



REDAKTOR DZIAŁU  
dr hab. n. med.  
Wiesław Piechota  
Kierownik Zakładu  
Diagnostyki  
Laboratoryjnej  
Wojskowego Instytutu  
Medycznego  
w Warszawie

W laboratoryjnej diagnostyce zawału mięśnia sercowego dokonał się w ostatnich kilkunastu miesiącach istotny postęp. Polega on na opracowaniu testów troponinowych o wysokiej czułości analitycznej umożliwiających wcześniejsze niż dotychczas wykrywanie martwicy kardiomiocytów. Stosowanie tych precyzyjnych testów, wykrywających nawet niewielkie stężenia troponin, zalecane jest przez naukowe towarzystwa kardiologiczne po obu stronach Atlantyku. Mimo to wyrażane są niekiedy obawy przed nadmiernie częstym rozpoznawaniem zawału serca w oparciu o tzw. standard troponinowy. Przedstawione w poniższym artykule wiadomości mają rozproszyć te obawy. Zapraszamy do zapoznania się z istotą tych testów i propozycjami ich racjonalnego wykorzystania.

Wiesław Piechota

## Testy troponinowe o wysokiej czułości – wcześniejsze i precyzyjniejsze wykrywanie martwicy kardiomiocytów

Wiesław Piechota

Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej  
Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Adres do korespondencji  
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej  
Wojskowy Instytut Medyczny  
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (8): 55-64

### Wprowadzenie

Mija właśnie dekada od uznania obecności troponin we krwi za nieodzowne biochemiczne kryterium rozpoznania zawału mięśnia sercowego w sytuacji ostrego niedokrwienia [1]. W międzyczasie, w roku 2007, w uniwersalnej definicji zawału mięśnia sercowego potwierdzono istotność tego kryterium oraz podtrzymano wysokie wymagania jakościowe dla testów troponinowych [2]. Według tej definicji zawał serca rozpoznaje się, gdy stężenie troponin wzrasta powyżej 99 percentyla dla prawidłowych wartości referencyjnych w sytuacji ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, o czym świadczą objawy (ostry, przedłużający się ból w klatce piersiowej) lub zmiany EKG odpowiadające niedokrwie-

niu albo wykrycie w badaniach obrazowych nowej utraty żywego miokardium lub nowego regionalnego zaburzenia kurczliwości. Dodatkowym wymogiem jest wysoka precyzja oznaczeń małych stężeń troponin odpowiadających 99百分ylowi, określana współczynnikiem zmienności  $\leq 10\%$ . Do tej pory większość komercyjnych testów troponinowych nie spełniała tych wygórowanych wymogów, głównie z powodu zbyt małej czułości analitycznej. W ostatnich kilkunastu miesiącach stworzono kilka bardzo czułych i precyzyjnych testów do oznaczania troponin, które spełniają wymienione wyżej kryteria. Wykrywają one stężenia troponin o rząd wielkości mniejsze niż poprzednia generacja testów. Testy te nazywa się testami troponinowymi o wysokiej czułości (high sensitive troponins). Pojawienie się ich rodzi wiele nowych pytań, m.in. o ich czułość i swoistość diagnostyczną i znaczenie kliniczne wykrywania małych stężeń troponin. Naturalną konsekwencją zastosowania małego stężenia troponiny jako punktu odcięcia dla diagnostyki zawału mięśnia sercowego będzie zapewne częstsze niż dotychczas jego rozpoznawanie. Możliwe wydaje się też wykrywanie troponin u pewnego odsetka pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową, co doprowadzi do reklasyfikacji tych przypadków. Sytuacja taka miała miejsce wiele lat temu po wprowadzeniu standardu troponinowego zamiast CK-MB. Trudności interpretacyjne troponin mogą się nasilać wobec zwiększenia częstości ich wykrywania w innych stanach niż martwica kardiomiocytów spowodowana ostrym niedokrwieniem, np. w zastoinowej niewydolności serca czy przewlekłej niewydolności nerek. Może to niekiedy prowadzić do klinicznie fałszywie dodatnich rozpoznań zawału mięśnia sercowego. Jednak zaletą wykrywania małych stężeń troponin może stać się wcześniejsza niż dotąd diagnostyka zawału mięśnia sercowego oraz lepsze wykorzystanie troponin jako czynnika predykcyjnego poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wstępne doświadczenia z diagnostycznego stosowania testów troponinowych o wysokiej czułości są już dostępne w najnowszym piśmiennictwie. W niniejszym artykule zostaną przedstawione najważniejsze informacje na temat nowych testów troponinowych z omówieniem rzeczywistych i możliwych korzyści oraz utrudnień w ich wykorzystaniu.

