

## Doporučení ČSKB: Používání kardiálních troponinů při podezření na akutní koronární syndrom

**ČSKB: Friedecký B., Jabor A., Kratochvíla J., Rajdl D., Kettner J., Franeková J.**  
**Akutní kardiologie ČKS: Janota T., Pudil R., Hnátek T., Rokyta R.**

Kardiální troponiny jsou již standardní součástí diagnostiky akutního infarktu myokardu (AIM). Zavádění nových generací analytických souprav, takzvaných hypersenzitivních troponinů (hs cTn), do klinické praxe umožňuje časnější diagnózu AIM a jeho spolehlivější a dřívější vyloučení. Se zvýšenou analytickou citlivostí a precizností se však objevily i dříve neznámé aspekty interpretace kardiálních troponinů: měřitelné hodnoty u většiny zdravé populace a z toho plynoucí přesnější určení rozhodovací meze pro AIM (99. percentil), rozdíly mezi podskupinami (např. mezi muži a ženami) nebo racionálnější přístup k velikosti změn koncentrace hs cTn po AIM. Toto doporučení si klade za cíl poskytnout základní rámec pro klinické použití hs cTn při diagnostice AIM.

Doporučení platí pro dospělou populaci ve věku 18 let a více. Hodnoty 99. percentilu pro dětskou populaci nejsou zatím stanoveny.

### 1. Základní pravidla

- Rozhodovací mezí pro diagnózu AIM je hodnota 99. percentilu referenční populace.
- Je nutné používat rozhodovací meze uváděné v dokumentaci výrobců, respektive na stránkách [www.ifcc.org](http://www.ifcc.org) (v sekci Scientific division - SD documents).
- Hodnoty nad 99. percentilem vyžadují podrobnou diferenciální diagnostiku vzhledem k řadě příčin, které mohou vést ke zvýšení koncentrace troponinů.
- Při podezření na AIM je vhodné stanovení koncentrace cTn při přijetí a další vyšetření podle klinické situace. Jednotkou, ve které se vydávají výsledky měření kardiálních troponinů cTnI/cTnT, je ng/l. Výsledky měření se uvádějí v celých číslech.
- Požaduje se preciznost měření vyjádřená variačním koeficientem  $CV \leq 10\%$  v celém měřicím rozsahu stanovení cTnI / cTnT.
- Při preciznosti  $CV > 10\%$  a  $CV \leq 20\%$  lze výsledky měření podmíněně klinicky použít, při preciznosti  $CV > 20\%$  je klinické využití výsledků nemožné.
- Zvýšení koncentrace troponinů má nejen diagnostický, ale i prognostický charakter. [1-3].

Základní poznatky o analytických a klinických aspektech použití hs kardiálních troponinů byly stručně shrnuty v edukačním textu IFCC [4].

### 2. Základní charakteristika kardiálních troponinů

Troponiny C, I a T jsou součástí kontraktálního aparátu přičně pružovaného svalu (srdce a kosterní svalstvo). V kardiomyocytech produkované troponiny I a T (cTnI a cTnT) jsou natolik odlišné od troponinů kosterního svalu, že je můžeme považovat za orgánově specifické (jejich původem je jen srdeční sval, ačkoliv u hs cTnT je stále popisována exprese tohoto troponinu i v kosterních svaích u pacientů se svalovými dystrofiemi a myositidami [5]. Asi 5 - 8 % cTnI a cTnT je volných v cytoplazmě kardiomyocytu, zbytek je pevně vázán ve svalových vláknech myokardu. Uvolnění kardiálních troponinů probíhá vícero mechanismy (např. nekróza, apoptóza či fyziologická obnova kardiomyocytů) [6]. Příčinou zvýšení cTnI a cTnT je celá řada stavů – kromě ischemické nekrózy u akutního infarktu myokardu troponiny stoupají např. i u srdečního selhání, chronické renální insuficience, plicní embolie, multiorganového selhání, myokarditidy, kontuze myokardu či po podání kardiotoxických léků (podrobnosti v Tabulce 6). Vstup troponinů je v krvi měřitelný pomocí souprav hs již 15 minut po poškození srdečního svalu [7]. Biologický poločas cTnI a cTnT je kolem 2 hodin (odpovídá poločas volné frakce), dynamika pozorovaná po akutním infarktu myokardu (4 až 10 dní) je spíše způsobena postupnou degradací a uvolňováním z postižených myofibril [8].

### 3. Preanalytické vlivy

Mírná hemolýza (do 0,6 g Hb/l) významně neovlivňuje naměřené hodnoty kardiálních troponinů [9]. Významná viditelná hemolýza ( $> 2$  g/l) může významně ovlivnit ( $> 20\%$ ) naměřenou hodnotu cTn: snižuje cTnT a může zvýšit cTnI [10]. Vliv hemolýzy by proto měl být brán v potaz při interpretaci výsledků a každá klinická laboratoř by měla mít algoritmus zacházení s hemolytickými vzorky.

