

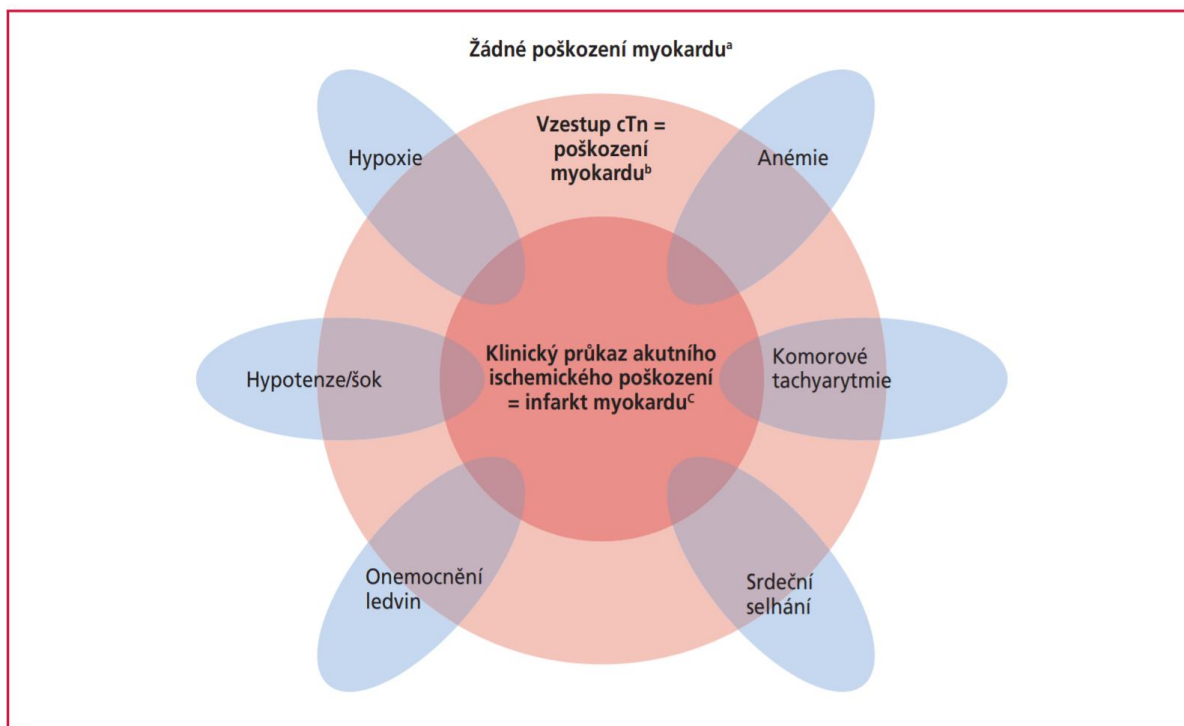
# Užití kardiálních troponinů I a T v kardiologii

Aleš Linhart, Tomáš Janota

Srdeční troponiny jsou proteiny nacházející se téměř výhradně v myokardu a jsou součástí kontraktilního aparátu kardiomyocytů. Existují 3 izoformy – troponin C (cTnC) je vazebný protein pro kalciový ion, troponin I (cTnI) reguluje kontrakci svalového vlákna a troponin T (cTnT) váže cTnC a cTnI na tropomyozin. Pro diagnostiku srdečního poškození využíváme cTnI a cTnT. Význam stanovení obou typů kardiálních troponinů (T a I) je rovnocenný a u pacientů s AKS mají význam diagnostický i prognostický. Pro časnější detekci anebo vyloučení AKS je doporučeno sledovat dynamiku hodnot – princip  $\Delta$  (delta) – 1, 2 a 3hodinový protokol. Současná doporučení Evropské i České kardiologické společnosti již od roku 2015 preferují používání tzv. vysoce senzitivních srdečních troponinů (hs-cTnT nebo hs-cTnI). S ohledem na několik výrobců analytických systémů pro hs-TnI se mohou referenční hodnoty laboratoří lišit.

