

High-sensitivity metody stanovení srdečních troponinů 2009: klinický potenciál, současná praxe a přínos, perspektiva

M. Engliš¹, J. Šochman², R. Pudil³, J. Franecková⁴, A. Jabor⁴

¹ Oddělení klinické biochemie Fakultní Thomayerovy nemocnice Praha, přednostka prim. MUDr. Zora Hamrlová

² Klinika kardiologie IKEM Praha, přednostka prof. MUDr. Jan Kautzner, CSc., FESC

³ I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednostka prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., FESC, FACC

⁴ Pracoviště laboratorních metod IKEM Praha, přednostka prof. MUDr. Antonín Jabor, CSc.

Souhrn: Vyšetřování srdečních troponinů (cTn) je dnes metodou volby biomarkerů při diagnostice a stratifikaci rizika u nemocných s poškozením myokardu. Klinická praxe minulých let přesvědčivě prokázala, že v nízkých koncentracích cTn, které dosud používané metody stanovují s nevyhovující přesností, je skryt značný klinický, diagnostický i stratifikační potenciál. Nová generace metod ke stanovení cTn, tzv. high-sensitivity metody, umožňuje stanovit velmi nízké koncentrace cTn již s vyhovující analytickou přesností, a otevírá tak cestu k velmi včasné identifikaci i malých, ale často prognosticky závažných poškození myokardu. Používání high-sensitivity metod stanovení cTn je však při jejich uvádění do praxe spojeno i s určitými problémy: jejich vyšší diagnostická senzitivita pro identifikaci malých poškození myokardu je často spojena s nižší specifičností, při vyšší incidenci zvýšených koncentrací cTn je klinická symptomatologie často méně vyjádřená (overdiagnosis), výsledkem jsou vyšší nároky na dovyšetření nemocných (overcrowding), opakování analýzy a sledování trendu změn cTn. Tyto počáteční potíže nemohou nic změnit na dnes již nesporném, prokázaném přínosu high-sensitivity metod stanovení cTn, který v práci stručně uvádíme.

Klíčová slova: high-sensitivity metody stanovení srdečních troponinů – kritéria hodnocení – prokázaný přínos v klinické praxi – počáteční problémy

High sensitivity cardiac troponin assays 2009: clinical potential, current practice and benefits, the future

Summary: At present, determination of cardiac troponins (cTn) is the biomarker method of choice for diagnostics and risk stratification in patients with a myocardial injury. Past clinical practice had provided sound evidence that low cTn concentrations, measured with unacceptable imprecision by the currently used methods, hold important clinical, diagnostic and stratification potential. The new generation cTn assays, so called high-sensitivity assays, enable determination of very low cTn concentrations with satisfactory analytical precision and open the way to early identification of small but often prognostically important myocardial damage. Introduction of high-sensitivity cTn assays in practice is, however, associated with some difficulties: their superior diagnostic sensitivity to identify small injuries to myocardium is often linked to lower specificity, higher incidence of elevated cTn concentrations is frequently associated with less obvious clinical symptomatology (overdiagnosis), resulting in greater demand for further patient assessment (overcrowding), repeated analyses and trend monitoring of cTn fluctuation. These initial difficulties cannot lessen the by now indisputable, established benefit of high-sensitivity cTn assays that we briefly describe in the present paper.

Key words: high-sensitivity cardiac troponin assays – criteria for evaluation – established benefit for clinical practice – initial difficulties

Úvod

Vyšetřování srdečních troponinů cTnI a cTnT (dále jen cTn) se začalo v klinické praxi uplatňovat začátkem 90. let minulého století. Již velmi brzy bylo zřejmé, že u nemocných klasifikovaných podle tehdy doporučených kritérií [41] jako akutní infarkt myokardu (AIM) má vyšetření cTn vysokou, prakticky 100% diagnostickou senzitivitu, ale nízkou, nevyhovující specifičností: ke zřetelnému vzestupu koncentrace

cTn docházelo i u nemocných s více či méně vyjádřenou klinickou symptomatologií akutní koronární ischemie, ale bez jednoznačných změn v EKG a bez vzestupu CK-MB_(mass), která byla tehdy hodnocena jako „zlatý standard“ laboratorní diagnostiky AIM.

