

# Srdeční troponiny 2005

**Srdeční troponiny (dále jen cTn) a natriuretické peptidy (dále jen NP) jsou dnes - zcela nepochybně - nejvíce používané biochemické kardiomarkery. Oba však reflektují často již pokročilé (NP) nebo velmi pokročilé a irreversibilní (cTn) fáze poškození myokardu.**

Nepřekvapuje proto, že se stále více pozornosti věnuje vývoji a používání kardiomarkerů, které by dovolovaly - především u ICHS - poznat a hodnotit časnější stadia postižení koronárních tepen: markerů dvou základních patogenetických procesů aterosklerózy, tj. poruch lipidového metabolismu (Tab. I - A), resp. chronického zánětu (Tab. I - B), markerů instability již vzniklých aterosklerotických lézí (Tab. I - C), markerů ještě reversibilní ischemické léze myokardu (Tab. I - D), alternativních markerů akutní ischemické nekrózy (Tab. I - E), markerů aktuální výkonnosti srdečních komor (Tab. I - F), resp. markerů, které reflektují děje v kladném nebo záporném smyslu ovlivňující důsledek vzniku intrakoronárního trombu, tj. markery aktuálního prokoagulačního (Tab. I - G), resp. fibrinolytického statusu (Tab. I - H).

Před rokem jsme se na stránkách LA pokusili o stručnou a přehlednou charakteristiku převážně většiny oblastí a situací, ve kterých se stanovení cTn v současné klinické praxi uplatňuje. Rok je - i při velmi rychlém vývoji poznatků v medicíně - přece jen krátká doba, než aby v ní došlo k zásadním změnám ve všech tehdy uváděných oblastech. Rok 2005 přinesl v některých oblastech zásadní změny (příprava další redefinice akutního infarktu myokardu (dále jen AIM), komerční dostupnost standardního referenčního materiálu pro vyšetřování cTnI, nové poznatky o příčinách změn cTnT u nemocných ve finální fázi renálního selhání (End Stage Renal Disease, dále jen ESRD), v jiných spíše zdůraznil nevyřešené otázky (pro-

blematika troponin-pozitivního reversibilního poškození kardiomyocytu aj.) nebo upozornil na některé dosud málo zvažované (spoluúčast ischemií indukované apoptózy na výsledné lézi myokardu).

## Příprava další redefinice AIM

Smyslem a cílem historicky první definice AIM (WHO 1979) bylo stanovit kritéria, která by umožnila studium prevalence AIM; zvolená kritéria (klinická symptomatologie, změny EKG a vzestup koncentrace katalytické aktivity enzymů v krvi) byla pro stanovení klinické diagnózy AIM poměrně nedokonalá. Z dnešního pohledu byla např. značným - i když pochopitelným - nedostatkem chybějící standardizace metod vyšetřování koncentrace katalytické aktivity enzymů.

Druhá definice, resp. první redefinice AIM (European Society of Cardiology, dále jen ESC a American College of Cardiology, dále jen ACC, 2000) byla ve významné, ne-li rozhodující míře vyvolána potřebou zobecnit a ve formě metodických doporučení v klinické praxi zakotvit poznatky, které přinesla vysoká klinická senzitivita a absolutní orgánová specifita cTn.

Překvapivě brzy se však ukázalo, že by bylo vhodné tuto redefinici AIM zpřesnit. V oblasti vyšetřování cTn to je jednak potřeba zdokonalení volby rozhodovacích limitů (cut-off) pro AIM, resp. jejich stanovení v některých specifických oblastech (např. u kardiokirurgických operací, při instrumentálních intervenčních zása-

zích na koronárních tepnách, u určitých skupin extrakardiálních onemocnění, např. u nemocných v ESRD), jednak stále zřetelnější potřeba standardizace metod ke stanovení cTn (resp. NP).

Pod společnou patronací ESC, ACC, American Heart Association (dále jen AHA) a WHO byla ustavena v září 2004 pracovní skupina (Global MI Task Force for Revision of the ESC/ACC 2000 Consensus Document), která v březnu 2005 připravila první návrhy další redefinice AIM; ty byly dále projednávány v září 2005 (Thygesen 2005) a jsou připravovány k zveřejnění.

## Mezinárodní certifikovaný referenční materiál pro měření cTnI

Komerční dostupnost mezinárodního certifikovaného referenčního materiálu pro měření cTnI (SRM-NIST 2921) je výsledkem několikaleté aktivity AACC cTnI Standardisation Committee a National Institute of Science and Technology. (V podrobnostech odkazujeme na recentní práci Kratochvíly a Friedeckého, *Fons* 3/2005).