Kromě stanovení hs-cTn v centrálních laboratořích existuje možnost analýzy přístroji pro analýzu přímo na místě vyšetření (point-of-care systémy – POCT). Většina z nich ale ani v současnosti nedává výsledky jako stanovení vysoce senzitivními technikami v centrálních laboratořích, mají tedy nižší senzitivitu a nižší negativní prediktivní hodnotu pro vyloučení IM. Objevují se však i POCT přístroje s výsledky srovnatelnými s hs-cTn metodami.

Lehké zvýšení hs-cTn je nalézáno u širokého spektra onemocnění i primárně nekardiálních ještě častěji než při použití standardních metod (Obr. 1, Tabulka 1). I malé zvýšení hs-cTn je spojeno s vyšším rizikem kardiovaskulárních komplikací. Přehled možných příčin elevace cTn přináší **tabulka 4. Podle čtvrté univerzální definice infarktu myokardu z roku 2018 je jakékoli zvýšení hs-cTn nad 99. percentil (URL, horní referenční mez) považováno za myokardiální poškození.** Poškození je akutní, pokud je přítomen vzestup a/nebo pokles hodnot cTn.



©ESC/ACC/AHA/WHF 2018

Obrázek 1. Příčiny poškození myokardu dle Rokyta R, Janota T, Pudil R, Hnátek T. Čtvrtá univerzální definice infarktu myokardu. Souhrn dokumentu vypracovaný Českou kardiologickou společností. Cor Vasa 2019;61:e106–e122

Tabulka 1. Přehled klinických stavů se zvýšenou hladinou troponinu podle 4. univerzální definice akutního infarktu myokardu: Rokyta R, Janota T, Pudil R, Hnátek T. Čtvrtá univerzální definice infarktu myokardu. Souhrn dokumentu vypracovaný Českou kardiologickou společností. Cor Vasa 2019;61:e106–e122

<b>Myokardiální poškození způsobené akutní ischemií myokardu</b>
Ruptura aterosklerotického plátu a trombóza
<b>Myokardiální poškození způsobené akutní myokardiální ischemií v důsledku nepochybné mezi dodávkou a potřebou kyslíku</b>
<i>Snížení myokardiální perfuze, např.</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koronární spasmus, mikrovaskulární dysfunkce</li> <li>• Koronární embolizace</li> <li>• Disekce koronární arterie</li> <li>• Setrvalá bradyarytmie</li> <li>• Hypotenze nebo šok</li> <li>• Respirační selhání</li> <li>• Těžká anémie</li> </ul>
<i>Zvýšená myokardiální potřeba kyslíku, např.</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Setrvalá tachyarytmie</li> <li>• Těžká hypertenze s hypertrofií levé komory i bez ní</li> </ul>
<b>Další příčiny myokardiálního poškození</b>

*Srdeční příčiny, např.*

- Srdeční selhání
- Myokarditida
- Kardiomyopatie (jakákoliv)
- Tako-tsubo syndrom
- Koronární revaskularizační procedura
- Srdeční procedura jiná než revaskularizace
- Katérová ablace
- Defibrilační výboj
- Srdeční kontuze

*Systémové příčiny, např.*

- Sepsa, infekční onemocnění
- Chronická onemocnění ledvin
- Cévní mozková příhoda, subarachnoidální krvácení
- Plicní embolizace, plicní hypertenze
- Infiltrativní onemocnění, např. amyloidóza, sarkoidóza
- Chemoterapie
- Kriticky nemocní
- Velká fyzická zátěž

### **Diagnóza akutního infarktu myokardu (AIM)**

Pro diagnostiku AIM platí, že **při jasném klinickém obraze a EKG známkách AIM není důvod pro vyčkávání na výsledek laboratorního vyšetření a nemocný má být směřován přímo do kardiocentra** k provedení akutní revaskularizace, ev. při dlouhém transportním čase nebo nemožnosti převozu má být zvažena trombolýza. Stanovení biomarkerů je určeno především pro případy s nejasným obrazem, potvrzení léčby a následně pro monitoraci rozsahu a vývoje AIM.