## Oznaczanie troponin za pomocą wysoko czułych testów

Czułość analityczna nowych testów troponinowych może być wyrażana w pg/ml (obecnie raczej w ng/ml) [3]. Tak czułe testy wykrywają troponiny w mierzalnych stężeniach nie tylko w stanach patologicznych, ale także u ponad 90% zdrowych ludzi, co do niedawna nie było możliwe. Rozkład stężeń w populacji ludzi zdrowych jest zbliżony do prawidłowego lub logarytmiczno-normalnego. Możliwe stało się precyzyjne wyznaczenie górnej granicy wartości referencyjnych pozwalającej odróżniać stężenia nieprawidłowe [4]. Nowe metody analityczne umożliwiły także pomiar wewnątrzosobniczej zmienności

stężeń troponin u ludzi zdrowych, w krótkim i dłuższym czasie. Znajomość zmienności biologicznej troponin i nieprecyzyjności analitycznej pozwala ocenić istotność dynamiki ich zmian, szczególnie w ostrych zespołach wieńcowych. Jako przyczynę obecności troponin u osób zdrowych podaje się fizjologiczną odnowę tkanki miokardium [5]. Odnowa ta wynosi 1% puli kardiomiocytów rocznie u ludzi młodych (25 lat) i obniża się do 0,45% u osób starszych (75 lat). Szybkość tego obrotu komórkowego jest niewielka – w ciągu życia wymienione zostaje niespełna 50% kardiomiocytów.

## Biochemiczna diagnostyka ostrych zespołów wieńcowych z wykorzystaniem testów troponinowych o wysokiej czułości

Jedną z wad obecnie stosowanych standardowych testów troponinowych jest ich mała czułość diagnostyczna w odniesieniu do zawału mięśnia sercowego, nieprzekraczająca 50-60% w czasie przyjęcia do szpitala. Dlatego w dużym odsetku przypadków należy poczekać 6 lub nawet 12 godzin i więcej do dokładnego biochemicznego rozpoznania zawału. Wcześniejsze doświadczenia ze stosowaniem testów troponinowych o zróżnicowanej czułości analitycznej pozwalały przypuszczać, że jej zwiększeniu będzie towarzyszyć wzrost wczesnej czułości diagnostycznej [6].

Dopiero jednak wielośrodkowe badanie przeprowadzone przez Reichlina i wsp. [7] dotyczące zastosowania czterech czułych testów troponinowych w diagnostyce zawału mięśnia sercowego potwierdziło to przekonanie. Do badania włączono 718 pacjentów z objawami sugerującymi zawał serca, trwającymi krócej niż 12 godzin. U chorych tych oznaczano troponiny w czasie przyjęcia do szpitala czterema czułymi testami: Abbott-Architect Troponin I, Siemens Troponin I Ultra, Roche High-Sensitive Troponin T i Roche Troponin I. Ostateczne rozpoznanie zawału postawiono u 123 chorych. Dokładność diagnostyczna pomiarów troponin za pomocą tych testów (punkt odcięcia 99 percentyl), wyrażona polem pod krzywą ROC (AUC), była praktycznie jednakowa dla wszystkich metod – wartości średnie 0,95-0,98 – i statystycznie większa niż metody standardowej 0,90 (Roche Troponin T, IV generacja). Dokładność diagnostyczna testów troponinowych o wysokiej czułości była statystycznie większa niż oznaczanie klasycznych markerów martwicy – CK-MB i mioglobiny. Była natomiast jednakowa dla zawału z uniesieniem i bez uniesienia odcinka ST, podobna dla kobiet i mężczyzn oraz pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z GFR poniżej 60 ml/min.

Dla podgrupy pacjentów, którzy zostali przyjęci do szpitala w ciągu 3 godzin od początku bólu w klatce piersiowej, dokładność diagnostyczna była nieznacznie tylko mniejsza w porównaniu z całą grupą i wynosiła (jako AUC, wartości średnie dla czułych testów) 0,92-0,94, a w przypadku metody standardowej tylko 0,76. Wynika z tego, że przewaga skuteczności diagnostycznej czułych testów troponinowych nad standardowymi jest

najbardziej widoczna w przypadku pacjentów z nowym bólem w klatce piersiowej. W tym wczesnym okresie dokładność diagnostyczna czułych testów była także większa niż dokładność oznaczania CK-MB i mioglobiny. Dodanie tych dwóch markerów do testu troponinowego nie zwiększało dokładności diagnostycznej w porównaniu z oznaczaniem wyłącznie troponiny. Czułe testy troponinowe cechuje wczesna duża ujemna wartość predykcyjna (97-99%) w czasie przyjęcia do szpitala, co stwarza możliwość wcześniejszego wykluczenia zawału mięśnia sercowego w porównaniu z testami stosowanymi dotychczas. Omawiana praca wykazała po raz pierwszy na znacznym materiale, że czułe testy troponinowe istotnie poprawiają wczesną diagnostykę zawału mięśnia sercowego, zwłaszcza u chorych z niedawnym (do 3 godzin) początkiem bólu w klatce piersiowej.

