

Srdeční troponiny: Rok poté

Prof. MUDr. Miroslav Engliš, DrSc., Katedra klinické biochemie IPVZ Praha

Při příležitosti Annual Meeting of American Association of Clinical Chemistry (AACC) v září 1998 byla - pod patronací americké National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) - ustavena pracovní skupina expertů, která ve formě zásadních doporučení zpracovala současnou filosofii a taktiku vyšetřování a interpretace biochemických ukazatelů poškození myokardu (dále jen kardiomarkerů) u akutních koronárních syndromů (ACS). Doporučení byla zveřejněna ve sjezdových abstraktech (1), na webových stránkách NACB (www.nacb.org), u nás ve stručné verzi v LACz (2). V říjnu 1998 byl elaborát revidován a po zvážení asi jednoho sta připomínek publikován v současně definitivní formě začátkem r. 1999 (3).

Prakticky současně a v částečné spolupráci s některými autory doporučení NACB byla publikována analogická doporučení komise expertů IFCC (4). V tisku je práce Friedeckého a spol. (5), která doporučení NACB a IFCC tlumočí, komentuje a doplňuje.

Od zveřejnění obou doporučení uplynul zhruba jeden rok. Někdy to může být relativně krátká doba, ne však v klinické biochemii, kde každým dnem přibývají nové poznatky a objevy. Nic z toho, co v klinické biochemii kardiomarkerů rok přinesl nezměnilo - podle mého soudu - platnost zásadních tezí obou doporučení, v některých aspektech je však možno doporučení doplnit, upřesnit a v některých aspektech důvodně začít pochybovat o jejich další správnosti.

Indikace stanovení srdečních troponinů

Doporučení NACB a IFCC řeší diagnostiku, stratifikaci rizika a některá kritéria volby léčby u ACS, přičemž velmi podrobně je v těchto souvislostech komentován význam stanovení srdečních troponinů (cTn). Doporučení se - celkem pochopitelně - nezmiňují o významu stanovení cTn u zánětlivých, toxických, degenerativních, traumatických, metabolických a iatrogenních poškození myokardu. V uplynulém roce přibýlo údajů o významu stanovení cTn pro diagnostiku poškození myokardu právě u takových onemocnění a byly popsány nové oblasti, kde stanovení cTn může přispět k poznání průvodné léze myokardu a poskytnout informace pro vhodnější léčbu (6).

Srdeční troponiny u zdravých osob

Srdeční troponiny jsou strukturální proteiny a za fyziologických okolností se do plasmy mohou uvolnit jen při apoptose kardiomyocytu a to v množství, které současnými metodami nedokážeme měřit. Z tohoto aspektu lze říci, že v současné době nejsou troponiny u zdravých osob v plasmě prokazatelné. Nulovou hodnotu však nedokážeme měřit, resp. ji lze měřit s nepříjemnou nepřesností. Nedávné studie (7,8) prokazují, že mez detekce pro cTnT (Roche Diagnostics, cTnT 3. generace), tj. schopnost analytického systému (Elecsys 2010) odlišit analytickou odezvu od přístrojového šumu je 0.01 µg/l. Mez stanovitelnosti (funkční sensitivita), tj. stanovení koncentrace s VK nižším než 20% je 0.03 µg/l. Hodnoty cTnT v rozmezí 0.01-

0.03 µg/l však již mohou být prvním projevem poškození myokardu!

Dva diagnostické rozhodovací limity pro cTn

Doporučení NACB i IFCC shodně trvají na určení dvou diagnostických rozhodovacích limitů (hodnot cut-off, diskriminátorů) pro cTn: nižšího pro diagnostiku menších poškození myokardu (minor myocardial damage, MMD, myocardial injury) a vyššího pro diagnostiku akutního infarktu myokardu (AMI). Je vhodné podotknout, že stanovení jakéhokoliv limitu je samo o sobě v plynulé škále akutních ischemických lézí myokardu stejně tak absurdní, jako pro klinickou praxi nezbytné (9). Výše zmíněné recentní studie o hodnotách cTnT u zdravých osob (7,8) však zpochybňují názor autorů obou doporučení, že nižší diagnostický rozhodovací limit lze definovat jako 97.5 percentil neparametrického rozdělení hodnot zdravých osob. Matematicky je to nepochybně proveditelné, ale stěží obhajitelné a určité nesprávné. Domnívám se (10), že jako nižší diagnostický rozhodovací limit pro MMD je oprávněně možno použít pro cTnT mez stanovitelnosti, tj. hodnotu 0.03 µg/l. Již před zveřejněním obou doporučení používali někteří autoři arbitrárně zvolený limit 0.06 µg/l (11), zcela nedávno byla doporučena hodnota 0.03 µg/l (12), uvažuje se i o hodnotě 0.01 µg/l (13). Vyšší rozhodovací limit pro diagnostiku AMI dnes nechybí pro cTn jakékoliv výrobní proveniencí. Pro cTnT je to 0.1 µg/l. Tato hodnota se jako limit začala používat - jako tzv. „přísnější limit“ - již při práci s analytickými soupravami 1. gene-