Dostupnost SRM-NIST 2921 významně přispívá k harmonizaci metod ke stanovení cTnI, nemůže řešit jejich standardizaci, která je u cTnT zajištěna monopolní produkcí firmy Roche.

## cTnT u nemocných v ESRD

Problém diskrepantních rozdílů mezi nálezem zvýšených hodnot cTnT u nemoc-

<b>A</b>	<b>Markery tvorby aterotických plátů</b>	
	lipidy	
	lipoproteiny	
	lipoproteinové receptory	
	homocystein	
<b>B</b>	<b>Markery systémového zánětu</b>	
	hCRP	
	amyloid A protein	
<b>C</b>	<b>Markery destabilizace aterotických plátů</b>	
	hCRP	pregnancy assoc. plasma protein (PAPP)
	amyloid A protein	myeloperoxidaza
	nucleový factor K-2	metalloproteinaza-2 (MMP-2)
	tumory nekrotizující factor	matrix metalloproteinaza-9 (MMP-9)
	IL-1, IL-6, IL-10	neopterin
	ICAM	
	VCAM	
	sCD 40 ligand	
<b>D</b>	<b>Markery nenekrotické ischémie</b>	
	ischémii modifikovaný albumin (IMA)	
	GP-BB	
	cholin	
	BNP	
	NT-proBNP	
<b>E</b>	<b>Markery nekrózy myokardu</b>	
	CK	myoglobin
	CK-MB	myosinové lehké řetězce
	izoformy CK	FABP
	cTn	GP-BB
<b>F</b>	<b>Markery funkční výkonnosti myokardu</b>	
	BNP	
	NT-proBNP	
	ANP	
	NT-proANP	
<b>G</b>	<b>Markery hemokoagulační aktivity</b>	
	beta-tromboglobulin	
	fibrinogén	
	antitrombin III.	
	D-diméry	
	ethanolový test	
	fibrinopeptid	
<b>H</b>	<b>Markery fibrinolytické aktivity</b>	
	euglobulinová fibrinolýza	
	inhibitor Aktivátoru Plasminu (PAI)	

Tab 1.: Biochemické markery poškození myokardu

ných s ESRD bez prokazatelných známek akutního poškození myokardu (v některých pracích až 60 %) ve srovnání s podstatně nižšími údaji pro cTnI (5-10 %) je staršího data; v minulých letech bylo průkazně zjištěno, že zvýšené hodnoty obou cTn jsou kardiálního původu a že jediná komerčně dostupná metoda stanovení cTnT (Roche) reaguje jen s adolescentní

izoformou cTnT a ne s fetálními izoformami cTnT, k jejichž reexpresi dochází v kosterním svalstvu u nemocných v ESRD.

Nové poznatky přinášejí práce, které používají k analýze cTnT sérii monoklonálních protilátek proti epitopům cTnT (Diris, van Dieijen-Visser 2004, 2005). V krvi všech dialyzovaných nemocných, které vyšetřovali - a to i u těch, kteří ne-

měli zvýšené hodnoty cTnT - takto prokazují fragmenty cTnT (v rozsahu relativní molekulové hmotnosti 8-25 kDa). Jejich koncentrace v krvi přitom úzce koreluje s délkou dialýzy a po úspěšné transplantaci dochází k poklesu k fyziologickým hodnotám. Zvýšené koncentrace cTnT u značné části nemocných v ESRD jsou zřejmě důsledkem retence imunoreaktivních fragmentů cTnT, které jsou - podobně jako intaktní molekula volného cTnT - hydrofilní a nemají tendenci vázat se na proteinové struktury, jak je tomu u hydrofobního volného cTnI.

Je třeba podotknout, že tyto nálezy zpochybňují starší práce, které neprokazovaly užší korelaci mezi vzestupem cTnT a změnami glomerulární filtrace u nemocných v ESRD.