W tym samym numerze *New England Journal of Medicine* Keller i wsp. przedstawili wyniki podobnego badania dotyczącego zastosowania testów troponinowych o wysokiej czułości w diagnostyce zawału mięśnia sercowego [8]. Badaniem objęto 1818 kolejnych chorych z podejrzeniem zawału serca. Badania elektrokardiograficzne i oznaczanie troponin metodami standardowymi potwierdziły ostatecznie zawał u 413 chorych (22,7%), w tym z uniesieniem odcinka ST u 130 (7,2%). U wszystkich chorych oznaczano także troponinę I metodą o wysokiej czułości (stężenie 0,04 ng/ml odpowiadające 99 percentylowi oznaczane z precyzją <10%). Dla próbek pobranych w czasie przyjęcia do szpitala dokładność diagnostyczna tego testu wynosiła 0,96 (pole pod krzywą ROC) i była większa niż testu standardowego (troponina T, AUC 0,85) i innych markerów martwicy miokardium. Przy stężeniu >0,04 ng/ml, jako punkcie odcięcia dla diagnostyki zawału, czułość diagnostyczna wynosiła 90,2%, a swoistość 90,2% w momencie przyjęcia do szpitala, bez względu na czas od początku bólu w klatce piersiowej do przyjęcia. Seryjne pomiary troponiny I testem wysokiej czułości (w czasie przyjęcia i po 3 lub 6 godzinach) zwiększały częstość wykrywania zawału do 100%. Za znaczący diagnostyczny wzrost (lub spadek) stężenia czulej troponiny I autorzy artykułu przyjęli 30% wartości wyjściowej.

Obie prace wskazują, że dzięki testom troponinowym o wysokiej czułości możliwe jest skrócenie definitywnej biochemicznej diagnostyki zawału u praktycznie wszystkich pacjentów z bólem w klatce piersiowej o ponad połowę w porównaniu z testami standardowymi. Giannitsis i wsp. [4] oszacowali dokładnie średni czas do postawienia diagnozy zawału bez uniesienia odcinka ST przy wykorzystaniu testu troponinowego o wysokiej czułości T (71,5 minuty) oraz standardowego testu troponinowego T (246,9 minuty) – różnica była zatem ponad 3-krotna.

Konsekwencją stosowania wysoko czułych testów troponinowych i diagnostycznego punktu odcięcia dla zawału odpowiadającego 99 percentylowi jest wzrost częstości występowania nieznacznie lub umiarkowanie podwyższonych stężeń troponin u pacjentów z objawami OZW, co wymaga analizy (dalszego wyjaśniania) przyczyn tego zjawiska. Według badania Melansona i wsp. [9] wprowadzenie testów troponinowych o wysokiej czułości

(obniżenie punktu odcięcia z 0,10 do 0,04  $\mu\text{g/l}$ ) spowodowało wzrost wyników dodatnich o 44,2% w skali szpitala. Nie wywołało to jednak istotnego wzrostu liczby zleceń na troponinę I (przypuszczalnie dlatego, że najczęściej i tak zlecano następne oznaczenie w celu określenia dynamiki stężeń).

Wzrost liczby wyników dodatnich nowych testów troponinowych u pacjentów z objawami OZW można częściowo tłumaczyć wykrywaniem mierzalnych stężeń troponiny u pewnego odsetka chorych z niestabilną chorobą wieńcową. Do niedawna u chorych tych nie można było wykazać obecności troponin standardowymi testami. Stężenie troponin oznaczanych w momencie przyjęcia wysoko czułymi metodami jest znacznie mniejsze u pacjentów z ostatecznym rozpoznaniem niestabilnej choroby wieńcowej niż u pacjentów z zawałem mięśnia serca [7]. Niewykluczone jednak, że pewna liczba przypadków dotychczas rozpoznawanych jako niestabilna choroba wieńcowa będzie reklasyfikowana jako zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, gdy stężenie troponiny przekroczy 99百分yl i zaobserwuje się odpowiednią dynamikę jej stężenia w ciągu kilku godzin. Nie ma obecnie wyczerpujących badań dotyczących możliwej skali takiej reklasyfikacji. Giannitsis i wsp. [4], badając niewielką grupę pacjentów z OZW bez uniesienia ST ( $n=77$ ), wykazali, że przy zastosowaniu standardowego testu troponinowego (cTnT) ostatecznym rozpoznaniem było w 46 przypadkach zawał (NSTEMI) i w 31 przypadkach niestabilna choroba wieńcowa (UA). Gdy stosowano test o wysokiej czułości (hs-cTnT), liczby te wynosiły odpowiednio 53 (NSTEMI) i 22 (UA). Innymi słowy – liczba rozpoznania niestabilnej choroby wieńcowej zmniejszyła się o 9, czyli o tyle, o ile zwiększyła się liczba rozpoznania zawału bez uniesienia odcinka ST (około 11% badanych).