Postupně sílilo přesvědčení, že tato nízká diagnostická specifičnost je ve skutečnosti důsledkem podstatně vyšší citlivosti cTn pro průkaz nekrózy myokardu menšího rozsahu (mikroinfarktu,

menšího poškození myokardu aj.), které stanovení CK-MB_(mass) pro svou nižší citlivost prokázat nemohlo. Výsledkem, na němž se v podstatné míře podílely poznatky získané vyšetřováním cTn, byla mezinárodní redefinice AIM [1,6], která jako akutní koronární syndromy (AKS) definuje akutní infarkt myokardu s přetrvávající elevací segmentu ST v EKG (STE AIM, STE myocardial infarction, **STEMI**) a syndromy akutní koronární ischemie bez přetrvávající ele-

Tab. 1. V ČR tč. komerčně dostupné metody stanovení cTn s mezí detekce nižší než 0,010 µg/l.

Producent soupravy	Analytický systém	Mez detekce (µg/l)	99. percentil refer. souboru (µg/l)	Koncentrace stanovitelná s CV < 10 %
Abbott	Architect	0,009	0,028	0,032
Beckman-Coulter	Access Accu	0,002	0,008	0,008
bioMerieux	Vidas	0,001	0,034	0,040
DiaSorin	Liaison	0,005	0,034	0,090
Mitsubishi	Pathfast	0,008	0,029	0,020
Roche	Elecsys	0,001	0,014	0,013
Siemens	Advia Centaur	0,006	0,040	0,030

vace segmentu ST v EKG, zahrnující nestabilní anginu pectoris (NAP, unstable angina, **UA**) a NSTE akutní infarkt myokardu (NSTE AIM, **NSTEMI**), které se – při stejné patogenezi – liší jen intenzitou a rozsahem postižení (**UA/NSTEMI**). Toto rozdělení má velký význam pro stanovení postupu v akutní fázi onemocnění: u nemocných se STEMI umožňují změny v EKG (elevace segmentu ST, nález čerstvé vzniklé blokády levého Tawarova raménka) bezprostřední rozhodnutí o zahájení rychlé reperfúze; vyšetření cTn nesmí zahájení reperfúze zdržet, má však být vždy provedeno, má význam pro sledování dalšího vývoje onemocnění, pro odhad výsledného rozsahu nekrózy, diagnózu reinfarktu (extenze infarktu) a pro hodnocení prognózy nemocného.

U nemocných bez elevace segmentu ST, tj. u nemocných s UA/NSTEMI, léčených obvykle na jednotkách intenzivní péče, má co nejrychlejší vyšetření cTn mimořádný význam pro diagnostickou diferenciaci rozsahu onemocnění. **Rozsah a trend vzestupu koncentrace cTn**, charakter a dynamika klinické symptomatologie a změn v EKG významně přispívají k zhodnocení rizika bezprostředního ischemického poškození myokardu (úmrtí, AIM, recidivující ischemie) a určení strategie léčby.

Kritéria posuzování změn koncentrace cTn

Koncentrace cTn v krvi zdravých osob je velmi nízká, dnes víme, že se pohybuje v řádu několika ng/l. V klinické

praxi se v takovém případě – analogicky jako u jiných analytů, které se v krvi vyskytují ve velmi nízkých koncentracích a u kterých hodnotíme jen jejich zvýšené hodnoty – stanoví dohodou odpovídajících odborných společností **diagnostický rozhodovací limit** (decision limit, cut-off), tj. koncentrace stanovitelná s potřebnou přesností (resp. s přijatelnou nepřesností), aby bylo v maximální možné míře vyloučeno riziko falešných výsledků.

Po určitých peripetiích [12] byla dohodou evropských a amerických kardiologických a laboratorně-medicínských odborných společností [1,42] jako diagnostická rozhodovací hodnota doporučena koncentrace cTn odpovídající 99. percentilu referenčního souboru zdravých osob, s přípustnou nepřesností vyjádřenou jako variační koeficient nižší nebo rovný 10 % (CV < 10 %). Toto doporučení je stále platné [38] a v praxi se trvale používá.