Kardiální troponiny cTnT i cTnI jsou stabilní v necentrifugované plné krvi bez hemolýzy po dobu minimálně 24 hodin [11,12]. Koncentraci cTn v krvi ovlivňuje také věk (s věkem stoupá), pohlaví (muži mají vyšší hodnoty) a komorbiditu (vyšší koncentrace např. u pacientů se sníženou glomerulární filtrací nebo s diabetem mellitem). Krátkodobá ( $< 6$  h) intraindividuální variabilita kardiál-

ních troponinů není ve srovnání se souborem zdravých lidí [13], významně zvýšena ani u pacientů s diabetem mellitem [14] ani u hemodialyzovaných [15].

#### 4. Analytické charakteristiky a vliv na diagnostiku

Vývoj analytických metod směřuje k neustálému zvyšování analytické citlivosti a preciznosti metod měření. Metody hs cTn mají asi 10x vyšší analytickou citlivost než metody standardní (současné, „contemporary“). Vyznačují se nízkými hodnotami meze detekce (LoD) pohybujícími se v intervalu 0,1 až 3 ng/l. Jsou schopné poskytnout kvantitativní výsledek o preciznosti CV < 20 % u 50 až 100 % vzorků referenční populace. Požadovaná preciznost měření koncentrace odpovídající hodnotě 99. percentilu je CV < 10 %. Využití souprav pro stanovení hs cTn umožňuje kvantifikaci výsledků měření cTn v téměř celém rozsahu referenčního intervalu, a tím i požadovanou specifikaci dle věku a pohlaví.

##### 4.1. Rozhodovací meze

Použití 99. percentilů měření kardiálních troponinů v referenční populaci jako rozhodovacích mezí pro diagnózu AIM je v současnosti obecně přijímaným konsenzem. Byly stanoveny experimentálně řadou autorů. Mezi výsledky jednotlivých experimentů není ideální souhlas. Příčinou je různost výběru referenční populace, zejména pak různost počtu jedinců, různost složení podle věku a pohlaví a různě přísná kritéria pro posouzení stavu zdravých jedinců. Velkou roli zde hraje i neexistence standardizace metod měření. Zdrojem dalších nesrovnatelností bude i zvyšující se a různá citlivost u nově vyvíjených metod/souprav/analytických měřicích systémů pro stanovení cTn.

Bylo publikováno několik přehledů hodnot 99. percentilů cTnI/cTnT [16,17]. V tabulce 1 jsou ukázána některá data ze základní studie Apple a spol [15]. Při ní byly vzorky probandů referenčních populací (n = 250 až 275) rozeslány do laboratoří výrobců a tam měřeny.

Aktualizovaný přehled hodnot 99. percentilů, mezi detekce, preciznosti měření a složení reagenčních protilátek u 33 různých výrobců včetně pěti metod hs cTn uvádí práce P. Jarolima [18]. Preciznost hs metod je uvedena v intervalu CV = 4 % až 10 %. Rozsah hodnot LoD troponinů pak v intervalu 0,1 až 5 ng/l. Portál IFCC poskytuje hodnoty LoD, 99. percentilů, CV, složení referenční populace a protilátky u jednotlivých metod na webové adrese [19]. Tyto hodnoty jsou čas od času aktualizované, takže se doporučuje jejich periodické sledování.

Zcela recentně byla zveřejněna velká přehledná studie, shrnující klíčová data 80 dílčích studií, provedených různými metodami, autory a přístroji s použitím metod a přístrojů, které jsou aktuálně na trhu a v rutinním laboratorním použití [20]. Výběr dat z této práce je uvedený v tabulce 3.

##### 4.2. Aplikace hodnot 99. percentilu v rutinní klinické laboratoři

Doporučuje se používat hodnoty 99. percentilu (dále 99p) uvedené v dokumentaci výrobce metody. Je třeba respektovat odlišné hodnoty pro muže a ženy, pokud jsou uvedeny. Doporučuje se nepoužívat jiných hodnot (například obsoletních údajů založených na dřívějších definicích infarktu myokardu), které jsou vedle hodnot 99p občas uváděny v dokumentaci výrobce také. Doporučuje se (a v akreditačních procesech se požaduje) validovat hodnoty 99p měřením vzorků 20 pacientů bez známky srdečního poškození. V případě hodnot 99p, specifikovaných podle pohlaví, se požaduje použít k měření 2 x 20 takových vzorků.

Tabulka 1. Přehled dat 99. percentilů

Kategorie metod stanovení cTn	Interval 99. perc. (ng/l)	Interval měřitelných výsledků (%)	Muži vs. ženy
hs – metody (n = 5)	14 – 50	65 - 100	muži mají systematicky vyšší hodnoty
„Standardní“ metody (n = 9)	15 – 420	1 - 25	není rozdíl mezi muži a ženami
POCT (n = 5)	10 – 30	1 - 28	není rozdíl mezi muži a ženami

Hodnoty 99. percentilů vykazují u různých systémů velké rozdíly, množství kvantifikovatelných výsledků měření je rovněž extrémně závislé na systému/metodě měření, rozdíly dané pohlavím jsou významné až u vysoce citlivých (hs) metod.

