

# Zkušenosti s použitím *vysoce senzitivního stanovení troponinu T*

**Stanovení troponinů je diagnostický nástroj, kde je řadu let známá indikace k vyšetření, existují spolehlivé diagnostické postupy, vyšetření se stalo součástí definice akutního infarktu myokardu (Thygesen, 2007; Thygesen, 2008) a výsledek měření má jasný význam pro lékaře z hlediska rozhodování i pro pacienta z hlediska jeho zdravotního stavu. Vysoce senzitivní stanovení troponinů přináší nejen nový pohled na význam stanovení těchto markerů, ale také otvírá dosud neznámé oblasti indikace a interpretace.**

Platí předpoklady uvedené pro „konvenční“ troponiny také pro vysoce senzitivní stanovení? Jak budeme přistupovat k markeru, kde jsme schopni měřit již zřejmě fyziologické koncentrace? Jaký je vztah analytických charakteristik dosud používaných souprav k novým, vysoce citlivým postupům? Změní zavedení vysoce senzitivních metod definici akutního koronárního syndromu (nebo jeho součástí)? Jak přijmou lékaři výsledek vyšetření, který bude signalizovat postižení myokardu, které je na hranici mezi fyziologickým stavem a patologií? Představují vysoce senzitivní metody větší bezpečnost pro pacienty?

Kromě otázek máme i dávno prověřené odpovědi: je naprosto jasná kardiospecifita troponinů a je známá dynamika nárůstu koncentrací se zvětšujícím se nekrotickým ložiskem, je také jasný časový průběh koncentrací po vzniku akutního infarktu myokardu (typu STEMI). Na druhé straně může stanovení troponinů vysoce senzitivními metodami přinést časnější zjištění



malých poškození myokardu různého typu.

Toto sdělení si nečiní nárok na zodpovězení otázek a nepřináší jednoznačné stanovisko k problematice stanovování troponinů vysoce senzitivními metodami. K formulaci odpovědných závěrů bude třeba jistě mnoho zkušeností a hodně času.

## **Obecné požadavky na biomarkery**

Obecně jsou požadavky na biomarkery definovány různě, ale vždy se zkoumají všechny fáze:

1. pre-preanalytická (indikace lékařem)
2. preanalytická (odběr, transport, zpracování vzorku)
3. analytická (charakteristiky metody)
4. postanalytická (vydávání výsledků laboratoří, základní interpretace)
5. post-postanalytická (převedení výsledku na lékařskou akci).

Tab. 1 ukazuje subjektivní pohled na uplatnění stanovení troponinů vysoce citlivými metodami v některých fázích diagnostického procesu.

## **Charakteristika vysoce senzitivního stanovení TnT (hsTnT)**

Podrobný popis dosud používané generace stanovení troponinu T v porovnání

Obecné požadavky na biomarkery	Plnění požadavků TnT/Tnl	Plnění požadavků hsTnT
Je známá a/nebo logická patofyziologie, umožňující klinické interpretace	ano	ano
Je stabilní koncentrace v čase nebo je známá biologická variabilita	ano	ano
Koncentrace markeru odráží změnu zdravotního stavu nebo úspěšnost terapie	ano, koncentrace sledují vývoj onemocnění, mají vztah k velikosti ložiska	platí analogicky
K dosud používaným biomarkerům přidává nový marker další hodnotu nebo původní markery nahrazuje	ano, troponiny nahradily obsoletní metody (AST, LD, HBDH, aktivita CK-MB a podobně), přinesly změnu v klasifikaci akutního koronárního syndromu (ACS)	platí analogicky, citlivé metody stanovení navíc přinášejí další diagnostické možnosti (časný nástup vzestupu, odhad rizika u asymptomatických pacientů, monitorování kardiotoxicity farmakoterapie a další)
Je vyřešená preanalytická fáze	ano	ano
Je zcela zvládnutá analytika pro zamýšlený účel použití (včetně znalosti všech analytických charakteristik, možnosti verifikovat v laboratoři, se zajištěním IKK a EHK)	v zásadě ano, i když existuje heterogenita mezi výrobci i mezi soupravami znemožňující přenositelnost výsledků mezi laboratořemi, týká se především troponinu I	v zásadě ano (zatím je omezený počet diagnostických souprav v citlivé modifikaci)
Existují podklady pro postanalytickou fázi (referenční meze, cut-off hodnoty)	ano (troponiny se staly součástí definice infarktu myokardu)	vysoce senzitivní metody zřejmě povedou k vytvoření nových skupin (kategorií) akutních poškození myokardu; je možné, že budeme pracovat s více cut-off hodnotami
Výsledek má vliv na klinické rozhodování	ano	v současné době se vyhodnocují poznatky a diskutuje se o možných reakcích kliniků na hodnoty nad 99. percentilem populace zdravých osob
Je možné vytvořit guidelines	ano (guidelines existují)	v současné době se sbírají data
Je možné guidelines aplikovat v praxi	ano (guidelines se v praxi aplikují)	bude to nutné, stanovení senzitivních troponinů bude třeba v klinické praxi "ukotvit"