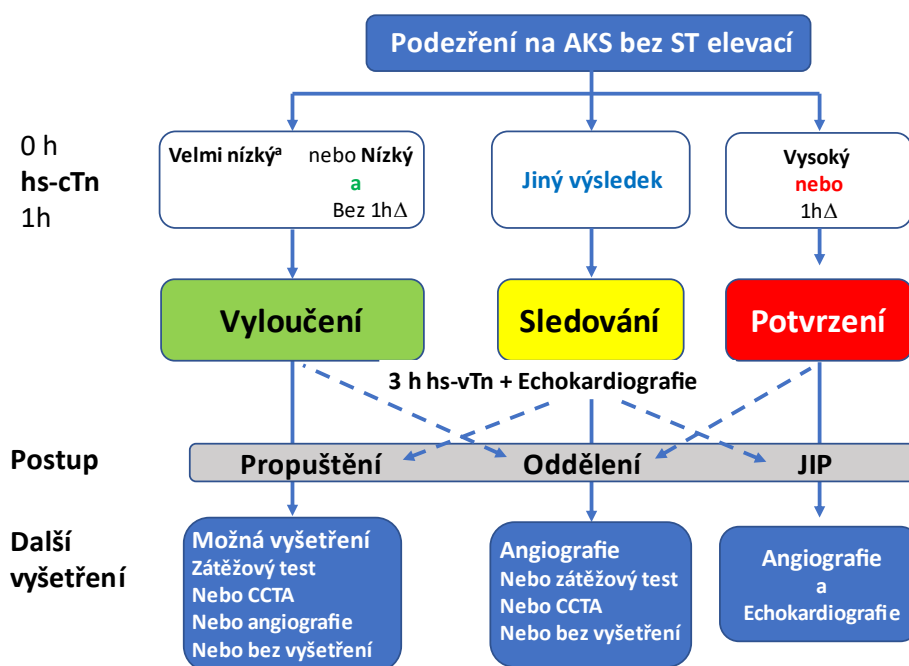
Nesporným přínosem vysoce citlivých metod je časnější záchyt vzestupu plazmatických koncentrací cTn. K diagnosticky využitelné elevaci hs-cTn dochází již za 1 hodinu od začátku nekrózy. Zároveň mají hs-cTn vyšší negativně prediktivní hodnotu pro vyloučení infarktu.

Diagnóza AIM navíc může být vyloučena nebo podpořena v časném období na základě **velikosti změny koncentrace hs-cTn při opakovaném vyšetření po 1, 2 nebo 3 hodinách**. Změna koncentrace cTn, tzv. delta, může být vyjadřována jako relativní (> 20 %) nebo absolutní. AIM lze tedy především vyloučit již v 1. – 3. hodině od začátku obtíží, což je velmi přínosné například na příjmových odděleních nemocnic. Při časnější recidivě AIM v období přetrvávajícího zvýšení cTn svědčí pro další AIM nový vzestup hs-cTn o více než 20 %.