Tabulka 2. Přehled dat 99. percentilů pro hs-metody, uváděných v pracích různých autorských kolektivů [17]

Výrobce / analyt	99. percentil (ng/l)	LoD (ng/l)
Roche / cTnT	12 - 16	1 – 5
ARCHITECT / cTnI	14 - 26	1 – 1,9
Beckman Access / cTnI	9 – 32	2 – 3
Singulex / cTnI	10 - 40	0,09
Siemens Vista / cTnI	9 – 58	0,5 – 0,8

Veliké diference hodnot 99. percentilů u stejných metod lze patrně vysvětlit různým složením zvolených referenčních populací.

**Tabulka 3.** Intervaly klíčových hodnot měření a interpretace kardiálních troponinů v 80 uveřejněných studiích [20]

Parametr	Hodnoty
LoD (ng/l)	0,09 až 100
Hodnoty nad LoD (%)	1 až 100
Počet prací se signifikantními rozdíly mezi muži a ženami (%)	43
RCV krátkodobé - vzestup (%)	7 až 85
RCV krátkodobé - pokles (%)	-6 až -43
RCV dlouhodobé - vzestup (%)	14 až 315
RCV dlouhodobé - pokles (%)	-11 až -58

Diference mezi daty jsou extrémní a metody hs cTn by měly přispět k jejich podstatnému zmírnění.

Hodnoty cTnI a cTnT u mužů jsou významně vyšší než u žen [21]. Hodnoty cTnI/cTnT rostou s věkem. Tento poznatek platí samozřejmě i pro hodnoty 99p, a proto tato skutečnost výrazně ovlivňuje klinickou interpretaci výsledků měření, zejména pak počty výsledků nad hodnotou 99p. Metody typu hs jsou schopny díky své vyšší analytické citlivosti mnohem lépe zachytit závislost výsledků cTnI/cTnT na věku a pohlaví než metody standardní.

S vlivem faktorů pohlaví a věku, projevujících se při použití hs cTn metod, souvisí problémy s vyššími počty pacientů s hodnotami nad 99p i u pacientů bez akutního koronárního syndromu. Tento problém je nezbytné řešit tvorbou validních referenčních intervalů a rozhodovacích mezí důsledně zohledňujících věk a pohlaví probandů. Je také nutné brát v úvahu, že pacienti s hodnotami cTnT nad 99p a bez manifestace akutního koronárního syndromu vykázali retrospektivně (po 6 letech) signifikantně vyšší srdeční mortalitu, než pacienti s hodnotou pod 99p. Proto by rezignace na hs cTn metody byla neperspektivní, protože by to znamenalo rezignovat na jejich schopnost stratifikace rizika akutního poškození myokardu [22]. Studie cTnT u skupin pacientů (DHS, ARIC a CHS) vedly k různým hodnotám 99p (18 až 36 ng/l) v kauzální závislosti na věku a pohlaví probandů [23]. Podobný experiment pro stanovení hs-cTnI (Abbott Architect), provedený v Německu (Gutenberg Study - GHS), poskytl podobné výsledky a potvrdil i pro cTnI nutnost stanovení referenčních intervalů pro věkové skupiny a pohlaví [24].

**Tabulka 4.** 99. percentil v závislosti na věku a pohlaví. Studie Gutenberg 2014 [24]

Věk (rozmezí)	35 až 44 let	45 až 54 let	55 až 64 let	65 až 74 let
99. percentil muži (ng/l)	20	20	37	47
99. percentil ženy (ng/l)	8	8	19	37

#### 4.3. Složení referenční populace ke stanovení 99. percentilů u metod hs cTnI/cTnT

- Minimální počet jedinců pro měření je 300 mužů a 300 žen.
- Pokrytí co nejširšího věkového intervalu.
- Výběr účastníků podle dotazníku, zahrnujícího proměnlivé faktory zdraví, seznam vyšetřovaných analytů a seznam testů k posouzení stavu srdeční funkce [17, 25, 26].

#### 4.4. Stav současných doporučení a guidelines

Byl recentně vyhodnocen v práci Aakre a spol. [27]. Práce sumarizuje obsah 9 doporučení a guidelines a shrnuje parametry, které v nich přes jejich klíčovou důležitost chybí. Jde zejména o doporučení:

- ACCF 2013 (USA) (<http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1695825>)
- ESC 2011 (Evropa) (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/Guidelines-List.aspx>)
- NICE 2010/2014 (UK) (<http://www.nice.org.uk/guidance/CG95>)
- NHFA National Heart Foundation of Australia 2006/2011 (<http://www.heartfoundation.org.au/Pages/default.aspx>) a další. Některá jsou dostupná i na výše uvedené webové adrese NICE.