Tab. 1: Požadavky na biomarkery a možnosti vysoce senzitivních metod stanovení troponinu T

s vysoce senzitivní metodou provedli Giannitsis se spolupracovníky (Giannitsis, 2010). Porovnávali dvě generace stanovení TnT, 4. generaci („konvenční“, cut-off 0,03 µg/l) a vysoce senzitivní stanovení (hsTnT, cut-off 0,0135 µg/l). Mez blanku hsTnT je 0,003 µg/l, mez detekce 0,005 µg/l. Cut-off metody hsTnT pro smíšenou populaci mužů a žen byl získán jako 99. percentil zdravé populace (616 probandů, zastoupeni muži i ženy). Variační koeficient 10 % je dosažen na koncentraci 0,0130 µg/l, 99. percentil pro muže je 0,0145 µg/l, pro ženy 0,0100 µg/l. Pro ženy je tedy 99. percentil již spojený s variačním koeficientem nad 10 %. Data prezentovaná ve studii také řeší otázku, zda je či není rozložení referenčních hodnot gaussovské. Z prezentovaných dat vyplývá, že není. Nejvíce hodnot referenční populace bylo na koncentraci 0,004 µg/l, 99. percentil byl na koncentraci 0,0135 µg/l. Protože 99. percentil u gaussovského rozložení odpovídá hodnotě  $x+2,58$  směrodatné odchylky (SD), byla by hypotetická SD souboru kolem 0,0037 µg/l a  $x-2,58$  SD (tedy 1. percentil) by byl v oblasti záporných hodnot (kolem -0,005 µg/l). Rozložení referenčních hodnot tedy není symet-

rické a „normalizaci“ by bylo možné učinit logaritmickou transformací dat, která je obecně vyhovující pro významnou část biologických proměnných.

Autoři se dále zaměřili na využití hsTnT v praxi: zabývali se vlivem zavedení vysoce senzitivní metody na diagnostiku akutního koronárního syndromu (ACS). Pro akutní infarkt s elevací ST úseku na EKG (STEMI) je rozhodující diagnostickou známkou charakter EKG křivky a troponiny nejsou diagnostickým kritériem. Naproti tomu je bolest na hrudi s koncentrací troponinu nad 99. percentilem zdravé populace bez elevace ST úseku považována za akutní infarkt typu NSTEMI. Pro současné („konvenční“) metody stanovení troponinů je ACS bez elevace ST a s troponinem pod cut-off hodnocen jako nestabilní angina pectoris. Podle hodnoty „konvenčního“ TnT při přijetí by bylo přibližně 50 % pacientů přijatých s příznaky ACS hodnoceno jako nestabilní angina pectoris a kolem 17 % jako NSTEMI, zbylých 33 % by byly STEMI a nekardiální příčiny bolestí. Při použití hsTnT na příjmu by bylo hodnoceno jako nestabilní angina pectoris 28 % pacientů a jako NSTEMI 39 %. Další změ-

nu poměru mezi nestabilní anginou pectoris a NSTEMI by přineslo použití hsTnT v průběhu hospitalizace - nestabilní angina pectoris by tvořila 19 % a NSTEMI 48 % (počet STEMI a nekardiálních příčin by zůstával stejný, tj. 33 %). Nasazení vysoce citlivého stanovení TnT do praxe by tedy při současných definicích přineslo posun mezi zastoupením NSTEMI a nestabilní anginy pectoris ve prospěch NSTEMI. Toto zjištění představuje další důvod pro zásadní redefinici typů akutního koronárního syndromu, případně definování nových klinických kategorií (příkladem může být akutní přechodná ischemie).

Při porovnání stanovení obou generací troponinů, které Giannitsis se spolupracovníky ve zmíněné studii předkládají, je zajímavý vztah v oblasti pod 0,1 µg/l (100 ng/l). Procentuální odchylka hodnot stanovených vysoce citlivou metodou je na úrovni přibližně mezi 0,100 až 10,0 µg/l (100 až 10 000 ng/l) přibližně nulová, ale se snižující se koncentrací troponinu T roste exponenciálně odchylka mezi vysoce senzitivní a „konvenční“ metodou do pozitivních hodnot. Na koncentraci konvenčního

TnT 0,030 µg/l je hsTnT kolem 0,050 µg/l (odchylka 67 %), na koncentraci TnT 0,010 µg/l je hsTnT kolem 0,020 - 0,030 µg/l (odchylka 100 až 200 %).

### Vztah mezi TnI a hsTnT (pilotní studie, vlastní zkušenosti)

Pracoviště laboratorních metod IKEM používá pro pacienty přijaté s akutním koronárním syndromem (ACS) algoritmus vyšetření, který zahrnuje stanovení troponinu (TnI Abbott, Architect) a BNP (Abbott, Architect). Případná další vyšet-

ření indikuje lékař (myoglobin, CK-MB<sub>mass</sub>). Algoritmus zahrnuje více odběrů na stanovení TnI, ale současné vyšetření TnI a BNP se provádí pouze v čase 36 - 48 hodin od příhody. Důvodem pro tuto kombinaci je posoudit prognózu pacientů a současně i velikost ložiska infarktu. Tento časový okamžik odběru (36 - 48 hodin od příhody) jsme zvolili pro porovnání koncentrací TnI, hsTnT a BNP. Postupovali jsme tak, že u vzorků s koncentracemi TnI pod 0,5 µg/l (a se známou hodnotou BNP) jsme stanovili také koncentraci hsTnT (Roche, Elecsys, cut-off hodnoty jsou uvedeny v Tab. 2).

Na Obr. 1 je vztah mezi koncentracemi TnI a hsTnT. Ačkoli jde o dva různé analyty a dvě různé metody, je korelace obou metod překvapivě uspokojivá. Korelace je zachována i pro oblast hodnot TnI pod 0,1 µg/l ( $r=0,484$ ,  $N=118$ ,  $p<0,001$ ) a pro oblast TnI 0,1 µg/l a více ( $r=0,439$ ,  $N=90$ ,  $p<0,001$ ).