race a všeobecně se používá od zavedení analytických souprav 2. a 3. generace. Nejsm si však jist, zda limit byl stanoven tak, jak to požadují doporučení NACB a IFCC, tj. standardizovanou ROC analysou; domnívám se, že byl stanoven arbitrárně a to ve vztahu k třetímu bodu dosud platné definice diagnostiky AMI dle WHO. Velmi pravděpodobně to platí i pro vyšší diagnostické rozhodovací limity cTnI, jak jsou doporučovány producenty jednotlivých souprav.

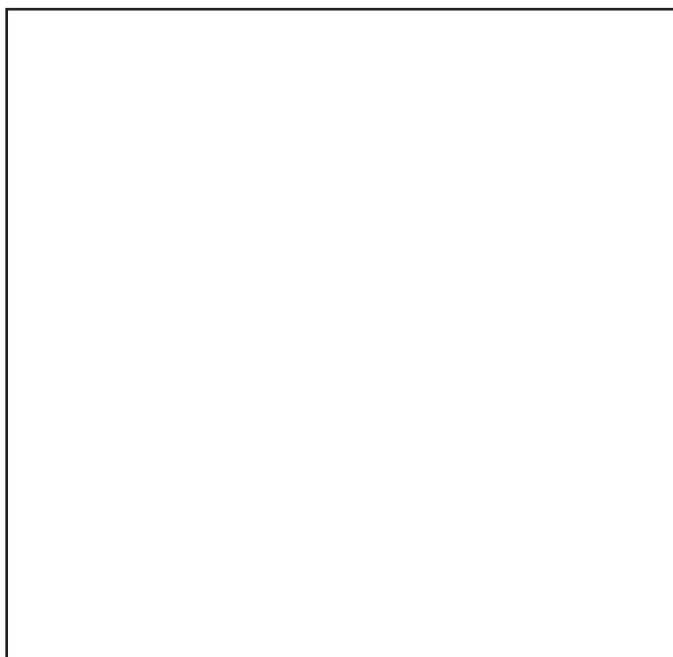
Oba rozhodovací diagnostické limity pro cTn nesmí být absolutizovány, nečiní z vyšetření „definitive test“ (14), který zůstává zbožným přáním řady lékařů. Nemocný s nesporným Q-AMI může mít první změřenou hodnotu cTn nižší než je diagnostický limit pro AMI! Diagnostická senzitivita stanovení cTn pro AMI bude tím spolehlivější, čím homogennější byl referenční soubor nemocných (typ léze, její rozsah, lokalizace, identický interval měření od vzniku klinické symptomatologie ACS) a čím více se parametry AMI nemocného shodují s parametry tohoto referenčního souboru.

Plasma nebo sérum?

Doporučení NACB a IFCC deklarují shodně jako optimální materiál k vyšetření cTn heparinovou plasmu (pozor, ne EDTA plasmu!); přitom hlavním argumentem pro analýzu z plasmy je dodržení nezbytně krátké doby (turnaround- time, TAT), tj. 30 minut od převzetí vzorku krve do sdělení výsledku lékaři.

Tento jednoznačný požadavek však zpochybňují studie W. Gerharda a spol. (15) a údaje Roche Diagnostics (16), které souhlasně prokazují sice nesystematický, ale velmi významný inhibiční účinek heparinu na stanovení cTn (cTnT i cTnI), v některých případech o více než 50%

hodnoty stanovené ze séra. Průměrná snížení byla pro cTnT 15%, pro tři studované cTnI různé výrobní provenience 10%, 19% a 31%! Inhibiční účinek heparinu se projevuje přibližně u 50% všech vzorků, není zá-