V tabulce 5. uvádíme stručný popis faktorů nezbytných pro plnohodnotná doporučení a jejich skutečný stav.

#### 4.5. Změny v rutinních laboratořích při diagnóze akutního koronárního syndromu

Vyšetření CK, CK-MB, CK-MB mass a myoglobinu v procesu diagnostiky AIM již nejsou v současnosti doporučena. Vyšetření CK-MB mass a myoglobinu mohou být pomůckou ve specifických situacích, např. v diagnostice časného re-infarktu, při nejasné době vzniku AIM apod.

K hodnocení výsledků měření troponinů se používá jako interpretačních kritérií výhradně hodnot 99. percentilů a rozdílů (relativních a/nebo absolutních) hodnot koncentrací troponinů naměřených u pacienta ve dvou nebo více časových intervalech. Pro konvenční metody vyšetření cTn je nejkratší prakticky přínosný interval 3 - 6 hodin, pro vysoce citlivé metody (viz dále) může být interval i kratší. Všude tam, kde je to dostupné, se respektují hodnoty 99. percentilů s ohledem na pohlaví a věk pacientů. Každá zvýšená hodnota cTn je posuzována v klinickém kontextu a definitivní rozhodnutí, zda jde o akutní koronární syndrom (tj. AIM I. typu) nebo o sekundární poškození myokardu při jiné primární příčině, je výhradně klinickým závěrem.

Pokud výsledek měření přesahuje hodnotu 99. percentilu bez toho, aby bylo možné uzavřít diagnózu pacienta jako akutní koronární syndrom, může to představovat stav zvýšeného rizika kardiálního poškození v blízké budoucnosti. Zavádění nových vysoce citlivých analytických souprav pro stanovení srdečních troponi-

**Tabulka 5.** Popis faktorů nezbytných pro plnohodnotná doporučení a jejich skutečný stav

Referenční populace	Věk, pohlaví referenční populace, stav onemocnění diabetem mellitem.
Klinická hodnocení	ROC, apriorní a aposteriorní pravděpodobnost výsledků měření.
Preanalytika	Chybí velká většina preanalytických dat: odběr, transport, stabilita, skladování, centrifugace, příprava pacienta, typy vzorků v denních rytmech.
Metodika	Chybí standardizace, metrologická návaznost na referenci, údaje o heterogenitě analytu.
Interference	Prakticky úplná absence dat
Kontrola kvality	Velmi neúplná data. Akutní je dostupnost či nedostupnost kontrolních materiálů pro externí hodnocení kvality u metod hs-cTnI/hs-cTnT zejména v oblasti nízkých koncentrací cTn.
Biologické variability	Zatím velmi málo dat a navíc s rozporuplnými hodnotami.

nů, takzvaných hypersenzitivních troponinů (hs cTn), do klinické praxe umožňuje časnější diagnózu AIM a jeho spolehlivější a časnější vyloučení.

#### 4.6. Metody POCT a stanovení troponinů

Systémy POCT by měly být použity především tam, kde by jinak nebylo možné dosahovat požadované doby odezvy v laboratoři.

Požadovaná preciznost měření koncentrací blízkých 99. percentilu je totožná s laboratorními systémy: tedy  $CV \leq 10\%$  je optimální hodnota,  $CV \leq 20\%$  je klinicky ještě akceptovatelná hodnota.

POCT systémy používají k měření vzorků ve velké většině případů alternativně plnou krev nebo plazmu. Různé systémy používají buď EDTA plazmu nebo Li heparinovou plazmu nebo i oba typy alternativně (uváděno v dokumentacích výrobců).

Vysoké hodnoty hemoglobinu (hemolýza), HAMA, lipidů, bilirubinu a zvýšené hodnoty hematokritu interferují při stanovení (interferující hodnoty jsou různé podle typu systému a je nutné se řídit daty v dokumentaci).

Aktuální přehled vlastností devíti systémů je uveden v práci Amundsenové a Appla [28]. V současnosti stanovují dva POCT systémy cTnT (Roche Cobas a Radiometer AQT 90 Flex), ostatní systémy měří cTnI. POCT systém Radiometer může měřit alternativně oba analyty. Vývoj jde ale rychle dopředu.

Hodnoty 99p se v současnosti pohybovaly (podle systémů) v rozmezí 17 až 100 ng/l, preciznost měření koncentrací odpovídajících 99p byly v intervalu  $CV = 5$  až  $12\%$ .

#### 4.7. Stav preciznosti měření hs cTnT a hs cTnI

Evropská multicentrická studie kitu hs-cTnI Abbott Architect 2014 [29] ukázala preciznost  $CV < 10\%$  v celém koncentračním rozsahu a ve všech testujících laboratořích. Nejnižší stanovitelná koncentrace s precizností  $CV = 10\%$  byla 5,7 ng/l. Hodnota 99p pro muže byla 27 ng/l, pro ženy 11 ng/l. Určitým problémem byly systematické diference mezi vzorky séra a EDTA plazmy (-5,7 %) a séra a Li heparinové plazmy (+17,4 %).