Se stoupajícími hodnotami troponinů se absolutní rozdíl mezi TnI a hsTnT zvyšuje. Relativní diference mezi oběma metodami  $(hsTnT-TnI)/TnI \cdot 100$  je v oblasti koncentrace TnI kolem 0,03 µg/l přibližně nulová, v oblasti kolem 0,5 µg/l dosahuje přibližně -60 %. Ve zmíněné studii Giannitsis byl charakter rozdílu mezi TnT a hsTnT opačný.

### Použití hsTnT u pacientů přijatých s akutním koronárním syndromem

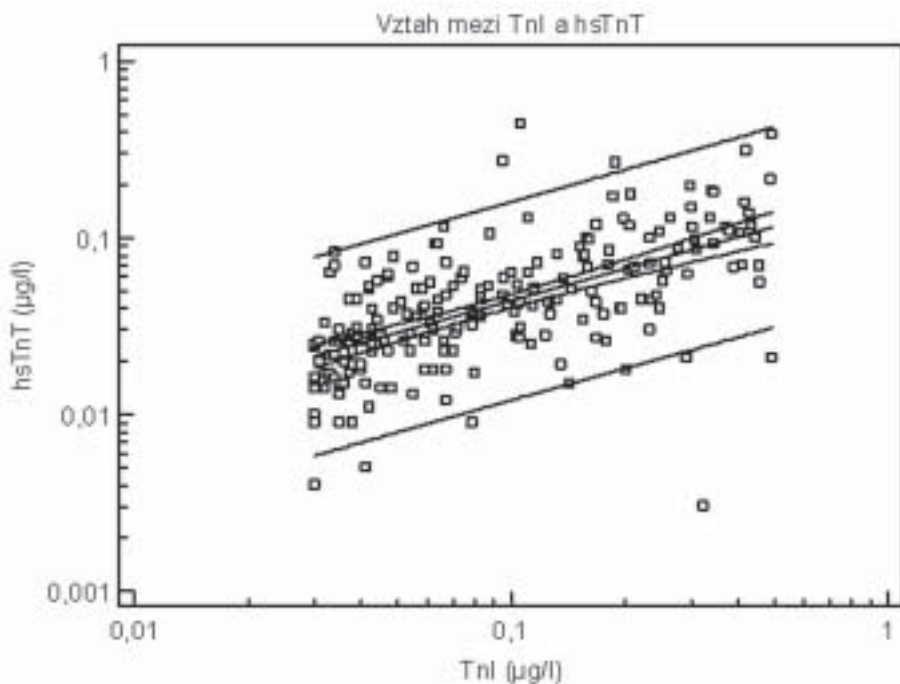
U pacientů s akutním koronárním syndromem nastupuje zvýšení plazmatické koncentrace hsTnT časněji. Časový průběh bude jistě předmětem mnoha studií, protože zde je jeden ze základních potenciálů tohoto vyšetření. My jsme se zabývali porovnáním stanovení TnI (Abbott, Architect) a hsTnT (Roche, Elecsys) ve vztahu ke koncentracím BNP (Abbott, Architect) (Tab. 3).

Celkem bylo hodnoceno 431 pacientů přijatých s bolestí na hrudi, symptomatickými arytmiemi a/nebo příznaky akutního srdečního selhání. Rozložení hodnot troponinů uvádíme ve čtyřech skupinách, ze čtvrté skupiny jsme vyloučili jednoho pacienta (viz legenda k Tab. 3). U pacientů hospitalizovaných na oddělení akutní kardiologie je necelá čtvrtina s hodnotami „konvenčního“ troponinu pod cut-off 0,03 µg/l, ale s hodnotami hsTnT nad cut-off. Jde o skupinu, která by teoreticky mohla být reklasifikována ze skupiny nestabilní anginy pectoris do skupiny NSTEMI - předpokladem je ovšem použití dosud platných guidelines. Nicméně současná guidelines s vysoce senzitivními metodami stanovení troponinů nepočítala a případná reklasifikace by tedy zatím nebyla oprávněná.

Vztahy vyplývající z Tab. 3 mohou přispět k diskusi o roli kombinace vyšetření

	hsTnT (Roche, Elecsys) - Li-heparin plazma	STAT TnI (Abbott, Architect) - Li-heparin plazma	BNP (Abbott, Architect) - EDTA plazma
Cut-off	0,0135 µg/l (99. percentil s CV pod 10 %)	0,030 µg/l (99. percentil)	100 ng/l
Mez detekce	0,005 µg/l	0,010 µg/l	10 ng/l
Hodnota s $CV \leq 10$ %	0,0130 µg/l	0,032 µg/l	není požadováno

Tab. 2: Základní charakteristiky souprav použitých v pilotní studii, podle údajů výrobců a literatury (Tate, 2008; Giannitsis, 2010; Reichlin, 2009)



Obr. 1: Vztah mezi koncentracemi TnI (Abbott, Architect) a hsTnT (Roche, Elecsys)

Osy jsou logaritmické,  $r=0,644$  (Spearman),  $N=208$ ,  $p<0,001$

Koncentrace TnI jsou omezeny mezi detekce (0,03 µg/l) a výběrovým kriteriem (0,5 µg/l), odběr krve 36 - 48 hodin od příhody.