Analytické požadavky na doporučenou diagnostickou rozhodovací hodnotu byly v době, kdy byla definována, velmi náročné: žádná z tehdy komerčně dostupných metod je nedokázala splnit [31]. Ze strany kardiologické komunity však byly oprávněné, riziko falešných rozhodnutí a jejich důsledků jak pro nemocného (především), tak i pro „cost-effectiveness“ zdravotního systému není zanedbatelné. Ze strany laboratorně-medicínské komunity však bylo rozhodnutí neoprávněně optimistické: vycházelo z předpokladu, že metody s vyhovující analytickou cit-

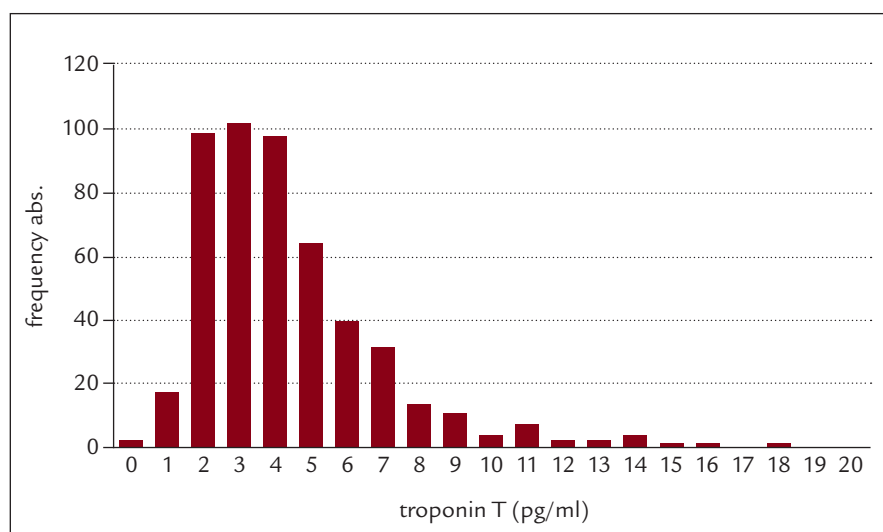
livostí a přesností budou rychle vyvinuty. Ve skutečnosti to trvalo dalších pět let, než byla první taková metoda komerčně dostupná (cTnI Ultra Bayer-Siemens, 2006).

Koncentrace cTn, které jsou nižší, než je definovaná rozhodovací hodnota, jsou pro svou nevyhovující přesnost stanovení diagnosticky nepřijatelné. V praxi byly a jsou takové hodnoty označovány jako podlimitní, hraniční (baseline, low level values, lower end of detectable values aj.) [12]. Teoreticky vzato se na nich může podílet biologická intraindividuelní variabilita cTn a rozsahem malá nebo začínající poškození myokardu. Velmi brzy bylo zřejmé, že u nemocných se suspektní klinickou symptomatologií AKS je současný nález hraničních koncentrací cTn – bez ohledu na nevyhovující přesnost jejich stanovení – téměř vždy známkou rizika ischemického poškození myokardu (AKS, AIM, náhlé srdeční smrti, resp. nutnosti rychlé revascularizace), a to v krátkém (hodiny, dny) nebo delším (týdny, měsíce) časovém horizontu [12]. Tato nepochybná prognostická účinnost hraničních koncentrací cTn byla dokladem, že je v nich značný klinický – diagnostický i terapeutický – potenciál, který lze využít jen přípravou metod ke stanovení cTn s vyšší analytickou senzitivitou a přesností, které jsou dnes obvykle označovány jako high-sensitivity metody (hs-metody). Současný přehled u nás komerčně dostupných hs-metod ke stanovení cTn uvádíme v tab. 1.

Charakteristika některých vlastností hs-metod ve srovnání s dosud používanými metodami stanovení cTn

1. Hs-metody stanovení cTn mají přibližně o řád vyšší analytickou citlivost; jejich mez detekce, tj. nejnižší od nuly statisticky odlišitelná koncentrace, kterou mohou stanovit, se tč. pohybuje v rozmezí 1–9 ng/l (dříve 10 ng/l a více).

2. Většina u nás komerčně dostupných hs-metod (tab. 1) splňuje analytické požadavky na diagnostický roz-



Obr. 1. Distribuce hodnot hs TnT u zdravé populace.

Předběžné referenční hodnoty testu Elecsys® TroponinT hs. 99. percentil odpovídá 13 pg/ml (ng/l) (N = 500). Předběžné údaje výrobce.

hodovací limit, tj. koncentraci cTn odpovídající 99. percentilu referenčního souboru zdravých osob umožňuje stanovit s analytickou nepřesností CV < 10%.