Odsetek ten może zależeć od stosowanych testów troponinowych i populacji badanych pacjentów. Wilson i wsp. [10] zbadali 50 pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową (ujemne seryjne pomiary standardowego testu troponiny I); równocześnie oznaczali u nich troponiny I testem ultraczułym o progu wykrywalności 0,0002  $\mu\text{g/l}$ . Diagnostyczny punkt odcięcia (99百分yl) tego niezwykle czułego testu (nano-cTnI) wynosi 0,003  $\mu\text{g/l}$ . Okazało się, że u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową za pomocą tego testu zwiększone stężenie troponiny uzyskano w momencie przyjęcia do szpitala oraz w 2 i 8 godzinie od przyjęcia odpowiednio w przypadku 44, 62 i 82% wyników. Ponadto u zdecydowanej większości (90%) pacjentów, u których wynik testu na obecność troponiny był dodatni, obserwowano dynamikę stężenia troponiny o co najmniej 20% w czasie od momentu przyjęcia do szpitala do 6-8 godziny, co może świadczyć o ostrym uszkodzeniu. Omawiane badanie wskazuje na to, że uszkodzenie miokardium jest wykrywalne u znacznego odsetka pacjentów z obecnie zdiagnozowaną niestabilną chorobą wieńcową. Może to sugerować, że niedokrwienie ze stenokardialnym bólem spoczynkowym bez uszkodzenia miokardium jest rzadkie. To, czy uszkodzenie odpowiadające niewielkim lub umiarkowanym wzrostom stężenia troponin wynika

z martwicy (dotyczy małego obszaru), czy też jest odwracalne (wynika ze wzrostu przepuszczalności błony komórkowej dla 3-8% troponin cytoplazmatycznych), staje się dyskusyjne. Należy podkreślić, że omawiany ultraczuły test troponinowy ma zastosowanie badawcze. Jego czułość analityczna jest 10-krotnie większa niż obecnie wchodzących na rynek wysoko czułych testów troponinowych. Z powyższej pracy wynika, że gdyby zastosować punkt odcięcia zbliżony do tych właśnie testów (0,04  $\mu\text{g/l}$ ), częstość podwyższonych wyników troponin u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową wyniosłaby około 2% po przyjęciu do szpitala, 12% po 6-8 godzinach i 24% po 18-24 godzinach.

Znaczne zwiększenie wczesnej czułości diagnostycznej nowych testów (o około 30-40%) odbyło się kosztem niedużego (kilka procent) obniżenia wczesnej swoistości diagnostycznej dla zawału mięśnia sercowego. Do niewielkiego lub umiarkowanego wzrostu stężenia troponin może dochodzić bowiem w przebiegu innych niż ostre niedokrwienie stanach i chorobach dotyczących bezpośrednio lub pośrednio mięśnia sercowego. Różnicowanie tych stanów z martwicą miokardium wskutek ostrego niedokrwienia, a zatem zapewnienie wzrostu swoistości względem zawału serca można uzyskać, oceniając dynamikę zmian stężenia troponin w czasie [11]. Ocena ta jest szczególnie ważna, gdy wyjściowe stężenia troponiny u pacjenta z objawami OZW są nieznacznie podwyższone. Stwierdzenie istotnej dynamiki jest dodatkowym wymogiem uniwersalnej definicji zawału mięśnia sercowego. Seryjne pomiary nie wydają się jednak konieczne, jeśli już pierwszy wynik jest wysoki (np. 10-krotnie przewyższający punkt odcięcia dla zawału). Nie ma jednak powszechnie przyjętej wartości dla istotnych zmian stężenia troponin w czasie ewolucji zawału mięśnia sercowego. Cytowani już Keller i wsp. [8], badając pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, przyjęli dynamikę stężenia troponiny I powyżej 30% w ciągu 6 godzin za wskazującą na zawał NSTEMI. Narodowa Akademia Biochemii Klinicznej w Stanach Zjednoczonych (NACB) za istotną zmianę świadczącą o martwicy miokardium w przebiegu ostrego niedokrwienia przyjęła różnicę 20% w seryjnych pomiarach troponin (w ciągu 6-9 godzin od przyjęcia), bazując na 3-krotnej multiplikacji przeciętnej nieprecyzyjności analitycznej metod [12]. Było to jednak przed pojawieniem się wysoko czułych testów troponinowych. Wu i wsp. [13], określając zmienność analityczną i wewnątrzsobniczą zmienność biologiczną stężenia troponin u zdrowych ludzi za pomocą wysoko czułych testów, wykazali, że różnica ta powinna być co najmniej 1,5-2 razy większa niż zalecana przez NACB. Autorzy pracy określili minimalny znaczący wzrost troponin w krótkim, godzinowym, przedziale czasu (+46%) oraz znaczący spadek stężenia (-32%). W dłuższym, tygodniowym, przedziale czasu wartości te, zwane przez badaczy wartością referencyjną zmiany (reference change value, RCV), wynosiły dla troponiny I odpowiednio +81% i -45%. Autorzy tej pracy przypisują dynamice zmian troponin w krótkim czasie bardzo ważną rolę, gdy stężenia wyjściowe oscylują w pobliżu diagnostycznego punktu odcięcia