Autor: Barbora Homolková (VOŠG)

vislý na koncentraci cTn ve vzorku, na druhu heparinu ani na koncentraci heparinu ve vzorku. Koncem roku 1999 proto Roche Diagnostics oficiálně doporučil jako optimální materiál ke stanovení cTnT sérum (16). Z vlastní praxe (OKB FTN) mohu dokumentovat, že laboratoř může dodržet TAT požadovaný v doporučeních NACB a IFCC, i když stanovuje cTn ze séra (odběrové nádoby Vacuette Greiner 5 ml se separačním gelem a aktivátorem srážení - kat.č. 456071, čas srážení 10 minut po odběru, centrifugace 5 minut při 5000 G, 2 minuty doběhu centrifugy a 16 minut doba analýsy Elecsys 2010). Z medicinského aspektu je krátký TAT nezbytný především při hodnocení medikamentosní trombolysy, kde při neúspěchu léčby je třeba co nejrychleji přistoupit k případné „rescue“ intervenci. U Q-AMI nemůže klinik čekat se začátkem léčby na výsledek stanovení kardiomarkerů, u non-Q-AMI jsou změny v EKG obvykle dostatečným důvo-

dem pro ošetřování nemocného na provozně nákladné koronární jednotce. V USA, kde bylo doporučení NACB předmětem rozsáhlé diskuse (1,3), byl požadavek co nejkratšího TAT uplatňován především u nemoc-

ných s anginosním syndromem bez prokazatelných změn v EKG a u nemocných s bolestí na hrudi neischémického původu, aby bylo možno co nejdříve rozhodnout, zda vyžadují hospitalizaci na koronární jednotce.

Pokud bude stanovení cTn prováděno ze séra, bude analytický TAT- i při maximálním zkrácení doby nezbytných pracovních operací - na hranici doporučených 30 minut. Dodržení celkového TAT, tj. 60 minut, musí být zajištěno samostatným režimem transportu vzorků ke stanovení kardiomarkerů a kodifikaci priority jejich vyšetření při současně uplatňovaných požadavcích na další biochemická vyšetření!

cTn při chronické renální insuficienci

Řadu let je známo, že značné procento nemocných v chronické renální insuficienci (CHRI), dialysovaných nebo nedialysovaných, má zřetelně zvýšené hodnoty cTnT, méně často také cTnI a to bez prokazatelných známek kardiiovaskulárního onemocnění. Nálezy byly nejčastěji přičítány nižší kardiospecifitě cTnT, podmíněné reexpresí fetální izoformy cTnT v kosterním svalstvu při CHRI (17, 18). V uplynulém roce byly zveřejněny jednak výsledky studií, které reexpresi fetální izoformy cTnT v kosterním svalstvu při CHRI neprokazují (19,20), jednak výsledky déledobých retrospektivních studií (21,22), které přesvědčivě prokazují, že troponin-positivní nemocní v CHRI mají významně vyšší kardiiovaskulární morbiditu a mortalitu,

než nemocní troponin-negativní. Domnělá nižší kardiospecifita cTcT tak může být - ve srovnání s cTnI - spíše projevem jeho lepší schopnosti reagovat s formou cTnT uvolňovanou z myokardu při CHRI (uremická kardiomyopatie, poškození myokardu při opakujících se změnách objemů IVT a ECT v průběhu dialyzy?

Stratifikace rizika ACS a první změřená hodnota cTn

Doménou, v níž nejsou cTn zastupitelné je diagnostika MMD a identifikace nemocných s vyšším prognostickým rizikem vývoje ACS. Doporučení NACB a IFCC se o této problematice zmiňují jen okrajově v souvislosti s otázkou konstrukce diagnostických rozhodovacích limitů pro cTn.

V uplynulém roce přibývalo studií, které definují u troponin - pozitivních pacientů s ACS míru krátkodobého (do 24 hod.) i dlouhodobého (i do 5 let) vzniku AMI, náhlé srdeční smrti nebo jiných komplikací. Tito nemocní vyžadují rychlou a cílenou revaskularizační léčbu, která riziko nepříznivého vývoje jejich onemocnění dokáže významně snížit. V této souvislosti se často uvádějí námitky, že koronární angiografie, nebo angioplastické a chirurgické intervenční techniky jsou dostupné jen ve větších zdravotnických centrech. Uplynulý rok přinesl práce, které přesvědčivě prokazují příznivý efekt podávání nízkomolekulárních heparinů (23) a antagonistů glykoproteinu IIb/IIIa (24, 25) právě u troponin-positivních nemocných; diagnostika těchto nemocných a realizace uvedené medikamentosní léčby je dnes možná na každém pracovišti.