Protokoly používané v současnosti při nejasných známkách na EKG jsou založeny na odběru v definovaném časovém intervalu (Obr. 2). Za hodnotu v hodině 0 je považován odběr v okamžiku prezentace nemocného na urgentním příjmu nemocnice. Druhý odběr je uskutečněn podle vybraného protokolu (+1 h nebo +2 h v rozmezí ±10 minut). Jedn hodinový

protokol je preferován, dvouhodinový je alternativou, pokud odběr nelze v rozmezí  $+1h \pm 10$  min uskutečnit. Protokoly mají nastavené hraniční hodnoty tak, aby negativní výsledek měl 99% negativní prediktivní hodnotu pro vyloučení IM. **V současnosti je doporučováno využití protokolů 0-1 h a 0-2 h, v minulosti byl používán často protokol 0-3 h.** Využití odběrů za více než 2 hodiny je ale na místě u pacientů, kteří se dostaví k vyšetření za méně než hodinu od vzniku bolesti. Zkrácení doby odběrů má ekonomické důvody (zkrácení doby pobytu nemocných ve zdravotnickém zařízení) a kratší algoritmy byly široce validovány jako spolehlivé. Množství navržených algoritmů však občas vede k nejasnostem jak výsledky hodnotit. **Vyhodnocení výsledků cTn-I je závislé na výrobci laboratorní metody, hs-TnT dodává pouze jediný výrobce** (Tabulka 2).

Hodnoty hs-cTn mohou být navíc významně ovlivněny věkem, renální dysfunkcí, dobou trvání potíží a pohlavím.



Obrázek 2. Schéma 0h/1h protokolu indikace troponinu u pacientů s bolestmi na hrudi s podezřením na akutní infarkt myokardu bez elevací ST úseku (NSTEMI). (Guidelines ESC 2020, modifikováno). Hodnoty definující „Velmi nízký, Nízký a Vysoký hs-cTnI a bez 1h $\Delta$  a 1h $\Delta$  jsou uvedeny v tabulce č. 4; lze je použít jen u nemocných s dobou trvání potíží  $> 3$  h, CCTA = CT koronární angiografie.

Tabulka 4. Hraniční hodnoty hs-cTnI a hs-cTnI pro 1hodinový a 2hodinový algoritmus pro vyloučení nebo stanovení podezření na akutní infarkt myokardu. Hodnota „Bez 1h $\Delta$ “ znamená absenci dynamiky, „1h $\Delta$ “ naopak pozitivní dynamiku.

<b>0 h/1 h algoritmus</b>	<b>Velmi nízký</b>	<b>Nízký</b>	<b>Bez 1h<math>\Delta</math></b>	<b>Vysoký</b>	<b>1h<math>\Delta</math></b>
hs-cTn T (Elecsys; Roche)	< 5	< 12	< 3	$\geq 52$	$\geq 5$
hs-cTn I (Architect; Abbott)	< 4	< 5	< 2	$\geq 64$	$\geq 6$
hs-cTn I (Centaur; Siemens)	< 3	< 6	< 3	$\geq 120$	$\geq 12$
hs-cTn I (Access; Beckman Coulter)	< 4	< 5	< 4	$\geq 50$	$\geq 15$
hs-cTn I (Clarity; Singulex)	< 1	< 2	< 1	$\geq 30$	$\geq 6$
hs-cTn I (Vitros; Clinical Diagnostics)	< 1	< 2	< 1	$\geq 40$	$\geq 4$
hs-cTn I (Pathfast; LSI Medience)	< 3	< 4	< 3	$\geq 90$	$\geq 20$
hs-cTn I (TriageTrue; Quidel)	< 4	< 5	< 3	$\geq 60$	$\geq 8$
<b>0 h/2 h algoritmus</b>	<b>Velmi nízký</b>	<b>Nízký</b>	<b>Bez 2h<math>\Delta</math></b>	<b>Vysoký</b>	<b>2h<math>\Delta</math></b>
hs-cTn T (Elecsys; Roche)	< 5	< 14	< 4	$\geq 52$	$\geq 10$
hs-cTn I (Architect; Abbott)	< 4	< 6	< 2	$\geq 64$	$\geq 15$
hs-cTn I (Centaur; Siemens)	< 3	< 8	< 7	$\geq 120$	$\geq 20$
hs-cTn I (Access; Beckman Coulter)	< 4	< 5	< 5	$\geq 50$	$\geq 20$
hs-cTn I (Clarity; Singulex)	< 1	TBD	TBD	$\geq 30$	TBD
hs-cTn I (Vitros; Clinical Diagnostics)	< 1	TBD	TBD	$\geq 40$	TBD
hs-cTn I (Pathfast; LSI Medience)	< 3	TBD	TBD	$\geq 90$	TBD
hs-cTn I (TriageTrue; Quidel)	< 4	TBD	TBD	$\geq 60$	TBD