dla zawału serca. Wynika to z tego, że zmienność wewnątrzosobnicza stężeń troponin, nawet w połączeniu ze zmiennością analityczną, jest wyraźnie mniejsza niż zmienność międzysobnicza wśród osób zdrowych (zakres wartości referencyjnych). W innej jednak pracy, po szczegółowej analizie kilkunastu przypadków, Wu zaleca ostrożność w przywiązywaniu nadmiernej wagi do dynamiki stężeń troponin w diagnostyce zawału mięśnia sercowego, wskazując na inne przyczyny znaczącej dynamiki, takie jak ostre uszkodzenie mięśnia sercowego w wyniku tępego urazu serca lub krwotocznego udaru mózgu [14]. Seryjne pomiary troponin powinny być interpretowane w połączeniu z objawami klinicznymi i innymi badaniami dodatkowymi.

Podobna rada wynika z opublikowanych przez Giannitisa i Katusa rekomendacji dotyczącej interpretacji wyników oznaczania wysoko czułej troponiny T [15]. Stwierdzenie odosobnionego podwyższenia stężenia troponiny nie wystarcza do postawienia rozpoznania ostrego zawału serca, ponieważ wymagana jest pogłębiona ocena objawów klinicznych w celu ustalenia przyczyny i ciężkości uszkodzenia miokardium. Autorzy ci uważają, że do wczesnego rozpoznania zawału NSTEMI na podstawie stężenia hs-TnT niezbędne jest zarówno przekroczenie 99 percentyla wartości referencyjnych, jak i stwierdzenie 100% dynamiki stężenia w ciągu 3 godzin od przyjęcia do szpitala pacjenta z objawami OZW. Stosując taki algorytm, uzyskuje się 100% dodatnią wartość predykcyjną oraz 88% ujemną wartość predykcyjną [16]. Oznacza to, że rozpoznanie NSTEMI jest możliwe w 100% przypadków do 3 godzin i wydaje się, że kolejne oznaczenia hs-TnT nie przynoszą dodatkowych korzyści, jeśli u pacjenta nie występują nawracające epizody niedokrwienne i dynamiczne zmiany EKG. W przypadku pacjentów z wyjściowym (w czasie przyjęcia) stężeniem hs-TnT poniżej 99 percentyla, u których ostatecznie rozpoznano NSTEMI, przekroczenie krytycznych wartości może wystąpić nieco później – w czasie 3-6 godzin od przyjęcia do szpitala. Wykluczenie NSTEMI wymaga jednak dłuższego czasu. Według ostatnich zaleceń NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, Wielka Brytania) okienko wykluczające zawał serca wynosi dla troponin 12 godzin [17]. Zalecenia te przyznają, że testy troponinowe o wysokiej czułości mogą skrócić ten czas, lecz wymaga to dalszych badań.

Duża wczesna czułość diagnostyczna nowych testów troponinowych właściwie eliminuje potrzebę stosowania w warunkach szpitalnych innych, mniej swoistych, ale nieco wcześniejszych (dotychczas) markerów, jak mioglobina i CK-MB. Wykazały to m.in. dwa badania z zastosowaniem współczesnych czułych testów, które wykrywały troponiny (powyżej 99 percentyla) u chorych z zawałem mięśnia serca wcześniej niż mioglobina i CK-MB [18,19]. Wyjątek stanowić tu może sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (h-FABP) w przedszpitalnej (np. w pogotowiu ratunkowym i innych służbach ratowniczych) diagnostyce zawału mięśnia sercowego ze względu na dużą wczesną czułość diagnostyczną, sięgającą 86% od początku objawów [20]. Takiemu zastosowaniu tego testu sprzyja



także prostota jego wykonania (z pełnej krwi) i krótkie oczekiwanie na wynik (15 minut) [21].