TnI	hsTnT	Počet (relativně v %)	Medián BNP v ng/l
ND	ND (< 0,003 µg/l)	36 (8,4)	48,3
ND	0,003 - 0,013 µg/l	85 (19,7)	177,8
ND	>0,013 µg/l	102 (23,6)	469,7
0,030 µg/l až 0,499 µg/l	0,003 µg/l a více (*)	208 (48,3)	540,8

Tab. 3: Ukazatele u 431 pacientů přijatých k hospitalizaci (viz text). Výběr byl proveden pouze pro hodnoty TnI pod 0,5 µg/l. ND=nedetekovatelný. (\*)=u jednoho pacienta s měřitelným TnI byla dvojice hodnot TnI 0,03 µg/l a hsTnT pod mez detekce. Odběr krve 36 - 48 hodin od příhody.

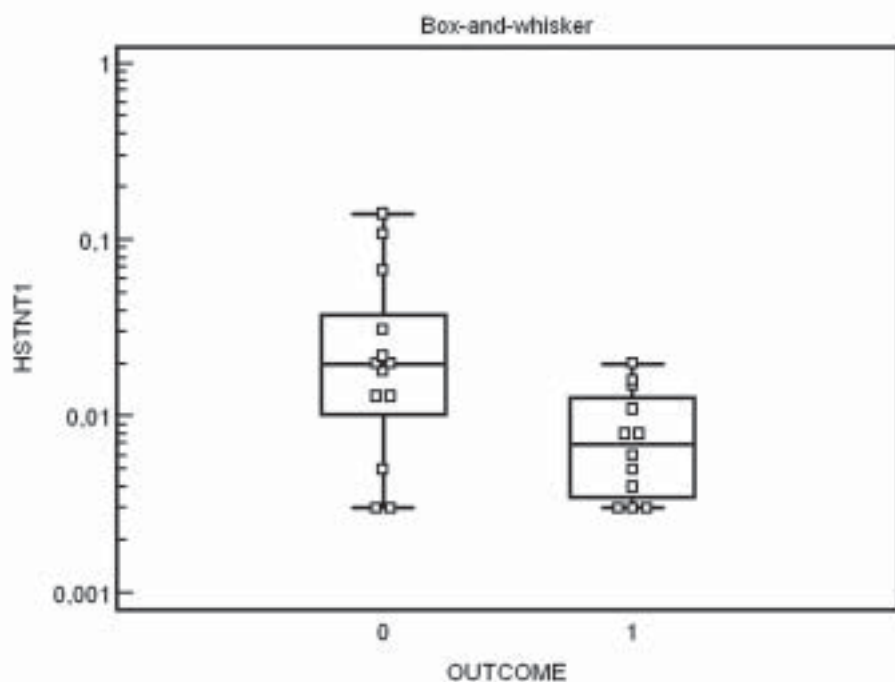
troponinů (TnI nebo TnT) a natriuretických peptidů (BNP nebo NT-proBNP) u pacientů s ischemií myokardu (pro posouzení prognózy kardiologických nemocných). BNP nebo NT-proBNP se z myokardu uvolňují jako důsledek zvýšeného napětí kardiomyocytu (tento mechanismus se považuje za klasický), ale také jako důsledek hypoxie myokardu (bez ohledu na kontraktilitu myocytů). Zajímavá je skupina pacientů s nedetekovatelnými koncentracemi TnI a hodnotami hsTnT pod cut-off 0,0135 µg/l. U těchto pacientů je zvýšený medián koncentrace BNP, ačkoli koncentrace hsTnT jsou pod 99. percentilem populace zdravých osob. Kombinace obou vyšetření má tedy vyšší potenciál než izolované vyšetření jednoho či druhého markeru. Pozornost zasluhuje také skupina s hodnotami hsTnT nad cut-off, kde je medián BNP porovnatelný se skupinou pacientů, u nichž jsou oba troponiny nad cut-off. Také tento fakt by mohl podporovat úvahy o využití vysoce citlivých metod stanovení troponinů pro odhad prognózy, což je v souladu s lite-

rárními údaji (Giannitsis, 2009; Masson, 2010).

### Použití hsTnT u pacientů operovaných v mimotělním oběhu

Další zkušenosti s použitím hsTnT jsme získali u skupiny pacientů operovaných v mimotělním oběhu. Šlo o 29 pacientů studie, kde se sledoval vliv krevní a krystaloidní kardioplegie na renální funkce a klinický stav pacientů v průběhu operace a bezprostředně po operaci. Rozložení koncentrací hsTnT u pacientů s lepší a horší prognózou je na Obr. 2.

Koncentrace hsTnT před operací predikovaly klinický stav pacientů ( $p < 0,05$ ), nižší koncentrace hsTnT byly spojeny s lepší prognózou. Podobnou výpověď jako hsTnT mělo i předoperační vyšetření BNP ( $p < 0,001$ ), kdy opět nižší koncentrace před operací znamenaly lepší prognózu pacientů. Limitací je zatím poměrně malý počet pacientů ve studii.



Obr. 2: Vztah mezi hsTnT (před operací) a klinickým stavem pacientů operovaných v mimotělním oběhu. Outcome 1 = pobyt na pooperačním ICU do 8 dnů, outcome 0 = zemřel/pobyt nad 8 dnů.

hsTnT	Počet (relativně v %)	Medián BNP v ng/l
ND (<0,003 µg/l)	45 (30,4)	93,5
0,003 - 0,013 µg/l	85 (57,4)	133,5
>0,013 µg/l	18 (12,2)	484,9

Tab. 4: Údaje pro 148 pacientů, kteří byli odesláni domů po vyšetření pro bolesti na hrudi na akutním kardiologickém příjmu. BNP bylo stanoveno pouze u 32 pacientů. Rozdíl BNP mezi skupinami je významný ( $p < 0,008$ , Kruskalův-Wallisův test).