3. Nedostatečná analytická citlivost dosavadních metod neumožňovala stanovení koncentrace cTn u zdravých osob. Ve více než 99% byla u nich zjišťována jen hodnota meze detekce metody, tj. nejnížší koncentrace statisticky odlišitelná od nuly [5,40]. Koncentrace odpovídající hodnotě 99. percentilu byla v takových případech nižší než mez detekce metody. Hs-metody poprvé dovolují stanovit u zdravých osob koncentrace cTn, jejich distribuci a numericky vyjádřit hodnotu 99. percentilu.

4. Hodnoty cTn u souborů zdravých osob (obr. 1) jsou – velmi pravděpodobně – výsledkem fyziologického metabolického obratu cTn v kardiomyocytu [28]. Jakýkoliv vzestup koncentrace nad hodnotu cut-off je výlučným projevem uvolnění cTn pouze z kardiomyocytu. Starší představy o možné syntéze cTn v jiných tkáních nebo orgánech (kosterní sval, ledviny, myosarkom) byly spolehlivě vyloučeny. Hs-metody – stejně jako dosavadní metody stanovení cTn – jsou proto absolutně orgánově, tj. kardiopospecifické.

5. Vzestup koncentrací cTn nad hodnotu cut-off dosud používaných

metod ke stanovení cTn považují mezinárodní doporučení [1,37] v přítomnosti klinické symptomatologie akutní koronární ischemie nebo symptomatologie srdečního onemocnění jiné etiopatogeneze (tab. 2) za důsledek ireverzibilních změn (nekrózy) kardiomyocytu. Předpokládá se, že je tomu tak i u hs-metod.

Nepochybný rozdíl však je v tom, že vyšší analytická citlivost hs-metod umožňuje průkaz menších ireverzibilních poškození myokardu, než tomu bylo dosud, a prokazatelný vzestup cTn v **časnějších** fázích akutních onemocnění (především u AKS), často při jejich ještě **méně vyjádřeném** klinické symptomatologii. Ze stejných důvodů tomu může být i u **chronických** onemocnění myokardu, v praxi nejčastěji u městnavého srdečního selhání [4,14,21,22,32].

Nepochybným důsledkem používání hs-metod ke stanovení cTn v klinické praxi (který shodně zaznamenala pracoviště v Rakousku, Německu a ve Švédsku, na kterých probíhaly pilotní studie hs-metody ke stanovení cTnT firmy Roche [14], **byla vyšší incidence zvýšených koncentrací cTn** a s tím spojené vyšší nároky na dovyšetření těchto nemocných, případně na jejich hospitalizaci („overdiagnosis, overcrowding“) [11,26,32].

Tab. 2. Poškození myokardu, která nejsou vyvolaná aterosklerotickou koronárními tepny.

- Prinzmetalova vazospastická angina
- tachykardie/arytmie
- srdeční remodelace, hypertrofie
- srdeční selhání (akutní, chronické)
- embolie do plic
- perinatální asfyxie
- preeklampsie
- seps, šok
- multiorgánové selhání
- tupá poranění hrudníku
- stresové kardiomyopatie
- myokarditis
- myositis, dermatomyositis
- kardiotoxicita léků
- rhabdomyolysis
- konečná fáze renálního selhání
- iatrogenní poškození
- popáleninové trauma

Jak na uváděných zahraničních pracovištích, tak i na našich pracovištích zazněly názory [13], že se může jednat o „nespecifické“ změny cTn. To je nesprávný, nepřijatelný přístup, protože dnes již není pochyb o tom, že vzestup cTn nad hodnotu cut-off je vždy důsledkem uvolnění cTn z kardiomyocytu. Nechybí ani názory, že by bylo jednodušší s používáním hs-metod vyčkat až do dostatečného zhodnocení jejich přínosu a vydání odpovídajících mezinárodních doporučení, nebo je vůbec do praxe nezavádět. [Poněkud to připomíná situaci z 90. let minulého století, kdy někteří klinici odmítali zavádění cTn a požadovali návrat k vyšetřování CK-MB_(mass)].

Je třeba zdůraznit, že podnětem k vývoji hs-metod byla jejich potřeba, důvodné přesvědčení o klinickém (diagnostickém, prognostickém, terapeutickém) potenciálu, který mohou poskytnout [43]. Jejich vývoj nelze zastavit a představa o déledobé, nebo dokonce trvalé komerční dostupnosti dvou rozdílně citlivých metod je jak pro klinickou praxi, tak i pro producenty metod nepřijatelná.