Dostępność wysoko czułych testów troponinowych może wyjaśnić przyczyny nieznacznie zwiększonych stężeń troponin w przypadkach klinicznych bez uchwytnej uszkodzenia miokardium. Powszechny jest pogląd, że wykrycie troponin we krwi jest równoznaczne z martwicą kardiomiocytów [12,22], czy to w mechanizmie ostrego niedokrwienia, czy też innym, przewlekłym, bez istotnej dynamiki obserwowanej w krótkim czasie. Weryfikację tego poglądu rozpoczęła praca Hickmana i wsp. [23], którzy zaproponowali niedokrwienno-mechanizm prowadzący do uwolnienia troponin z kardiomiocytów bez ich nieodwracalnego uszkodzenia. Miałby on polegać na powstawaniu pęcherzyków na powierzchni błony komórkowej niedotlenionych (przejściowo) kardiomiocytów. Jeśli niedokrwienie się przedłuża, pęcherzyki rosną, a następnie pękają i kardiomiocyt ulega martwicy, co skutkuje przedłużonym uwalnianiem troponin. Jeśli jednak niedokrwienie jest krótkotrwałe, tj. przemija przed pęknięciem pęcherzyków, wówczas są one albo resorbowane, albo uwalniane do krążenia z zachowaniem integralności błony komórkowej. Jeśli pojawiają się w krążeniu, następuje jednorazowe uwolnienie zawartości cytoplazmy (z troponinami) i wówczas okres półtrwania troponin we krwi jest krótki. Ponadto ich stężenie jest nieznacznie podwyższone z uwagi na, jak już wspomniano, niedużą zawartość troponin w cytoplazmie. Proponowany mechanizm może odgrywać rolę w większości przypadków niestabilnej choroby wieńcowej z dodatnim wynikiem testu na obecność troponiny. Jednak, jak sugerowali już dawno temu Hamm i wsp. [24], w niestabilnej chorobie wieńcowej mogą zachodzić zarówno odwracalne, jak i nieodwracalne zmiany (uszkodzenie) kardiomiocytów. Można spekulować, że właśnie w tej drugiej sytuacji dysponowanie wysoko czułymi testami troponinowymi daje podstawę do reklasyfikacji części przypadków niestabilnej dławicy do zawału mięśnia sercowego typu NSTEMI.

Na możliwość odwracalnego uszkodzenia miokardium zdaje się wskazywać praca Sabatine i wsp. [25], którzy oznaczali troponinę I ultraczułym testem (próg wykrywalności 0,2 pg/ml) u pacjentów poddawanych testowi wysiłkowemu. Stężenie troponiny wzrastało przejściowo o 40% u pacjentów z niedokrwieniem od umiarkowanego do ciężkiego. Należy podkreślić, że ultraczuły test był przeznaczony do celów badawczych, a równolegle stosowany test komercyjny nie wykazał uchwytanych zmian.

Jeśli dalsze prace potwierdzą wczesne uwalnianie troponin w przebiegu niedokrwienia bez martwicy kardiomiocytów, pod znakiem zapytania stanie wykorzystywanie markerów niedokrwienia, takich jak albumina modyfikowana niedokrwieniem (IMA) i cholina oznaczana w pełnej krwi. Szeroki zakres stosowania troponin w chorobach układu krążenia czyniłby z nich markery bardziej uniwersalne, wypierając tym samym liczne inne markery kardiologiczne, z wyjątkiem peptydów natriuretycznych typu B.

## Testy troponinowe o wysokiej czułości w chorobach innych niż ostre zespoły wieńcowe

Skoro można wykazać obecność troponin u ludzi zdrowych, nie dziwi to, że występują one we krwi, często w zwiększonym (choć na ogół nieznacznie) stężeniu, u osób z przewlekłymi chorobami związanymi bezpośrednio lub pośrednio z układem krążenia. Dotyczy to zarówno chorób o podłożu miażdżycowym, jak i o innej etiologii. Występowanie troponin w stanach klinicznych innych niż ostre zespoły wieńcowe omówiono dokładnie we wrześniowym numerze *Kardiologii po Dyplomie* z 2008 roku z uwzględnieniem niewydolności serca, zatorowości płucnej, resuscytacji, elektroterapii, tępego urazu klatki piersiowej, toksycznego uszkodzenia serca, niewydolności nerek, posocznicy i innych [26]. Nie ma jeszcze pełnego obrazu tego zagadnienia po wprowadzeniu testów troponinowych o wysokiej czułości. Ze wstępnych danych można jednak zasadnie wnioskować, że częstość występowania podwyższonych stężeń troponin w tych stanach wyraźnie wzrosła. Ma to istotne znaczenie, ponieważ nawet nieznaczne podwyższenie troponin oznaczać może gorsze rokowanie.