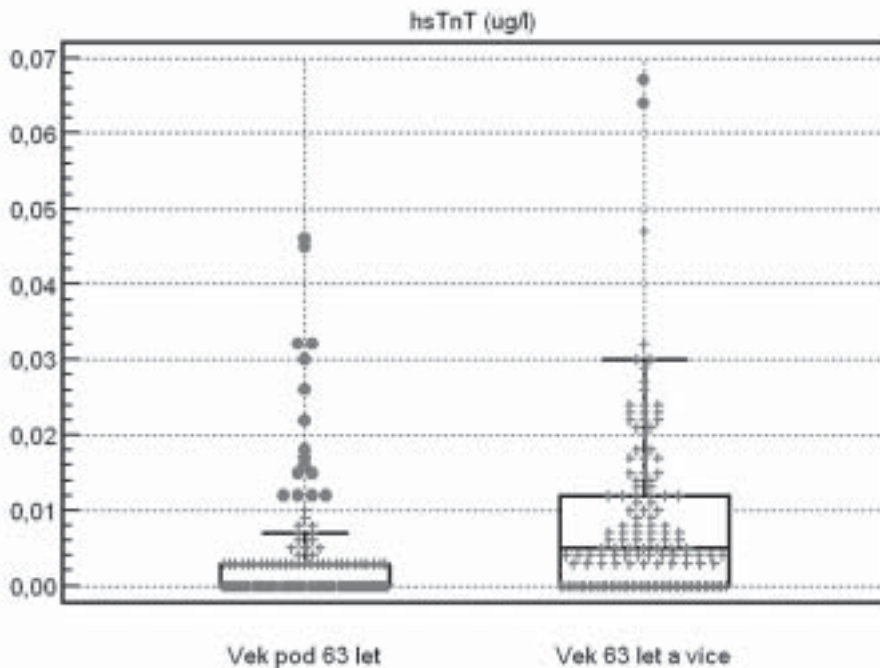
### Vysoce senzitivní TnT u pacientů vyšetřených na akutním kardiologickém příjmu s TnI pod cut-off

Patrně nejvíce očekávaný přínos hsTnT je v oblasti časné detekce, klasifikace a následné časné intervence u pacientů s ACS. My jsme se ale zaměřili na skupinu pacientů, kteří byli s bolestí na hrudi vyšetřeni na akutním kardiologickém příjmu IKEM, byla vyloučena kardiální příčina obtíží a měli TnI pod cut-off (byli odesláni domů). V této skupině pacientů se vyskytovaly měřitelné hodnoty hsTnT v 70 % případů, z toho nad cut-off ve 12 % (Tab. 4).

Tato pilotní data mají pouze charakterizovat vstupní údaje pro pacienty s vyloučenou kardiální příčinou bolesti na hrudníku, kteří budou dále sledováni z hlediska vývoje kardiovaskulárních komplikací.

### Použití hsTnT u ambulantních pacientů z preventivní kardiologie

U těchto pacientů jsme se zaměřili na frekvenci výskytu hodnot hsTnT nad cut-off a na vztahy k dalším rizikovým ukazatelům. Šlo o skupinu 83 pacientů IKEM v primární i sekundární prevenci, z nichž část byla na intenzivní terapii statiny. U čtyř pacientů (5 %) byly hodnoty hsTnT nad cut-off 0,0135 µg/l. Část pacientů vykazovala koncentrace v měřitelném pásmu 0,003 - 0,013 µg/l. Tyto měřitelné hodnoty byly a) u pacientů v sekundární prevenci s vysokým kardiovaskulárním rizikem na intenzivní terapii statiny s hodnotami LDL-cholesterolu pod 2,7 mmol/l, b) u starších pacientů. U pacientů bez klinické symptomatologie tedy nízký LDL-cholesterol (a také vyšší věk) nevyklučuje pozitivitu hsTnT a je nutné se těmito hodnotami zabývat, společně s kontrolou všech ostatních rizikových faktorů. Pozorovali jsme také vazbu mezi koncentrací cystatinu C v séru a hsTnT, se stoupajícím cystatinem C se zvyšovaly také hodnoty hsTnT. Protože je jasná asociace mezi hodnotou glomerulární funkce, kardiovaskulárním rizikem, věkem a cystatinem C, je vhodné tento vztah dále studovat.



Obr. 3: Vztah hsTnT k věku.  $N=259$  pacientů, skupina pod mediánem 63 let měla 125 osob, skupina od mediánu věku výše 134 osob. Rozdíl je významný ( $p<0,0001$ , Wilcoxonův nepárový test).

### Vztah hsTnT k věku a pohlaví

Pro posouzení vlivu věku a pohlaví jsme spojili soubor pacientů z kardiologického příjmu (kteří po vyloučení kardiální příčiny obtíží byli dimitováni domů) a pacientů z preventivní kardiologie. Získali jsme tak skupinu 259 měření hsTnT. Vztah k pohlaví jsme neprokázali, koncentrace u mužů byly sice mírně vyšší, ale rozdíl proti ženám nebyl významný. Naproti tomu se ukazuje, že věk může být faktorem, který je nutné při interpretaci vzít v úvahu. Obr. 3 ukazuje závislost pro skupinu s věkem pod mediánem (63 let) a věkem od mediánu hodnot výše.

Co se týče údajů v literatuře, vliv věku a především pohlaví na koncentrace hsTnT není popisován jednotně: většina autorů konstatuje u bezpříznakové populace zvýšení koncentrací s věkem, ale rozdíly mezi oběma pohlavími nejsou zjišťovány ve všech studiích.