Na konferenci EFLM (Evropská federace laboratorní medicíny) v listopadu 2014 prezentoval pracovník UK NEQAS [30] výsledky preciznosti měření hs cTnI (Abbott

Architect) a hs cTnT (Roche) u čtyř vzorků s koncentrací pod 20 ng/l. Výsledky Abbott hs cTnI vykázaly hodnoty  $CV = 7,7 - 14\%$ , výsledky Roche hs cTnT ukázaly hodnoty  $CV = 6$  až  $8,6\%$ . Počet laboratoří používajících hs cTnT Roche byl o řád vyšší.

## 5. Současný stav používání vysoce citlivých metod stanovení troponinů v ČR

### 5.1. Dostupné metody

V současné době (v roce 2014) jsou v České republice rutinně dostupné testovací soupravy

- Abbott Architect hs-cTnI
- Beckman Coulter Access hs-cTnI
- Roche hs-cTnT

Jsme si ale vědomi, že tento seznam je neúplný a bude se brzy a rychle rozšiřovat. V ČR je zatím dominující souprava Roche hs-cTnT, kterou používalo v roce 2014 42 % účastníků externího hodnocení kvality. Zatím spíše zřídka se používají soupravy Abbott Architect STAT hs-cTnI (dva účastníci externího hodnocení kvality v roce 2014). U ostatních metod typu hs nebylo zatím rutinní používání zaznamenáno. Je však zapotřebí počítat s velmi rychlými změnami. Tyto změny budou jednoznačně směřovat k dramatickému nárůstu počtu hs metod a testovacích souprav řady výrobců. Metody nepatřící do kategorie hs nejsou výrobci nadále vyvíjeny a je otázkou času, kdy se přestanou v rutinních laboratořích používat.

### 5.2. Stav externího hodnocení kvality (EHK)

Klinické laboratoře mají povinnost účastnit se dvou cyklů EHK ročně a analyzovat při nich ročně čtyři vzorky. Kritériem pro hodnocení výsledků je to, že odchylka výsledku měření účastníka od vztažné hodnoty nesmí přesáhnout maximální přijatelnou chybu označovanou  $D_{\max}$ . V současné době je kritérium nastaveno na  $D_{\max} = 30\%$ , dlouhodobým cílem je hodnota  $D_{\max} = 20\%$ . Pravidelnou součástí cyklů EHK jsou edukační komentáře hodnotící četnost a výsledky jednotlivých metod. Pravidelnou součástí programu je hodnocení úrovně udávaných 99. percentilů. V roce 2014 používalo 42 % účastníků testovací soupravy typu hs (převážně Roche hs-cTnT).



## 6. Klinická aplikace stanovení troponinů vysoce citlivými metodami (hs)

### 6.1. Obecně

Význam troponinů je diagnostický pro AIM, diferenciálně diagnostický a prognostický pro velkou množinu kardiálních a nekardiálních příčin zvýšení koncentrace troponinů jako důsledku poškození myokardu.

U akutního infarktu myokardu s elevací ST-úseku na EKG nemá troponin diagnostický, ale prognostický význam.

### 6.2. Univerzální definice infarktu myokardu

Troponiny jsou preferovaným biomarkerem pro diagnostiku infarktu myokardu [31]. Jednotlivé typy infarktu myokardu a využití troponinů při jejich diagnostice určuje třetí univerzální definice infarktu myokardu.

### 6.3. Diagnostika akutního infarktu myokardu (průkaz nekrózy myokardu)

Současná doporučení Evropské kardiologické společnosti jednoznačně preferují pro průkaz nekrózy u nemocných s akutními koronárními syndromy stanovení troponinů [31]. Obecně platí, že první odběr pro stanovení troponinů se provádí v době prvního kontaktu a je doporučeno opakování za 3–6 hodin. V případě negativního nálezu je přínosný další odběr znovu za 3 až 6 hodin. V případě hodnocení tzv. delta (viz dále), může být přínosná i kontrola za 1 až 2 hodiny. Za diagnostický se pokládá vzestup a zřetelný pokles nebo zřetelný pokles již zvýšených troponinů, který odlišuje nemocné s AIM od chronické elevace cTn způsobené

řadou jiných onemocnění (viz tabulka 6) [32]. Příčiny zvýšení kardiálních troponinů nesouvisejících s akutním koronárním syndromem dle citací [17, 33].

### 6.4. Aplikace 99. percentilu

Koncentrace odpovídající 99. percentilu „zdravých“ osob představuje jedinou arbitrárně určenou hodnotu pro rozhodování, je-li k dispozici jedno měření troponinu. Neexistuje žádná jednotlivá hodnota cut-off definující diagnózu infarktu myokardu, neexistuje žádná šedá zóna s nejistou diagnózou infarktu myokardu.