Zásadním východiskem v současné schizoidní situaci je nepochybně

nitelná skutečnost, že hs-metody si v plném rozsahu podržují vlastnosti, tj. i hodnotící kritéria dosavadních metod, ale podstatně rozšiřují jejich informační účinnost („added value“). Konkrétně: validační srovnávací studie [33] dosavadní metody stanovení **cTnT** (metoda IV. generace Roche) s novou hs-metodou téhož producenta (hs-TnT Roche, metoda V. generace) prokázaly jejich vynikající korelace na všech používaných analytických systémech Roche ($r = 0,9642-0,9914$) se systémovým navýšením stanovovaných koncentrací u hs-metody přibližně o **0,023 µg/l** [$y_{(\text{hs cTnT V. generace})} = (0,928-1,147) x_{(\text{cTnT IV. generace})} + (18,10-24,54 \text{ ng/l})$]. Jinak řečeno: pokud klinik použije u hs-metody cTnT Roche místo pro ni doporučené cut-off hodnoty 0,014 µg/l hodnotu **0,05 µg/l** (tj. hodnotu cut-off metody IV. generace 0,03 µg/l navýšenou o 0,023 µg/l = přibližně 0,05 µg/l), může nadále pracovat za stejných podmínek, jak dosud pracoval s výsledky dosavadní metody IV. generace. Musí si však uvědomit, že přitom **rezignuje** na již diagnosticky použitelné koncentrace cTnT v rozsahu 0,014–0,05 µg/l, které hs-metoda stanovuje s vyhovující přesností a které umožňují velmi citlivou identifikaci malých a nejčasnějších poškození myokardu.

6. Diagnostická nejistota a s ní v praxi spojené nevídané provozně-ekonomické důsledky, které používání hs-metod může přinášet, se projeví často u nemocných, přijímaných s bolestí na hrudi, při nejednoznačných změnách v EKG a nezvýšených (nad hodnotu meze detekce!) koncentracích cTn, v praxi nejčastěji u nemocných s podezřením na UA/NSTEMI.

V takových případech zmíněná pracoviště, na nichž probíhaly pilotní studie cTnT, vyhodnocují aktuální stupeň rizika ischemického poškození myokardu podle klinické symptomatologie, změn v EKG, anamnestických údajů o přítomnosti rizikových faktorů, případně s použitím různých skórovacích systémů [15,18,27]. U nemocných s nízkým stupněm rizika volí

vyčkávací taktiku s tím, že v odstupu 3–6 hod vyšetření cTn opakují a sledují případný vzestup koncentrace cTn, který hs-metody prokážou v těchto situacích **dříve a citlivěji** než metody dosavadní a vice versa: pokud k vzestupu cTn ani při opakovaném vyšetření nedochází, má toto zjištění vysokou negativní prediktivní hodnotu pro kardiovaskulární etiopatogenezi klinické symptomatologie.

Při hodnocení trendu změn koncentrací **cTnT** se někdy používá praxe tzv. pozorovací zóny (0,014–0,050 µg/l) [14]: pokud při druhém vyšetření nepřekročí koncentrace cTn koncentraci 0,05 µg/l (viz výše), nepřikročuje se k urgentní léčbě. Alternativou je používání kritické difference vzestupu koncentrace cTn, obvykle v rozsahu 20–30 % [11,22,23,43].

V případech, kdy situace svědčí pro bezprostřední vysoké riziko vývoje akutní ischemie myokardu (bez ohledu na chybějící vzestup cTn při prvním vyšetření) a/nebo zda koncentrace cTn při druhém vyšetření překročí zvolenou mez „pozorovací“ zóny, resp. kritické difference, přistupuje se k urgentní koronografii a případné reperfuzní léčbě.

7. Problém, který používání hs-metod ke stanovení cTn spíše prohloubilo, je hodnocení vzestupu cTn u zdravých osob po značné (extrémní) svalové zátěži (maraton, triatlon aj.). Při používání dosavadních metod ke stanovení cTn byl krátkodobý a většinou jen mírný vzestup cTn popisován – závisle na typu námahy, použité metodě a zvolené hodnotě cut-off – u 15–78 % exponovaných osob [12]. Při použití hs-metod jsou takové změny cTn prokazatelné prakticky u všech exponovaných osob [28,29]; změny cTn přitom nejsou spojeny s vyšší kardiovaskulární morbiditou exponovaných osob.