### cTn při extrémní fyzické zátěži

Opakovaná intenzivní nebo extrémní - především vytrvalostní - zátěž (veslování, běh na lyžích, cyklistika, maraton, triatlon aj.) vyvolává komplex heterogenních funkčních, morfologických a elektrofyziologických změn srdce, které zahrnují mj. zvýšený tepový objem a srdeční výdej, zvýšenou arterio-venózní diferenci  $O_2$ , zvýšenou spotřebu  $O_2$ , změny v metabolismu energetických substrátů, strukturální remodelaci srdce, zvětšení svalové masy levé komory, její rozšíření, resp. zesílení její stěny. Souhrnně jsou takové změny hodnoceny jako benigní adaptace srdce na zátěž a někdy bývají označovány jako „atletické“ srdce; vymezení těchto změn není jednoznačné, v některých, zvláště extrémních situacích se mohou blížit změnám, které nacházíme např. u geneticky podmíněných hypertrofických kardiomyopatií nebo při maladaptaci, kdy srdce trvale pracuje proti zvýšenému odporu (aortální stenóza, neléčená hypertenze).

Vzestup koncentrace cTn v krvi (nejsou udávány významné rozdíly mezi cTnT a cTnI) je uváděn u 8-45 % exponovaných osob; může být prokazatelný již při zakončení zátěže, častěji 3-4 hodiny později, vzestup je obvykle jen hraniční a většinou nepřekročí doporučená diagnostická cut-off jednotlivých metod stanovení cTn a zvýšení nepřetrvává většinou déle než 24 hodin. Podle některých údajů je naznačena korelace mezi výsky-

tem zvýšených hodnot a intenzitou náma-  
hy (jsou častěji nacházeny u závodníků,  
kteří se umístili na předních místech); až  
v 75 % je u osob s nálezem zvýšených  
hodnot cTn popisována echokardiogra-  
ficky prokazatelná hypokinéze stěny levé  
komory srdeční (fyziologický model  
ochromení myokardu?). Při několikaletém  
sledování maratónců nebyly prokázány  
prognosticky nepříznivé důsledky opako-  
vaně zjištěných zvýšení cTn.

Změny cTn při extrémní námaze jsou  
jedním z markantních příkladů, které ne-  
zbytně navozují otázku, zda může dochá-  
zet ke zvýšení koncentrace cTn v krvi při  
reversibilních změnách kardiomyocytu.

### **cTn pozitivní reverzibilní změny kardiomyocytu**

Problém není nový, v odborné literatuře  
se o něm spekuluje několik let; z řady ex-  
perimentálních prací na zvířatech není po-  
chyb, že při prolongované ischemii myo-  
kardu dochází k vzestupu koncentrace  
cTn v krvi, i když následně elektronopti-  
cké vyšetření myokardu vznik nekrotických  
lézí neprokáže.

Naopak, ve studii nemocných s ICHS  
(Krüger a spol. 1998) nedošlo po elektro-  
stimulaci srdeční činnosti (pacing) se  
zkracující se dobou diastoly, v níž dochází  
k perfuzi myokardu, k vzestupu cTn v krvi  
koronárního sinu ani při nepochybném  
vzniku klinických symptomů akutní isch-  
émie myokardu (deprese úseku ST v EKG,  
stenokardie). Podobně Carlson a spol.  
(2002) neprokázali vzestup cTn u nemoc-  
ných s prokázanou ischemií myokardu při  
zátěžové dobutaminové echokardiografii.  
Tato pozorování podporují názor, vyjádře-  
ný jak v redefinici AIM (ESC/ACC 2000),  
tak v analogickém doporučení National  
Academy of Clinical Biochemistry (dále  
jen NACB, 2004), že vzestup koncentrace  
cTn v krvi je u nemocných s klinickými  
příznaky akutní koronární ischemie vždy  
jiz důsledkem ireversibilní nekrózy. Nepří-  
mo tomu nasvědčuje i recentní práce Nor-  
gaarda a spol. (2005), v níž autoři po dobu  
28 měsíců u nemocných s klinickou sym-  
ptomatologií akutních koronárních syndro-  
mů monitorovali změny cTn a EKG: pro-  
gnosticky závažnější byly změny cTn (dů-  
sledek ischemické nekrózy) než změny  
v EKG, které mohou být projevem jen rever-  
sibilního poškození myokardu při ischemii.

Vzestup koncentrace cTn v krvi při po-  
škození myokardu, ke kterému dochází bez  
zjevné ischemie (např. u myokarditid, při  
metabolickém poškození myokardu vlivem  
endogenních katecholaminů nebo sympa-  
tikomimetických léků aj.), nebo kdy je  
spolupůsobení ischemie sporné (např. při  
výše zmíněných změnách cTn při fyzické  
zátěži, při poškození myokardu v průběhu  
sepsy aj.) a není (např. u maratónců, u kte-  
rých byl vzestup cTn pozorován opako-  
vaně během několika let a kteří se dožívají  
vyššího průměrného věku než jejich ne-  
sportující spoluvrstevníci) nebo nemusí  
být (např. u sepsy) spojen s prokazatel-  
nou nekrózou myokardu ani při letálním  
průběhu onemocnění a autoptickým vy-  
šetření.