Při interpretaci jednotlivého měření je nutné vzít v úvahu, že

- hodnoty nad 99. percentilem vyžadují diferenciální diagnostiku vzhledem k řadě příčin zvýšení (tabulka 6)
- tato diferenciální diagnostika vyžaduje (především u akutních situací s bolestí na hrudi) uplatnění principu „Delta“ (viz dále)
- hodnoty nepřesahující 99. percentil sice odpovídají populaci, na které byl 99. percentil odvozen, ale nevylučují riziko; s ohledem na klinický stav je možné buď aplikovat princip „delta“ nebo růst koncentrací pod 99. percentilem hodnotit jako rizikovou situaci.

### 6.5. Aplikace principu „Delta“

K diagnosticky využitelné elevaci hs-cTn dochází již za 1 hodinu od vzniku nekrózy [34]. Hodnocení velikosti změny hs-cTn v prvních hodinách suspektního AKS pro vyloučení (eventuálně potvrzení) AIM je označováno jako princip „delta“. Interval opakovaného vyšetření je podle doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2011 tři hodiny [35].

Tabulka 6. Přehled příčin vzestupu hladiny srdečních troponinů [32].

Primárně ischemické poškození myokardu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ruptura plátu</li> <li>• intrakoronární trombus</li> </ul>
Ischemické poškození myokardu v důsledku nerovnováhy mezi zásobením a potřebami myokardu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tachy/brady arytmie</li> <li>• disekce aorty nebo těžké poškození aortální chlopně</li> <li>• hypertrofická kardiomyopatie</li> <li>• kardiogenní, hypovolemický nebo septický šok</li> <li>• těžké respirační selhání</li> <li>• závažná anemie</li> <li>• hypertenze s/bez hypertrofie levé komory</li> <li>• koronární spasmus</li> <li>• embolie koronární arterie, vaskulitida</li> <li>• koronární endoteliální dysfunkce</li> </ul>
Neischemické poškození myokardu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kontuze myokardu, chirurgické výkony, ablace, stimulace, výboj defibrilátoru</li> <li>• rhabdomyolýza s poškozením myokardu</li> <li>• myokarditida</li> <li>• kardiotoxicita, např. antracykliny, herceptin</li> <li>• preeklampsie a akutní tokolýza těhotných</li> </ul>
Multifaktoriální nebo neurčená poškození myokardu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• srdeční selhání</li> <li>• stresová (tako-tsubo) kardiomyopatie</li> <li>• klinicky významná plicní embolizace nebo plicní hypertenze</li> <li>• sepse, kritické stavy</li> <li>• renální selhání</li> <li>• závažná neurologická onemocnění, např. CMP, subarachnoidální krvácení</li> <li>• infiltrativní procesy, např. amyloidóza, sarkoidóza</li> <li>• extrémní fyzická zátěž</li> </ul>

Upraveno podle Thygesena [33].

V případě potřeby rychlejší předběžné diagnostiky může být druhý odběr proveden již za 1 až 2 hodiny od úvodního vyšetření. Algoritmus použití delta principu v druhé hodině po příjmu pacienta k potvrzení (rule-in) nebo odmítnutí (rule-out) diagnózy infarktu je popsán například v práci [36]. Jedn hodinový algoritmus delta principu je uveden například v práci [37]. Princip delta v kratším než tříhodinovém intervalu zatím ale nemá sílu doporučení.

Zvýšení hodnoty delta nad doporučenou hodnotu je známkou akutní ischemie nebo nekrózy myokardu a existují tři možnosti hodnocení změny (delta) koncentrace:

- nejvhodnější varianta: hodnotit absolutní hodnotu Delta koncentrace cTn v ng/l - absolutní hodnota vychází z biologické variability a může být například 10 ng/l pro hs-cTnT nebo 20 ng/l pro hs-cTnI. Koncentrace hs-cTn nemusí překročit 99. percentil.
- méně vhodná varianta: hodnotit relativní hodnotu Delta koncentrace v % - je nutné použít například 20 % pro koncentrace hs-cTnT nebo hs-cTnI při přijetí nad 50 ng/l a 50 % pro koncentrace hs-cTnT nebo hs-cTnI při přijetí pod 50 ng/l
- nejméně vhodná varianta požaduje především pro účel potvrzení AIM alespoň jednu z koncentrací nad 99. percentilem.

### 6.6. Aplikace prognostické role

Prognostická role troponinů se využívá především u pacientů s akutním koronárním syndromem a u pacientů s chronickým srdečním selháním [35,38]. Zvýšené nebo progredující koncentrace troponinů ve všech diferenciálně diagnostických příčinách zvýšení troponinů (tabulka 6) jsou známkou zhoršené prognózy pacientů.