Wskazuje na to unikalne badanie Omland i wsp. [27], którzy oznaczali troponinę T wysoko czułym testem (próg wykrywalności 0,001  $\mu\text{g/l}$ ) u 3679 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (część badania PACE). Okazało się, że u 3593 pacjentów (97,7%) troponina T była na poziomie progu wykrywalności lub wyższym. Częstość występowania troponiny powyżej 99 percentyla dla zdrowych osób (0,0133  $\mu\text{g/l}$ ) wynosiła wśród pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową 11,1%. Całą badaną grupę pacjentów obserwowano przez 5,2 roku (mediana) i rejestrowano częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Po uwzględnieniu korekty dla innych niezależnych czynników ryzyka okazało się, że istnieje silny i stopniowany wzrost skumulowanej częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych towarzyszący wzrostowi stężenia troponiny T (iloraz zagrożenia [HR] na jednostkę wzrostu logarytmu naturalnego stężenia hs-TnT 2,09, 95% PU 1,60-2,74,  $p < 0,001$ ) oraz niewydolności serca (HR 2,20, 95% PU 1,66-2,90,  $p < 0,001$ ). Wzrost ryzyka u chorych był także wyraźny w zakresie bardzo małych stężeń troponiny T oznaczanej metodą wysokiej czułości (poniżej 99 percentyla wartości dla ludzi zdrowych). Nie zaobserwowano natomiast żadnego związku między stężeniami troponiny a częstością występowania zawału mięśnia sercowego. To ostatnie spostrzeżenie różni się od prognostycznej roli troponin (w tym wysoko czułych) [28] w ostrych zespołach wieńcowych w odniesieniu do częstości występowania zawału mięśnia sercowego i zgonu. Nawet niewielki wzrost stężenia wysoko czułej troponiny I (około 2 razy ponad 99 percentyl) u chorych z objawami OZW związany był z około 2,5-krotnym wzrostem częstości zgonu lub zawału zarówno w okresie 30 dni, jak i 12 miesięcy w porównaniu z chorymi ze stężeniami poniżej tego punktu odcięcia [29].

Jedną z najczęstszych, poza OZW, sercowych przyczyn występowania podwyższonych stężeń troponin jest przewlekła niewydolność serca. Zastosowanie testów troponinowych o wysokiej czułości sprawiło wyraźny wzrost częstości wykrywania podwyższonych stężeń. Latini i wsp. [30], badając 4053 pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca, wykryli troponinę T standardowym testem u 10,4% badanych oraz testem o wysokiej czułości (hs-TnT) u 92%. Pacjenci ze stężeniami hs-TnT powyżej mediany (12 ng/l) częściej charakteryzowali się bardziej zaawansowaną niewydolnością (klasa III i IV wg NYHA). Stężenia hs-TnT były u zdecydowanej większości pacjentów stabilne w ciągu 4 miesięcy – tylko u 12,3% chorych oscylowały poniżej i powyżej mediany. Stężenia hs-TnT wykazywały silny związek z umieralnością ogólną – wynosiła ona 7,8% w najniższym kwartylu i 35,6% w najwyższym ( $p < 0,001$ ) w ciągu 24 miesięcy obserwacji. Tsutamoto i wsp. [31] wykazali ponad 3-krotny wzrost częstości podwyższonych stężeń troponiny I oznaczanej metodą wysoko czułą (42% pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca) vs 12% przy zastosowaniu testu standardowego (cTnT). Potwierdzili oni także prognostyczną wartość hs-TnI w odniesieniu do umieralności ogólnej.

Jedną z częstszych pozasercowych przyczyn wzrostu stężenia troponin jest niewydolność nerek. Według Melansona i wsp. około 50% pacjentów z niewydolnością nerek (eGFR  $< 60$  ml/min) miało podwyższone stężenie wysoko czułej troponiny I [9]. Wykazano znaczącą ujemną zależność między stężeniami troponiny a GFR ( $-0,37$ ,  $p < 00001$ ) w grupie hospitalizowanych pacjentów po wykluczeniu przypadków OZW, chirurgicznych i pacjentów z innymi istotnymi chorobami. Nieznacznie podwyższone stężenia troponiny oznaczanej wysoko czułym testem powinny być interpretowane w odniesieniu do czynności nerek (stężenia kreatyniny lub eGFR). Po wprowadzeniu czułych testów na troponinę I okazało się, że stężenie tego markera jest często podwyższone w niewydolności nerek, co dawniej uważano za unikalną cechę troponiny T. Jacobs i wsp. [32], mierząc wielokrotnie stężenie troponiny T wysoko czułym testem (hsTnT) u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek bez objawów chorób serca, wykazali jej podwyższenie u wszystkich badanych. Troponina mierzona tym testem była o 20% częściej wykrywana niż za pomocą testu standardowego. Większe stężenia wykazano w podgrupie pacjentów z przebytymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Badacze sugerują, że okresowe monitorowanie stężenia hs-TnT może przyczynić się do wczesnej identyfikacji pacjentów z dużym ryzykiem takich zdarzeń. W innym badaniu wykazano, że wysoko czuła troponina T jest bardziej związana z chorobami układu krążenia u chorych na przewlekłą niewydolność nerek niż wysoko czuła troponina I [33]. Ostatnio McGill i wsp. udowodnili, że wysoko czuła troponina T jest najsilniejszym długoterminowym czynnikiem predykcyjnym umieralności ogólnej wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych dializoterapii (w 3,5-letniej obserwacji) [34].