Časové schéma odběrů při vyšetřování cTn

V uplynulých létech bylo doporučeno mnoho časových schémat a algoritmů odběrů o nemocných s podezřením na ACS. Všechna jsou svým způsobem určitým kompromisem mezi ideální medicínskou potřebou a ekonomickými a technickými možnostmi pracoviště a všechna mohou být zásadně ovlivněna skutečností, že začátek onemocnění nelze u řady nemocných spolehlivě stanovit.

Dokumenty NACB a IFCC doporučují časový sled odběrů u nemocných s nejednoznačným klinickým obrazem a nálezem v EKG a respektují problém stanovení začátku onemocnění. Obě doporučení se shodují na nutnosti a významu stanovení ihned po přijetí nemocného, liší se však poněkud v doporučení časového in-



Autor: Barbora Homolková (VOŠG)

tervalu pro druhý odběr. Doporučení NACB určuje druhou dobu odběru v intervalu 2-4 hodin po přijetí, doporučení IFCC v intervalu 4 hod. Podle mého soudu je doporučení NACB správnější: u rozsahem malých ischemických nekrotických změn při MMD, nebo při jejich po-

malém vývoji (např. při spontánní reperfuzi a účinném kolaterálním oběhu) může být vzestup hodnoty cTn - vzhledem k jeho relativně krátkému biologickému poločasů - tak přechodný, že se ve čtyřhodinovém intervalu neprokáže. Přitom je nepochybné, že i jediná zvýšená hodnota cTn určuje významně horší prognosu nemocného (12). Právě v takových případech by mělo být stanovení troponinu provedeno v intervalu 2 hodin.

Troponiny v současné klinické praxi

Pokud mohu soudit (informace z kursů v IPVZ), vzrostl u nás v uplynulém roce počet pracovišť, která provádějí stanovení kardiomarkerů ve smyslu doporučení NACB a IFCC (tj. stanovení myoglobinu a cTn). Domnívám se však, že postoj našich kliniků, jejich zájem o používání obou kardiomarkerů se zvýšil neúměrně méně. Stále se často setkáváme s nostalgickým přesvědčením, že stačí „zlatý standard“ devadesátých let, tj. stanovení CK a CK-MB (mass. nebo i cat.), a to bez ohledu na nezpochybnitelnou skutečnost, že tato vyšetření mají dva zásadní nedostatky: nemohou prokazovat MMD a nedovolují stratifikaci prognostického rizika perspektivního vývoje ICHS. Přitom v uplynulém roce zaznělo opakovaně z velmi povolaných úst, že stanovení CK-MB je dnes při dostupnosti myoglobinu a cTn nadbytečné (26,27).

Literatura:

1. Wu, A., Apple, F.S., Gibler, B., Jesse, R., Warshaw, M., Valdes, R.: Standards of laboratory practice. Guidelines for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. Clin. Chem. 44, 6, Suppl., (1998).
2. Engliš, M.: Doporučení zásad vyšetření

a volby markerů akutního infarktu myokardu. *Labor Aktuell Czech*, 4, 13 (1998)

3. Wu, A. H. B., Apple, F. S., Gibler, W.B., Jesse, R. L., Myron, M. M., Valdes, R. Jr.: NACB standards of laboratory practice: Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin. Chem.* 45, 7, 1104 - 1121 (1999)

4. Panthegini, M., Apple, F. S., Christenson, R. H., Dati, F., Mair, J., Wu, A. H.: Use of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin. Chem. Lab. Med.* 37, 6, 687-693 (1999)

5. Friedecký, B., Štern, P., Vávrová, J., Palička, V.: Soudobé biochemické ukazatele srdečního poškození. *Klin. biochem. metab.*, v tisku (2000)

6. Chen, Y. N., Luo, Z. R., Zeng, L. J., Wu, M. Y., Wu, Y. Z., Lin, Z. Y.: Cardiac troponin I: marker for post-burn cardiac injury. *Ann. Clin. Biochem.* 37, 4, 447-451 (2000).

7. Baum, H., Collinson, P., Gurr, E., Katayama, Y., Mueller-Bardorff, M., Nagel, D., Spitzauer, S., Venge, P., Zaninotto, M., Hallermayer, K., Klein, G.: An improved assay for troponin T (3rd generation) was evaluated in nine clinical centres on the Elecsys 2010 and 1010 analysers. *Clin. Chem. Lab. Med.* 37, Suppl. Abstracts vol., IFCC-WorldLab, Firenze 1999, Abstr. H 054, str. S 439 (1999)

8. Baum, H., Collinson, P., Gurr, E., Junge, W., Katayama, Y., Mueller-Bardorff, M., Nagel, D., Spitzauer, S., Venge, P., Zaninotto, M., Hallermayer, K., Klein, G.: Multicenter evaluation of a 3rd generation Troponin T assay. *Roche Diagnostics Publ.*, 2000