### Diskuse

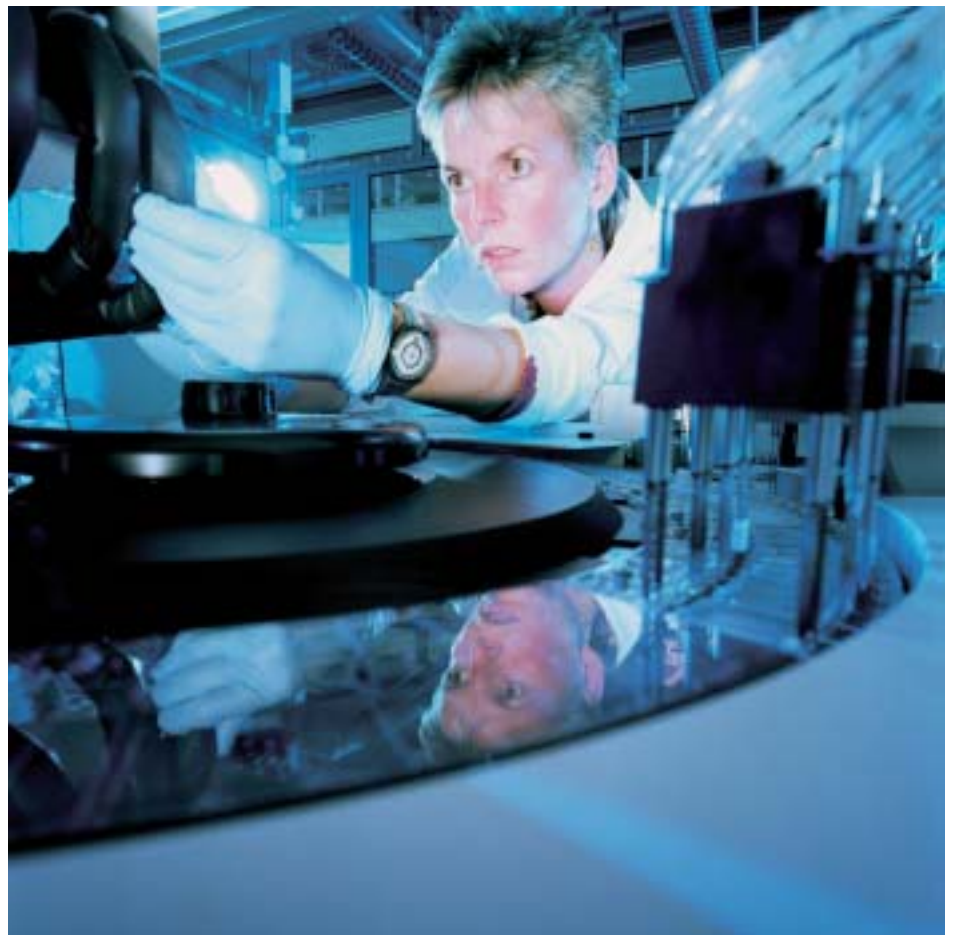
Vysoce senzitivní metody stanovení troponinů zahrnují například metodu AccuTnI Beckman Coulter (99. percentil referenční populace  $0,0092 \mu\text{g/l}$ ), Singulex Erenna TnI ( $0,009 \mu\text{g/l}$ ) a hsTnT Roche Diagnostics ( $0,0135 \mu\text{g/l}$ ). Lze sem zařadit i metodu Abbott Architect, zhodnocenou v recentní publikaci (Reichlin, 2009). Stanovení tě-

mito metodami zachycuje uvolnění troponinů jak z ireverzibilně poškozeného kardiomyocytu, tak pravděpodobně z reverzibilně poškozeného (například toxicky, zánětem, případně i ischemií?) nebo z kardiomyocytu, který fyziologicky regeneruje (Katus, 2009; Giannoni, 2009). Měřit tedy

lze koncentrace u zdravých osob a toto rozložení vykazuje obdobný tvar, ať jde o hsTnT nebo hsTnI (Venge, 2009; Giannitsis, 2010). Pokud se stanovení vysoce senzitivními metodami aplikuje u pacientů, u nichž bylo provedeno zátěžové vyšetření, byly známky rozvoje ischemie myokardu spojeny se zvýšenými koncentracemi hsTnI (Sabatine, 2009). Stanovení hsTnT identifikovalo pacienty s rizikem, kteří neměli akutní koronární syndrom, ale bylo u nich prokázáno onemocnění koronárních tepen (Laufer, 2010).

Stanovení koncentrace troponinů senzitivními metodami umožňuje stratifikaci rizika, protože se zvyšujícími se koncentracemi roste mortalita i v pásmu pod běžně používaným cut-off limitem, například cut-off TnT  $0,010 \mu\text{g/l}$  (Masson, 2010), podobné závěry zjistil i Omland u pacientů se stabilním onemocněním koronárních arterií (Omland, 2009).

Problémem biologické variability kardiálních markerů se zabýval Wu a kolektiv. S výjimkou myeloperoxidázy, BNP a NT-proBNP byl u všech testovaných kardiálních markerů nízký index individu-





lity (kovariance analytické a intraindividuální variability lomená interindividuální variabilitou), což v praxi znamená omezené použití referenčních mezí nebo cut-off limitů. Pro vysoce senzitivní stanovení troponinu I udávají intraindividuální variabilitu 10 - 14 %, interindividuální 57 - 63 %, s indexem individuality 0,21 - 0,39 (rozdíly jsou podle krátkodobé nebo dlouhodobé biologické variability). Toto zjištění podporuje závěr, že je nutné monitorovat změny koncentrací v čase u jednoho nemocného, byť by šlo o hodnoty v pásmu nízkých koncentrací (Wu, 2009).