Předpokládá se, že nároky na výkon myokardu v podmínkách extrémní svalové námahy by mohly vyvolávat určitou formu „nouzového přizpůsobení“ myokardu (analogii stunningu?) [25,29,35] s přechodným, ale reverzibilním zvýšením permeability sar-

komey kardiomyocytů a následným únikem volných cTn z jejich cytosolu – v experimentu na zvířeti byl při exhaustivní námaze prokázán přechodný pokles obsahu cTn v kardiomyocytech [19] – nebo dokonce i s únikem strukturně vázaného cTn [16].

Poznatky o změnách cTn po extrémní námaze nejsou bez významu pro klinickou praxi: změny koronární perfuze, ke kterým dochází při extrémní svalové námaze, jsou v určité míře analogické se změnami, ke kterým dochází u nemocných s postižením koronárního řečiště po „stress“ testech. Nabízí se otázka, zda změny koronární perfuze a tkáňová hypoxie myokardu u nich přitom nemohou vyvolat podobné přechodné uvolnění cTn z cytosolu jako při extrémní námaze zdravých osob. První studie s použitím hs-metod ke stanovení cTn takovou možnost nepotvrzují, ale ani nevylučují [22,24,34].

Současné poznatky a zkušenosti s používáním hs-metod ke stanovení cTn v klinické praxi Akutní koronární syndromy

- Při diagnosticky nepochybném nálezu změn v EKG nemá vyšetření cTn rozhodující význam pro rozhodnutí o způsobu léčby u STEMI.
- Část nemocných (přibližně 50 %), kteří byli dosud klasifikováni jako nestabilní angina pectoris, bude s použitím hs-metod již hodnocena jako NSTEMI.
- U nemocných s AIM (STEMI i NSTEMI) bude – s použitím hs-metod – incidence zvýšených koncentrací cTn (nad mez detekce, resp. nad hodnotu cut-off) při jejich prvním vyšetření cTn (T0) až 2krát častější než s použitím metod dosavadních, a to tím častěji, čím delší čas uplyne od začátku onemocnění. Vysoká analytická citlivost hs-metod zde v určité míře eliminuje handicap dosavadních metod, tj. opožděný vzestup cTn [14,32]. Pokud při suspektní klinické symptomatologii AIM při prvním, nebo dokonce při opakovaném vyšetření pomocí hs-metod vzestup

cTn chybí, má nález vysokou negativní prediktivní hodnotu pro kardiovaskulární etiopatogenezu klinické symptomatologie [10,23,30,32].

- Značný význam má průkaz zvýšených hodnot cTn po 3–6 měsících po začátku onemocnění (STEMI, NSTEMI) pro hodnocení rizika vývoje srdečního selhání u hemodynamicky stabilizovaných nemocných, zvláště u nemocných ve vyšším věku, s již prokazatelným snížením LV EF a s vyššími hodnotami natriuretických peptidů [3,4,7,8,22,23,30].

Nemocní s klinickou symptomatologií stabilní anginy pectoris

Nález zvýšených koncentrací cTn (nad mez detekce) je u nemocných s klinickou symptomatologií stabilní anginy pectoris spojen s vyšším rizikem vývoje srdečního selhání [10,11,17].

Městnavé srdeční selhání

- vyšší incidence zvýšených koncentrací cTn u nemocných klasifikovaných ve třídách NYHA III. a IV., průkaz zvýšených koncentrací cTn i u nemocných klasifikovaných ve třídách NYHA I. a II. [17,21].
- podstatně vyšší účinnost hs-metod pro identifikaci subpopulace nemocných s nepříznivou prognózou onemocnění než při použití dosavadních metod [23].

Nemocní s akutním nebo chronickým poškozením myokardu na bazi nekoronární etiopatogeneze (např. infekce, embolizace, zánět, toxické poškození, neurohumorální vlivy aj.)

Včasnější a častější identifikace menších, s použitím dosavadních metod dosud neprokazatelných poškození myokardu, zatím s nejistým nebo sporným významem pro stanovení rizika následné kardiovaskulární morbidity, především vývoje srdečního selhání.

