. při srdečním stunningu, aktivací integrinové kaskády spojené s vzestupem permeability sarkolemy kardiomyocytu při zátěži z přepětí (strain) kardiomyocytu, zvýšeným tonusem sympatiků s uvolněním katecholaminů v zakončeních sympatického nervstva v myokardu při vzniku stresové kardiomyopatie aj. Jednoznačné důkazy pro některou ze zde zmíněných možností však – podle našeho mínění – stále chybí.

O to závažnější se nám však jeví názor (21), že k přechodnému uvolnění cTn prokazatelnému hs metodami by mohlo docházet při reverzibilních změnách kardiomyocytů při dočasné ischemii myokardu.

S použitím konvenčních metod stanovení cTn nebyl vzestup koncentrace cTn prokázán ani při velmi sofistikovaných experimentech na zvířatech (22), ani při indukované ischemii u nemocných s ICHS (23). S použitím hs metod nebyl

zjištěn vzestup koncentrace cTn po ergometrické zátěži – a to ani u nemocných s prokázanou indukovanou ischemií v průběhu zátěže (24, 25). Jedinou výjimkou je zřejmě jen studie Sabatine, a spol. (26), kteří prokazovali vzestup cTn po ergometrické zátěži s použitím ultracitlivé metody stanovení cTnI (Singulex, Erenna); metoda zatím není v praxi dostupná, americká Food and Drug Administration ji – pokud je nám známo – pro klinické použití v USA dosud neuvolnila a výsledky autorů byly značně zpochybněny v recentním doporučení ESC (1).

Domníváme se, že z hlediska klinické praxe, zvláště při hodnocení akutní koronární symptomatologie, je nutno zvýšené koncentrace cTn důsledně hodnotit v intencích dosavadních kardiologických doporučení jako důsledek ireverzibilní nekrózy kardiomyocytů. Jinak by mohlo dojít k situaci, že by záviselo jen na názoru lékaře, zda se v daném případě jedná ještě jen o ischemii nebo již o nekrózu se všemi možnými důsledky pro nemocného.

Závěrem

Hs metody stanovení cTn přinášejí do klinické praxe – mimo jakoukoliv pochybnost – řadu přínosných poznatků; jako u všech nových medicínských přístupů mohou být – a určitě i zde jsou – spojeny s některými problémy a otázkami. Některé z nich zřejmě mohou řešit očekávaná doporučení kardiologických a/nebo laboratorně medicínských odborných společností. V daném momentě však lze souhlasit a v praxi při práci s hs metodami stanovení cTn postupovat tak, že není normální, aby normální jedinec měl abnormální hodnoty cTn.

Literatura

1. Thygesen K, Mair J, Katus H, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2010; 31(8): 2197–2204.

2. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined – a consensus dokument of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36(2): 959–969.

3. Apple J. High sensitivity cardiac troponin assays: What analytical and clinical issues need to be addressed before introduction in clinical practice? *Clin. Chem.* 2010; 56(2): 886–891.

4. Omland T, deLemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin assay in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(26): 2538–2547.

5. Ndrepepa G, Braun S, Mehlh J, et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am. Heart J.* 2011; 161(1): 68–75.

6. Otsuka T, Kanada T, Ibuki C, et al. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiac disease. *Am. Heart J.* 2010; 159(6): 972–978.

7. Januzzi JL Jr. Diagnostic and mechanistic significance of hs cTnT in chest pain without ST elevation. ESC Congress 2010, Stockholm: Roche Satellite Symposium.

8. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin. Chem.* 2010; 56(2): 254–261.

9. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, et al. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin. Chem.* 2010; 56(4): 642–650.

10. Reichlin T, Twerenbold R, Hochholzer W, et al. Clinical use of a high-sensitive cardiac assay in patients with suspected myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2010; 31 Abstract Suppl. ESC Congress, Stockholm 2010, abstr. No. 497.

11. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, et al. Novel insights into the pathophysiology of unstable angina using a high sensitive troponin assay. *Eur. Heart J.* 2010; 31 Abstract Suppl. ESC Congress, Stockholm 2010, abstr. No. 491.

12. Laufer EM, Mingels AM, Winkens MH, et al. The extend of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30(6): 1269–1275.

13. Rixe J, Rolf A, Wilhelm J. Correlation between cardiac troponin T as measured by two assays and CT-angiographically assessed coronary artery plaque burden. *Eur. Heart J.* 2010; 31 Abstract Suppl. ESC Congress, Stockholm 2010, abstr. No. 136.

14. Joosen IA, Laufer EM, Mingels AM, et al. Progressive coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Eur. Heart J.* 2010; 31 Abstract Suppl. ESC Congress, Stockholm 2010, abstr. No. 435.

15. Giannoni A, Giovannini S, Clerico A. Measurement of circulating concentrations of cardiac troponin T and I in healthy subjects: a tool for monitoring myocardial tissue renewal? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009; 47(10): 1167–1177.

16. Wu AHB, Quynh AL, Todd J, et al. Short- and long-term variation in cardiac troponin I measured with a high sensitivity assay: implications for clinical practice. *Clin. Chem.* 2009; 55(1): 52–58.

17. Vasile VC, Saenger A, Kroning JM, et al. Biological and analytical variability of a novel high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin. Chem.* 2010; 56(7): 1986–1990.

18. Franeková J, Kettner J, Jabor A. Odhad rizika kardiovaskulárních obtíží u pacientů bez akutních koronárních syndromů. *Labor Aktuell Czech* 2010; 4: 19–23.

19. Aakre K, Sandberg S. Can changes in troponin results be useful in diagnosing myocardial infarction? *Clin. Chem.* 2010; 56(7): 1047–1049.

20. Giannitsis E. New-approach using cTnTs kinetic for the diagnosis of non-ST segment elevation myocardial infarction. ESC Congress, Stockholm 2010, Roche Satellite Symposium.

21. Vašatová M, Pudil R, Tichý M. Pozitivní hodnoty high-senzitivního kardiálního troponinu T u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií. *Labor Aktuell Czech* 2010; 3: 20–22.

22. Feng YJ, Chen C, Fallor JT, et al. Comparison of cardiac troponin I, creatinekinase –MB and myoglobin for detection of acute ischemic injury in a swine model. *Am. J. Clin. Pathol.* 1998; 110(1): 70–77.

23. Krüger D, Sheikhzadeh A, Stierle A, Simon R. Clinical significance of myoglobin and troponin T in short-lasting severe myocardial injury. *Int. J. Cardiol.* 2005; 98(2): 258–290.

24. Kurz K, Giannitsis E, Zehelein J, Katus H. Highly sensitive cardiac troponin T values remain constant after brief exercise- or pharmacologic-induced reversible myocardial ischaemia. *Clin. Chem.* 2008; 54(7): 1234–1238.

25. Shreyder K, Dupik N, Bisikh E, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high sensitivity troponin T dynamics during stress-test in patients with stable coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 2010; 31 Abstract Suppl. ESC Congress, Stockholm 2010, abstr. No. 485.

26. Sabatine MS, Morrow DA, deLemos JA, Jarolim P, Braunwald E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay; results from TIMI 35. *Eur. Heart J.* 2009; 30(2): 162–169.

prof. MUDr. Miroslav Engliš, DSc.
OKB Fakultní Thomayerovy nemocnice
Videňská 800, 140 56 Praha
englis@ftn.cz