V současné době se akumuluje znalostní báze o využití stanovení troponinů vysoce senzitivními metodami, o principech interpretace, polymorfismech a dalších problémech (Plebani, 2009; Lippi, 2009; Panteghini, 2009). Problémem uvolňování troponinů z myocytů za fyziologických podmínek se zabýval Giannoni a kolektiv. Význam těchto stanovení autoři umisťují do oblasti stratifikace rizika u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris a srdečním selháním (Giannoni, 2009). Podobné závěry formuluje i Masson, který roli hsTnT nebo hsTnI vidí u pacientů s jinými kardiologickými chorobami, než jsou akutní koronární syndromy: může to být například chronické srdeční selhání, kde je zvýšení troponinů známkou zhoršené prognózy a to nezávisle na natriuretických peptidech (které

ovšem ke stratifikaci rizika dále přispívají). Také Venge zmiňuje hlavní těžiště použití vysoce citlivých metod u pacientů s ischemií myokardu, podobně i Giannitsis zdůrazňuje použití u chronického srdečního selhání a kardiomyopatií (Giannitsis, 2009), Januzzi popisuje souvislost hsTnT a strukturálních změn myokardu bez ohledu na diagnózu akutního koronárního syndromu (Januzzi, 2010).

Zvyšování koncentrací hsTnI s věkem je větší především u mužů nad 70 let a žen nad 80 let (Giannoni, 2009), přičemž ve všech věkových dekádách (od věku 10 let) jsou koncentrace hsTnI vyšší u mužů než u žen. V referenční populaci použité pro určení cut-off ale nejsou údaje jednotné, Giannitsis konstatuje vyšší cut-off pro muže a nižší pro ženy, Venge nezjistil rozdíl mezi muži a ženami (Giannitsis, 2009; Venge 2009). Venge navíc navrhuje použití 97,5. percentilu pro horní referenční mez, namísto dosud používaného 99. percentilu.

Jedním z hlavních problémů, citovaným v souvislosti s použitím vysoce senzitivních metod stanovení troponinů, je vysvětlení pojmu poškození myokardu. To je spojeno s řadou etiologických možností, jejichž důsledkem může být ireverzibilní nebo i reverzibilní poškození myocytů. Otázka ischemie myokardu není vyřešena - někteří autoři ji připouštějí jako možnou příčinu elevace troponinů (Saba-

tine, 2009; Giannoni, 2009; Januzzi, 2010; Laufer, 2010), jiní o této možnosti nejsou přesvědčeni (Katus, 2009; Clerico, 2010).

## Závěry

Vysoce senzitivní stanovení troponinu T je příkladem markeru, kde je známá indikace vyšetření, je zvládnutá preanalytická i analytická fáze, ale jde o marker, jehož role v klinice - především pro ovlivnění lékařského rozhodování - bude postupně vyhodnocována. V našem sdělení jsme se pokusili ukázat, že může jít o marker poškození myokardu různé etiologie (nelze vyloučit ani ischemii) a mikronekróz, v oblasti měření na pomezí fyziologických hodnot a mírné nebo počínající patologie. Předkládáme analýzu omezeného počtu pacientů s různou klinickou symptomatologií a věnujeme se více statistickým charakteristikám s vědomím, že do určité míry zanedbáváme klinické charakteristiky konkrétních nemocných. Každopádně je k dispozici citlivá metoda, je známý cut-off, u objektivně rizikových pacientů je častější výskyt pozitivního hsTnT i bez klinické symptomatologie.

Pokud bychom začali používat hsTnT v praxi podle současných guidelines, znamenalo by to zvýšení podílu NSTEMI a pokles podílu nestabilní anginy pectoris. Není dosud jasně stanoven přístup k diagnostice STEMI a NSTEMI, je možné, že se budou používat různé cut-off hodnoty v různých klinických situacích. Velmi pravděpodobně dojde k redefinici akutního koronárního syndromu, zcela jistě se zásadně změní přístup k interpretaci. Kombinace vyšetření s natriuretickými peptidy může identifikovat skupinu pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem a zhoršenou prognózou. U kardiokirurgických pacientů mohou předoperačně zvýšené koncentrace hsTnT představovat vyšší peroperační a pooperační riziko.

Ambulantní populace pacientů buď s klinickou symptomatologií a/nebo prokázaným kardiovaskulárním rizikem má nezanedbatelný podíl zvýšených koncentrací hsTnT při TnI pod cut-off, s častou asociací s vyšším věkem a dalšími rizikovými faktory. Ve studiu asociace mezi hsTnT a dalšími rizikovými faktory (CRP, cystatin C, Lp-PLA2, apolipoproteiny a další) budeme pokračovat.

V souvislosti s používáním hsTnT v rutinní klinické praxi musí být zodpovězena ještě celá řada otázek. Pravděpodobně dojde k rozšíření klinických skupin akutních srdečních příhod. Příkladem může být přechodná ischemie myokardu při arytmií nebo hypertonické krizi. Bude také nutné změnit přístup ke cut-off hodnotám, abychom efektivně využili potenciál vysoce senzitivních metod stanovení troponinů. Autoři tohoto sdělení se ztotožňují s recentně publikovaným názorem Dia-

monda: „Pokud se zdá, že použití vysoce senzitivních troponinů přináší problémy, není to v biomarkeru, ale v nevhodné indikaci a nesprávné interpretaci. Hodnocení troponinů je nutné provádět v klinicky odůvodněných případech a zvýšené koncentrace je nutné hodnotit v klinickém kontextu pacienta. Pouze tento způsob použití vysoce senzitivních stanovení troponinů přinese optimální diagnostiku, stratifikaci rizika a léčbu pacienta.“ (Diamond, 2010, volný překlad).