Nemocní v konečné fázi renálního selhání

Velmi včasná identifikace tzv. „baseline“ hodnoty (především u cTnT)

pro monitorování změn cTn v průběhu onemocnění, spojených s vzestupem rizika kardiovaskulární morbidity a mortality [20,21].

Klinicky asymptomatické osoby (zvláště starší 70 let, nemocní s diabetem, hypertenzí a jinými onemocněními s častou kardiovaskulární komorbiditou)

Včasná identifikace vyššího rizika kardiovaskulární morbidity a mortality [9–11,36,39,40,45].

Závěr

Hs-metody postupně nahrazují dosavadní generace metod ke stanovení cTn. K poznatkům, které do klinické praxe přinesly dosavadní metody, přinášejí hs-metody poznatky nové (added value).

Díky své vyšší analytické citlivosti a přesnosti umožňují hs-metody včasnější a orgánově specifický průkaz menších, případně počínajících irreverzibilních poškození myokardu (odhlédnuto od změn, které prokazují při extrémní fyzické námaze, tj. mimo oblast klinické praxe). Zvýšených koncentrací cTn proto při používání hs-metod bude více než dosud.

Vyšší diagnostická senzitivita pro poškození myokardu je však nezbytně spojena s nižší diagnostickou specifičností, tj. etiologie a patogeneze vzestupu cTn může být značně rozdílná. Klinická symptomatologie proto může být při již nepochybně zvýšené koncentraci cTn nevýrazná, nejasná, sporná. Změny cTn proto nesmí být nikdy hodnoceny izolovaně, ale vždy jen v souvislosti s ostatními informacemi, které lékař má k dispozici.

Od zavádění stanovení cTn do klinické praxe (asi rok 1995) k vypracování redefinice AIM (2000) uplynulo přibližně 5 let; poznatky o přínosu vyšetřování cTn tehdy de facto ve značné míře přispěly k vytvoření nové nozologické jednotky, tj. NSTEMI.

První hs-metoda stanovení cTn byla komerčně dostupná teprve v roce 2006, studium a hodnocení poznatků,

kteří hs-metody umožňují, si zřejmě vyžádá ještě určitý čas, který ukáže jejich reálný přínos, umožní jejich klinickou validaci a případné zhodnocení formou mezinárodních doporučení. Již nyní však o jejich významném přínosu není pochyb.

Diagnóza je vždy klinická, není laboratorní, biochemická. Biochemická vyšetření, zde konkrétně výsledky stanovení cTn hs-metodami, přispívají k rozhodovacímu procesu, ke stanovení diagnózy a rozhodnutí o volbě léčby. Záleží však nejen na kvalitě analýzy, míře přesnosti a správnosti výsledku, ale i na míře, v jaké lékař informaci, kterou výsledek vyšetření obsahuje, porozumí, jak ji umí použít. Smyslem této práce bylo přiblížit informace, které již nyní hs-metody ke stanovení cTn nesporně přinášejí. Jsme si vědomi, že v řadě situací to ještě není v dostatečné míře možné, ne však na dlouho.

Literatura

1. Alpert J, Thygesen K, Bassand J et al. ESC/ACC Myocardial infarction redefined. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 959–969.
2. Apple FS, Jesse RL, Newby LK et al. NACB/IFCC: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. Clin Chem 2007; 115: e352–e355.
3. Apple FS, Pearce LA, Smith SW et al. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. Clin Chem 2009; 55: 930–937.
4. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard. Clin Chem 2009; 55: 1303–1306.
5. Baum H et al. Roche Diagnostics (2002); G. Klein, osobní sdělení.
6. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). Circulation 2000; 102: 1193–1209.
7. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P et al. Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. Circulation 2007; 116: 1907–1914.