Vzestup koncentrace cTn v krvi, často  
je krátce (několik hodin) trvajícím, který  
může být projevem reversibilního poško-  
zení nebo zátěže kardiomyocytu je zvažo-  
ván např. u:

- akutního přepětí (strain) kardiomyocy-  
tů při náhlé oběhové zátěži; typickým  
příkladem je embolie arteria pulmonalis,
- toxické alteraci kardiomyocytů při sepsi,
- jako důsledek působení exogenních  
živočišných jedů (hadí uštknutí, bod-  
nutí štírem aj.),
- při přechodné hypovolemii a hypotenzii,
- u těžkých poruch acidobazického me-  
tabolismu,
- při zánětlivých procesech myokardu,
- u multiorgánových poškození, resp.  
selhání,
- při chronickém přepětí (strain) kardio-  
myocytů při srdečním selhání, u neis-  
chemických kardiomyopatií.

Na patogenéze vzestupu cTn se  
v těchto situacích může podílet více pří-  
čin. Nejčastěji se předpokládá přechodná  
léze sarkolemy kardiomyocytu s násled-  
ným únikem volných solubilních cTn  
z cytosolu. Působící noxa může vyvolat  
fragmentaci jak cytosolového cTn, tak  
částečné uvolnění (s případnou fragmen-  
tací) strukturně vázaného cTn při zacho-  
valé funkci myofibril.

Prognosticky nepříznivé jsou rozsah  
i trvání vzestupu cTn u neischemických  
kardiomyopatií, u embolie do plic, u sep-  
se; ne zcela jednoznačné jsou názory  
o prognostické účinnosti změn cTn  
u myokarditid a při multiorgánových se-  
lháních.

### **cTn: nekróza i apoptóza**

Změny koncentrace cTn v krvi při AIM  
nejdou optimálním parametrem odhadu  
rozsahu výsledné ischemické nekrózy, pro-  
tože koncentrace cTn v krvi je významně  
ovlivněna jednak postupným uvolňová-  
ním cTn při relativně pomalé proteolýze  
nekrotických myofibril, jednak vlivem  
spontánní nebo terapeutické reperfuze.  
Dalším faktorem, který ve svých důsled-  
cích použitelnost cTn modifikuje, je ne-  
známý rozsah průvodné apoptózy kardio-  
myocytů vyvolané akutní ischemií: pokud  
není překročena kapacita fagocytózy, neu-  
volní se cTn z apoptotických kardiomyo-  
cytů do oběhu a přispívá tak k podhodno-  
cení rozsahu konečné ztráty srdeční sva-  
loviny.

*Literatura u autorů*

## **THE LANCET**

### **PACIENTI SCHOPNÍ SAMI SI MONI- TOROVAT ANTIKOAGULAČNÍ LÉČ- BU MAJÍ LEPŠÍ ŠANCE NA PŘEŽITÍ**

*Podle meta-analýzy uveřejněné tento  
týden v The Lancet se u pacientů, kteří  
jsou schopni si sami monitorovat léčbu  
warfarinem, o třetinu snižuje míra celko-  
vé úmrtnosti.*

*Carl Heneghan a kolektiv shrnuli  
údaje ze 14 randomizovaných studií self-  
monitoringu. Zjistili, že self-monitoring  
snižuje tromboembolické stavy o 55 %, celkovou úmrtnost o 39 % a masivní krvá-*

*cení o 35 % v porovnání se skupinou pa-  
cientů, kteří self-monitoring neprovádějí.  
Dále zjistili, že pacienti, kteří se sami mě-  
řili a upravovali si dávky, prodělali méně  
tromboembolických poruch než paci-  
enti, kteří se pouze sami měřili. Self-mo-  
nitoring však není vhodný pro všechny  
pacienty a vyžaduje identifikaci a edukaci  
vhodných kandidátů, praví autoři studie.*

*Dr. Carl Heneghan, Department of Pri-  
mary Health Care, University of Oxford,  
Rosemary Rue Building, Headington, Ox-  
ford, OX 3 7LF, UK.*