## 7. Seznam zkratk

ACCF	American College of Cardiology Foundation
AIM	Akutní infarkt myokardu
ARIC	Atherosclerosis Risk Communities Study
CHS	Cardiac Health Study
CV	Variační koeficient
cTn	Srdeční troponiny I a T
cTnI	Srdeční troponin I
cTnT	Srdeční troponin T
Delta	Rozdíl koncentrací cTn ve dvou po sobě následujících odběrech téhož pacienta
DHS	Dallas Heart Study
ESC	The European Society of Cardiology ( <a href="http://www.escardio.org/Pages/index.aspx">http://www.escardio.org/Pages/index.aspx</a> )
GHS	European Gutenberg Health Study ( <a href="http://councilforeuropeanstudies.org/">http://councilforeuropeanstudies.org/</a> )
hs	High sensitive – vysoce citlivá
LoD	Limit of detection – Mez detekce
NICE	National Institute for Health and Care Excellence ( <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/CG95">http://www.nice.org.uk/guidance/CG95</a> )
POCT	Point of care testing – Testování u lůžka pacienta, nebo v prvním kontaktu s ním
RCV	Reference Change Value – Kritická referenční změna
TAT	Turn around time – čas odezvy
99p	99. percentil (někdy též označovaný 99. centil) je hodnota, pod kterou leží 99 % pozorování ve zkoumaném souboru

## 8. Literatura

1. **Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simons, M. L., Chaitman, B. R., White, H. S. et al.** Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 2012, 126, p. 2020-2035.
2. **Barth, J. H., Panteghini, M., Bunk, D. H., Christenson, R. H., Katrukha, A. et al.** Recommendation to harmonize the units for reporting cardiac troponin results. *Clin. Chim. Acta*, 2014, 432, p. 166.
3. **Thygesen, K., Mair, J., Giannitis, E., Mueller, C., Lindahl, B., Blankenburg, S. et al.** How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care (ESC). *Eur. Heart. J.*, 2012, 30, p. 2252-2257.
4. **Apple, F. S., Jaffe, A. S., Collinson, P., Michel, M., Ordonez-Llanos, J., Lindahl, B. et al.** IFCC educational materials on the selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin. Biochem.*, 2015, 48, p. 201-203.
5. **Jaffe, A. S., Vasile, V. C., Milone, M., Saenger, A. K., Olson, K. N., Apple, F. S.** Diseased skeletal muscle: A Noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, 58, p. 1819-1824.
6. **White, H. D.** Pathobiology of troponin elevations: Do elevations occur with myocardial ischemia as well as Necrosis? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, 57, p. 2406-2408.
7. **Liebetrau, C., Möllmann, H., Nef, H., Szardien, S., Rixe, J., Troidl, C., Hamm, C.** Release kinetics of cardiac biomarkers in patients undergoing transcatheter ablation of septal hypertrophy. *Clin. Chem.* 2012, 58, p. 1049-1054.
8. **Solecki, K., Dupuy, A. M., Kuster, N., Leclercq, F., Gervasoni, R., Macia, J. C., Roubille, F.** Kinetics of high-sensitivity cardiac troponin T or troponin I compared to creatine kinase in patients with revascularized acute myocardial infarction. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2014. Doi:10.1515/cclm-2014-0475.
9. **Daves, M., Salvagno, G. L., Cemin, R., Gelati, M., Cervellin, G., Guidi, G. C., Lippi, G.** Influence of hemolysis on routine laboratory cardiac marker testing. *Clin. Lab.*, 2012, 58, p. 333-336.
10. **Bais, R.** The Effect of Sample Hemolysis on Cardiac Troponin I and T Assays. *Clin. Chem.*, 2010, 56, p. 1357-1359.
11. **Aihong, L., Brattsand, G.** Stability of serum samples and hemolysis interference on the high sensitivity troponin T assay. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2011, 49, p. 335-336.
12. **Wu, A. H. B., Shea, E. Lu Q. T., Minyard, J. Bui K., Hsu, J. C. Y., 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, p. 2057-2059.
13. **Nordenskjöld, A. M., Ahlström, H., Eggers, K. M., Fröbert, O., Jaffe, A. S., Venge, P., Lindahl, B.** Short- and long-term individual variation in cardiac troponin in patients with stable coronary artery disease. *Clin. Chem.*, 2013, 59, p. 401-409.
14. **Klinkenberg, L. J. J., van Dijk, J. W., Tan, F. E. S., van Loon, L. J. C., van Dieijen-Visser, M. P., Meex, S. J. R.** Circulating cardiac troponin T exhibits a diurnal rhythm. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, 63, p. 1788-1795.
15. **Aakre, K. M., Roraas, T., Petersen, P. H., Svarstad, E., Sellevoll, H., Skadberg, O., Sandberg, S.** Weekly and 90-minute biological variations in cardiac troponin T and cardiac troponin I in hemodialysis patients and healthy controls. *Clin. Chem.*, 2014, 60, p. 838-847.