V každém případě otvírá použití vysoce senzitivních metod stanovení troponinů zcela nové možnosti v kardiologické diagnostice.

Autoři děkují firmě Roche s.r.o., Diagnostics Division, za laskavé poskytnutí souprav stanovení hsTnT, které umožnilo provedení této studie. Děkujeme také prof. MUDr. Miroslavu Englišovi, DrSc., za cenné připomínky k textu a MUDr. Olze Bálkové za pečlivou korekturu rukopisu.

## Literatura:

- 1) Apple, F.S.: A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin. Chem.*, 2009, 55 (7), 1303-1306.
- 2) Clerico, A., Giannoni, A.: Will High-Sensitivity Troponin Immunoassays Lead to more Clarity or Confusion in Clinical Practice? *Clin. Sci. (Lond)*, 2010 May 4. [Epub ahead of print]
- 3) Diamond, G.A., Kaul, S.: How would the Reverend Bayes interpret high-sensitivity troponin? *Circulation*, 2010, 121 (10), 1172-1175.
- 4) Giannitsis, E., Katus, H.A.: Troponins and high-sensitivity troponins as markers of necrosis in CAD and heart failure. *Herz*, 2009, 34(8), 600-606.
- 5) Giannitsis, E., Becker, M., Kurz, K., Hess, G., Zdunek, D., Katus H.A.: 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.
- 6) Giannoni, A., Giovannini, S., Clerico, A.: Measurement of circulating concentrations of cardiac troponin I and T in healthy subjects: a tool for monitoring myocardial tissue renewal? *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2009, 47 (10), 1167-1177.
- 7) Januzzi, J.L. Jr, Bamberg, F., Lee, H., Truong, Q.A., Nichols, J.H., Karakas, M., Mohammed, A.A., Schlett, C.L., Nagurney, J.T., Hoffmann, U., Koenig, W.: High-sensitivity troponin T concentrations in acute chest pain patients evaluated with cardiac computed tomography. *Circulation*, 2010, 121 (10), 1227-1234.
- 8) Katus, H.A., Giannitsis, E., Jaffe, A.S., Thygesen, K.: Higher sensitivity troponin assays: Quo vadis? *Eur. Heart J.*, 2009, 30 (2), 127-128.
- 9) Latini, R., Masson, S.: Biomarkers of myocyte injury in heart failure. *Heart Fail. Clin.*, 2009, 5 (4), 529-536.
- 10) Laufer, E.M., Mingels, A.M., Winkens, M.H., Joosen, I.A., Schellings, M.W., Leiner, T., Wildberger, J.E., Narula, J., van Dieijen-Visser, M.P., Hofstra, L.: The Extent of Coronary Atherosclerosis Is Associated With Increasing Circulating Levels of High Sensitive Cardiac Troponin T. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010, Mar 18. [Epub ahead of print]
- 11) Masson, S., Latini, R., Anand, I.S.: An update on cardiac troponins as circulating biomarkers in heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2010, 7 (1), 15-21.
- 12) Omland, T., de Lemos, J.A., Sabatine, M.S., Christophi, C.A., Rice, M.M., Jablonski, K.A., Tjora, S., Domanski, M.J., Gersh, B.J., Rouleau, J.L., Pfeffer, M.A., Braunwald, E. (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators): A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361 (26), 2538-2547.
- 13) Plebani, M., Zaninotto, M.: Cardiac troponins: what we knew, what we know - where are we now? *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2009, 47 (10), 1165-1166.
- 14) Reichlin, T., Hochholzer, W., Bassetti, S., Steuer, S., Stelzig, C., Hartwiger, S., Biedert, S., Schaub, N., Buerge, C., Potocki, M., Noveanu, M., Breidthardt, T., Twerenbold, R., Winzler, K., Bingisser, R., Mueller, C.: Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361 (9), 858-867.
- 15) Sabatine, M.S., Morrow, D.A., de Lemos, J.A., 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.
- 16) Tate, J.R.: Troponin revisited 2008: assay performance. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2008, 46 (11), 1489-1500.
- 17) Thygesen, K., Alpert, J.S., White, H.D. on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction: Universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 2007, 28, 2525-2538. Thygesen, K., Alpert, J.S., Jaffe, A.S., White, H.D.: Diagnostic application of the universal definition of myocardial infarction in the intensive care unit. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2008, 14 (5), 543-548.
- 18) Venge, P., Johnston, N., Lindahl, B., James, S.: Normal plasma levels of cardiac troponin I measured by the high-sensitivity cardiac troponin I Access prototype assay and the impact on the diagnosis of myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 54 (13), 1165-1172.
- 19) Wu, A.H., Shea, E., Lu, Q.T., Minyard, J., Bui, K., Hsu, J.C., Agee, S.J., Todd, J.: Short- and long-term cardiac troponin I analyte stability in plasma and serum from healthy volunteers by use of an ultrasensitive, single-molecule counting assay. *Clin. Chem.*, 2009, 55 (11), 2057-2059.
- 20) Wu, A.H., Lu, Q.A., Todd, J., Moecks, J., Wians, F.: Short- and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice. *Clin. Chem.*, 2009, 55 (1), 52-58.