8. Eggers KM, Lagerqvist B, Oldgren J et al. Pathophysiologic mechanisms of persisted cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 156: 588–594.
9. Eggers KM, Lind L, Ahlström H et al. Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects. *Eur Heart J* 2008; 29: 2252–2258.
10. Eggers KM, Jaffe AS, Lind L et al. Value of cardiac troponin I cutoff concentrations below the 99th percentile for clinical decision-making. *Clin Chem* 2009; 55: 85–92.
11. Eggers KM, Lind L, Venge P et al. Will the universal definition of myocardial infarction criteria result in an overdiagnosis of myocardial infarction? *Am J Cardiol* 2009; 103: 588–591.
12. Engliš M, Šochman J. Srdeční troponiny v klinické praxi. *Tac-Tac Agency Publ* 2009; 22–28: 53–54.
13. Engliš M. Vlastní pozorování. 2009.
14. Giannitsis E et al. Roche proCardio Symp (2009), Barcelona, osobní sdělení.
15. Guigliano RP, White JA, Bode C et al. Early versus delayed, provisional epifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2176–2190.
16. Hessel MH, Atsma DE, van der Valk EJ et al. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch* 2008; 455: 979–986.
17. Hildebrandt P et al. Roche proCardio Symp (2009), Barcelona, osobní sdělení.
18. Hillis LD, Lange RA. Optimal management of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2237–2240.
19. Chen Y, Serfass RC, Mackey-Bojack SM et al. Cardiac troponin T alterations in myocardium and serum of rats after stressful prolonged intense exercise. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1749–1755.
20. Jacobs LH, van de Kerkhof J, Mingels AM et al. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponinT and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 283–290.
21. Jarausch J. Roche hs-TnT Pilot Study (2008).
22. Katus HA, Giannitsis E, Jaffe AS et al. Higher sensitivity troponin assays: Quo vadis? *Eur Heart J* 2009; 30: 127–128.
23. Kavsak PA, MacRae AR, Yerna MJ et al. Analytic and clinical utility of a next-generation, highly sensitive cardiac troponin I assay for early detection of myocardial injury. *Clin Chem* 2009; 55: 573–577.
24. Kurz K, Giannitsis E, Zehelein J et al. Highly sensitive cardiac troponin T values remain constant after brief exercise or pharmacologic-induced reversible myocardial ischemia. *Clin Chem* 2008; 54: 1234–1238.
25. Leers MP, Schepers R, Baumgarten R et al. Effects of a long-distance run on cardiac markers in healthy athletes. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 999–1003.
26. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. The clinical dilemma of positive results of high-sensitive troponin assays. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1332.
27. Mehta SR, Granger CB, Boden WE et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2165–2175.
28. Middleton N, George K, Whyte G et al. Cardiac troponin T release is stimulated by endurance exercise in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1813–1814.
29. Mingels A, Jacobs L, Michielsen E et al. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem* 2009; 55: 101–108.
30. Neizel M, Steen H, Korosoglou G et al. Minor troponin T elevation in patients 6 months after acute myocardial infarction: an observational study. *Clin Res Cardiol* 2009; 98: 297–304.
31. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem* 2004; 50: 327–332.
32. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858–867.
33. Roche Diagnostics. Preliminary results of multicenter evaluation of the Elecsys troponin T high sensitive (2008).
34. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA et al. Detection of acute changes in circulating troponin in setting of transient stress test-induced myocardial ischemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J* 2009; 30: 162–169.
35. Saenz AJ, Lee-Lewandrowski E, Wood MJ et al. Measurement of plasma stroke biomarker panel and cardiac troponin T in marathon runners before and after the 2005 Boston marathon. *Am J Clin Pathol* 2006; 126: 185–189.
36. Sundström J, Ingelsson E, Berglund L et al. Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community based cohort study. *Eur Heart J* 2009; 30: 773–781.
37. Tate JR. Troponin revisited 2008: assay performance. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1489–1500.
38. Thygesen K, Alpert JS, White HD et al. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2173–2195.
39. Venge P, Johnston N, Lindahl B et al. Normal plasma levels of cardiac troponin I measured by the high-sensitivity cardiac access prototype assay and the impact on the diagnosis of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1165–1172.
40. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 2006; 114: 275–281.
41. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979; 59: 607–609.
42. Wu AH, Apple FS, Gibler WB et al. National academy of clinical biochemistry standards of laboratory practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999; 45: 1104–1121.
43. Wu AH, Jaffe AS. The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing. *Am Heart J* 2008; 155: 208–214.
44. Wu AH, Lu QA, Todd J et al. Short-and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice. *Clin Chem* 2009; 55: 52–58.
45. Zethelius B et al. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year old men: a community-based cohort study. *Circulation* 2006; 113: 1071–1078.

prof. MUDr. Miroslav Engliš, DrSc.
www.ftn.cz
e-mail: englis@ftn.cz

Doručeno do redakce: 15. 10. 2009