16. **Apple, F. S., Ler, R., Murakami, M. M.** Determination of 19 Cardiac troponin I and T Assay 99. percentile Values from a Common Presumably healthy Population. *Clin. Chem.*, 2012, 58, p. 1574-1581.
17. **Sandoval, Y., Apple, F. S.** The Global Need to Define Normality. The 99. percentile Value of Cardiac Troponin. *Clin. Chem.*, 2014, 60, p. 455-462.
18. **Jarolim, P.** High-sensitivity cardiac troponin assays in the clinical laboratories. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2014, Doi 1515/cclm-2014-0565.
19. Webová adresa: www.ifcc.org. Portál Scientific Division-SD documents.
20. **Hickmann, P. E., Lindahl, B., Cullen, L., Koerbin, G., Tate, J., Potter, J. M.** Decision limits and the reporting of cardiac troponins: Meeting the needs of both the cardiologist and the ED physician. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2014, doi 10.3109/10408363.2014.972497
21. **Omland, T., de Lemos, J. A., Holmen, D., Dalen, H., Benth, J. S., Nygard, S. et al.** Impact of sex on the prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population: The HUNT study. *Clin. Chem.*, 2015, 61, p. 646-656.
22. **Kramer, C. M.** Avoiding the imminent plague of troponinitis. The need for reference limits for high-sensitivity cardiac troponin. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, 63, p. 1449-1450.
23. **Gore, M. O., Seliger, S. L., de Filippi, R., Nambi, V., Christenson, R. H., Hashim, A. et al.** Age- and Sex-Dependent Upper Reference Limits for High-Sensitivity Cardiac Troponin T Assay. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, 63 p. 1441-1448.
24. **Zeller, T., Ojeda, F., Brunner, F. J., Peitsmeyer, P., Münzel, T., Binder, H. et al.** High sensitivity cardiac troponin I in the general population - defining reference populations for the determination of the 99. percentile in the Health Gutenberg Study. Doi10.1515/cclm-2014-0619.
25. **Casagrande, I., Cavazza, M., Clerico, A., Galvani, M., Ottani, F., Zaninotto, M. et al.** Proposal for the use in emergency departments of cardiac troponins measured with the latest generation methods in patients with suspected acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2013, 51, p. 1727-1737.
26. **Apple, F. S., Hollander, J., Wu, A. H. B., Jaffe, A. S.** Improving the 510k FDA process for cardiac troponin assays: In search of common ground. *Clin. Chem.*, 2014, DOI:10.1373/clinchem.2014.229286.
27. **Aakre, K. M., Langlois, M. R., Barth, J. H., Mista, S., Watine, J., Oosterhuis, W. P.** The quality of laboratory aspects of troponin testing in clinical practice guidelines and consensus documents needs to be improved. *Clin. Chim. Acta*, 2014, 437, p. 58-61.
28. **Amundson, B. E., Apple, F. S.** Cardiac troponin assays: a review of quantitative point-of-care devices and their efficacy in the diagnosis of myocardial infarction. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2014, Doi 10.1515/cclm-2014-0834.
29. **Krintus, M., Kozinski, M., Boundry, P., Capell, N. E., Köller, U., Lackner, K. et al.** European multicenter analytical evaluation of the Abbott ARCHITECT STAT high sensitive troponin I immunoassay. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2014, 52, p. 1657-1665.
30. **Reid, A.** The performance of two high sensitivity troponin methods with low level external quality assessment material. Poster, EFLM Congres Liverpool, November 2014.
31. **Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E. et al.** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 2013,128/16:e240-327.
32. **Pudil, R.** Troponiny v diagnostice akutních koronárních syndromů – update 2014. *Interv. Akut. Kardiol.*, 2014, 13(1), p. 23–26.
33. **Thygesen, K. et al.** Third universal definition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, 60, p. 1581–1598.
34. **Janota, T.** Biochemické markery nekrózy myokardu v současné klinické praxi. *Interv. Akut. Kardiol.*, 2013, 12(1), p. 28–33.
35. **Hamm, C. W., Bassand, J. P., Argewall, S., Bax, J., Boersma, E. et al.** ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart. J.*, 2011, 32/23, p. 2999-3054.
36. **Reichlin, T. S., Cullen, L., Parsonage, W. A., Greenslade, J., Twerenbold, R., Moehring, B. et al.** Two hour algorithm for triage towards rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Am. J. Med.*, 2014, doi 10.1016/j.amjmed2014.10.032.
37. **Reichlin, T. S., Achindler, C., Drexler, B., Twerenbold, R., Reiter, M., Zellweger, C. et al.** One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch. Intern. Med.*, 2012, 172, p. 1211-1218.
38. **O'Gara, P. T., Kushner, F. G., Ascheim, D. D., Casey, D. E., Chung, M. K. et al.** 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, 61/4, e78-e140.