## **Periprocedurální infarkt myokardu**

Perkutánní koronární intervence (PCI) mohou vést ke vzniku periprocedurálního IM. Kritéria pro IM asociovaný s PCI  $\leq 48$  h po výkonu je arbitrárně definován jako elevace hodnoty cTn  $>$  pětinásobek 99. percentilu (URL) hodnoty cTn u pacientů s normální výchozí hodnotou cTn.

U pacientů s cTn elevovaným před PCI, u kterých je hodnota stabilní ( $\leq 20\%$  variace) nebo klesající, musí postprocedurální hodnota vzrůst o  $> 20\%$ . Nicméně absolutní postprocedurální hodnota musí být minimálně pětinásobkem 99. percentilu (URL). Současně je požadováno, aby u nemocného došlo ke změnám na EKG, nálezu ischemického poškození myokardu zobrazovacími metodami a/nebo k angiografickému nálezu okluze tepny. Podle některých studií periprocedurální zvýšení cTn zvyšuje významně riziko kardiovaskulárních komplikací včetně úmrtí během hospitalizace i během následujícího sledování. Velmi malé zvýšení ovlivňuje riziko kardiovaskulárních komplikací jen v časném období po výkonu.

Pro biochemickou část diagnostiky periprocedurálního AIM po kardiokirurgické operaci je nutný vzestup předoperačně nezvýšeného a nestoupajícího cTn nad desetinásobek URL. Menší vzestup je označován zase jen jako projev periprocedurální myokardiální nekrózy.

## **Srdeční troponiny při renálním selhání**

Při těžším renálním selhání jsou koncentrace cTnT často lehce zvýšené. Hodnoty cTnI bývají zvýšené méně. Příčina zvýšení není jasná, i když za část nepochybně odpovídá srdeční selhání, hypertrofie levé komory a skutečná ischemie myokardu u těchto nemocných. Přes nejasnou příčinu zvýšené hodnoty cTn významně korelují s rizikem celkové mortality. Koncentrace cTn má být proto podle některých doporučení vyšetřována alespoň 1x za rok, aby při podezření na AIM bylo možné srovnávat aktuální hodnotu cTn s „bazální“ zvýšenou koncentrací naměřenou v době bez klinických známek budících podezření na AIM. Dále se jako přínosné jeví sledování dynamiky změn. Obzvláště obtížně hodnotitelné jsou nálezy u dialyzovaných nemocných. Po dialýze dochází k poklesu cTnI téměř o 90 %. Troponin by přitom neměl procházet dialyzační membránou, ale možná dochází k vychytávání na jejím povrchu. Kardiální Troponin T po dialýze naopak stoupá zřejmě v důsledku hemokoncentrace. Diagnóza AIM proto může být u dialyzovaných nemocných stanovena až při výraznějším vzestupu hodnot cTn s následným relativně rychlým poklesem typickým pro AIM. Přínosné může být hodnocení vzestupu koncentrace (delta za 1 – 3 hodiny).

## Literatura

1. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020 Aug 29:ehaa575. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Epub ahead of print. PMID: 32860058.
2. Rokyta R, Janota T, Pudil R, Hnátek T. Čtvrtá univerzální definice infarktu myokardu. Souhrn dokumentu vypracovaný Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2019;61:e106–e122.
3. Widimský P, Rokyta R, Hlinomaz O. Summary of the 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* 58 (2016) e4–e28