9. Gerhardt, W., Ljungdahl, L., Herbert, A.-K.: Troponin-T and CK MB (mass) in ischemic myocardial injury. *The Helsingborg study*, 1992. *Clin. Biochem.*, 26, 231-240, (1993)

10. Engliš, M.: Biomarkery poškození myokardu, IV. sjezd Slovenské společnosti klinické biochemie, Stará Lubovňa, květen 2000

11. Lindahl, B.: The FRISC experience with troponin T: Use as decision tool and comparison with other cardiac markers. *European expert panel meeting: Cardiac Markers*, Sorrento, May, 1998

12. Katus, H. A.: Diagnostic and prognostic markers of cardiovascular disease: can we go any further? *European meeting on biomarkers of organ damage and dysfunction*, Abstr. str. 50, Cambridge, duben 2000

13. Katus, H. A.: osobní sdělení, diskuse: *European meeting on biomarkers of organ damage and dysfunction*. Cambridge, duben 2000

14. Moore, A.: Evidence based medicine - evaluation of biomarkers. *European meeting on biomarkers of organ damage and dysfunction*, Abstr. str. 30, Cambridge, duben 2000

15. Gerhard, W., Nordin, G., Herbert, A.-K., Burzell, B. L., Isaksson, A., Gustavsson, E., Haglund, S., Müller-Bardorff, M., Katus, H. A.: Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phases of myocardial injury. *Clin. Chem.* 46, 6, 817-821 (2000)

16. Roche Diagnostics Marketing News: Cardiac Markers, 10, 1-3 (1999)

17. Bodor, G. S., Porterfield, D., Voss, E. M., Smith, S., Apple, F.S.: Cardiac troponin I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin. Chem.* 41, 12, 1710-1715 (1995)

18. Bodor, G. S., Surnavt, L., Voss, E. M., Smith, S., Porterfield, D., Apple, F.S.: Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clin. Chem.* 43, 3, 476-484

19. Frederics, S., Chesser, A.M.S., Yaqoob, M.M., Papachistou, S., Gaza, D.C., Collinson, P.O., Holt, D.W.: Protein expression of cardiac troponin T in skeletal muscle of the uraemic rat. *European meeting on biomarkers of organ damage and dysfunction*, Abstr. 255, str. 117, Cambridge, duben 2000.

20. Frederics, S., Merton, G.K., Papachistou, S., Bewick, M.K., Chang, R., Carter, N.D., Holt, D.W.: Abnormal expression of cardiac troponin T in skeletal muscle of renal failure patients was not detected using Roche second generation assay. *European meeting on biomarkers of organ damage and dysfunction*, Abstr. 256, str. 118, Cambridge, duben 2000.

21. Binder, L., Luthe, H., Schettler, V., Hanack, U., Lorf, T., Dittig, J., Warnecke, G., Müller, G. A., Oellerich, M.: Cardiac troponin T - a powerful marker to predict early cardiac death in patients with end-stage renal disease. *Clin. Chem. Lab. Med.* 37, Suppl. Abstr. vol., IFCC-WorldLab, 1999, Firenze 1999, str. S 88 (1999).

22. Deegan, P., Lafferty, M.E., Henderson, I.S., McGregor, E.: Prognostic value of cardiac troponin T in haemodialysis patients. *European meeting on biomarkers of organ damage and dysfunction*, Abstr. str. 123, Cambridge, duben 2000.

23. Lindahl, B., Venge, P., Wallentin, L.: Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J. Am. Coll. Cardiol.* 29, 43-48 (1997).

24. Hamm, C.W., Heeschen, C., Goldman, B., Vahanian, A., Adgey, J., Miguel, C.M.: Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to troponin T. *N. Engl. J. Med.* 340, 1623-1629 (1999).

25. Heeschen, C., Hamm, C.W., Goldman, B., Deu, A., Langenbrink, L., White, H.D.: Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet*, 354, 1757-1752 (1999).

26. Collinson, P.O.: The impact of diagnostic markers on clinical management. *European meeting on biomarkers of organ damage and dysfunction*, Abstr. 41, str. 50, Cambridge, duben 2000.

27. Mair, J.: Cardiac cytosolic markers in risk assessment of patients with coronary artery disease or heart failure. *European meeting on biomarkers of organ damage and dysfunction*, Abstr. 42, str. 51, Cambridge, duben 2000.

Autor: Barbora Homolková (VOŠG)