W przypadku występowania u chorych z objawami OZW chorób współistniejących, w których może wystąpić zwiększenie stężenia troponin, ocena dynamiki ich wzrostu oraz kontekst kliniczny są szczególnie ważne.

## Podsumowanie

Opracowanie testów troponinowych o wysokiej czułości analitycznej spełniło wszystkie wymagania uniwersalnej definicji zawału mięśnia sercowego w kontekście biomarkerów sercowych. Definicja ta, uzgodniona w 2007 roku przez towarzystwa naukowe (ESC, ACCF, AHA, WHF), preferuje jako biomarker troponiny, a przekroczenie ich stężenia powyżej 99 percentyla wartości w populacji osób zdrowych uznaje się za diagnostyczne dla zawału serca, o ile wystąpi to na skutek ostrego niedokrwienia i o ile nieprecyzyjność testu jest mała ( $\leq 10\%$ ). Dodatkowym warunkiem jest wzrost, a następnie spadek stężenia troponin. Definicja ta jest bardzo przejrzysta. Wysoko czułe testy pozwalają wykryć mierzalne stężenia troponin nawet u zdecydowanej większości (ponad 90%) ludzi zdrowych, co było niewykonalne przy użyciu testów dostępnych wcześniej. Precyzyjne ustalenie punktu odcięcia dla zawału (99 percentyl) nie stanowi już problemu analitycznego. Jego wartość będzie bardziej zależna od składu grupy referencyjnej (wieku, płci, częstości występowania bezobjawowych zaburzeń itp.). Zastosowanie testów troponinowych o wysokiej czułości pozwala przyspieszyć diagnostykę zawału serca, ponieważ ich wczesna czułość diagnostyczna wynosi około 90% przy przyjęciu do szpitala. W ciągu następnych 3-6 godzin czułość wzrasta prawie do 100%. Oznacza to skrócenie czasu definitywnej biochemicznej diagnostyki zawału serca u większości chorych z OZW o co najmniej połowę. W 6 godzin można także skutecznie wykluczyć zawał serca (ujemna wartość predykcyjna 88-99%, w zależności od testu). Rekomendacje i przezorność wskazują jednak na razie na potrzebę nieco dłuższego czasu do pełnego wykluczenia (do 12 godzin). Wyraźny wzrost wczesnej czułości diagnostycznej nowych testów troponinowych okupiono niedużym zmniejszeniem swoistości w odniesieniu do zawału mięśnia sercowego. Wynika to z występowania podwyższonych (zwykle nieznacznie) stężeń troponin w innych chorobach serca lub z powodu innych chorób nie dotyczących bezpośrednio mięśnia serca. Wysoko czułe testy troponinowe częściej niż dotychczasowe standardowe testy wykrywają troponiny w innych stanach niż ostre zespoły wieńcowe (np. w niewydolności serca czy nerek). W celu różnicowania tych stanów z zawałem serca zaleca się seryjne pomiary troponin i ocenę dynamiki wzrostu ich stężenia (lub spadku). Zwiększa to swoistość troponin w odniesieniu do zawału. Nie ma jednak obecnie zaleceń co do nasilenia dynamiki zmian wysoko czułych troponin potrzebnej do postawienia rozpoznania zawału. Sugerowana w różnych źródłach dla różnych testów wysokiej czułości dynamika troponin to 30-100% i więcej w ciągu 3-6 godzin w porównaniu z wartościami wyjściowymi (po przyjęciu). Wydaje się, że w od-

niesieniu do wysoko czułej troponiny T 2-krotne zwiększenie jej stężenia w czasie do 3 godzin jest rozsądnym równoważeniem diagnostycznej czułości i swoistości. Jedną z konsekwencji wprowadzenia wysoko czułych testów troponinowych będzie wzrost częstości rozpoznawania zawału serca. Na wzrost ten w pewnej mierze składają się będzie wczesna reklasyfikacja części przypadków (ok. 10-20%) niestabilnej choroby wieńcowej do zawału typu NSTEMI. Inną konsekwencją wprowadzenia do praktyki wysoko czułych testów troponinowych może być wyeliminowanie innych wczesnych markerów uszkodzenia miokardium, takich jak mioglobina i CK-MB. Wykrywanie troponin eksperymentalnymi ultraczułymi testami w przypadkach klinicznych bez uchwytne uszkodzenia miokardium spowodowało powstanie hipotezy o możliwości uwalniania troponin w przebiegu odwracalnego, niedokrwiennego, ale niemartwiczego uszkodzenia miokardium. Do jej weryfikacji potrzebne są jednak dalsze badania. Pogląd, że wzrost stężenia troponin następuje wskutek martwicy kardiomiocytów, nadal obowiązuje. Podwyższenie stężenia troponin, niezależnie od mechanizmu, oznacza zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu. Dla wysoko czułych troponin wykazano to (oprócz OZW) w stabilnej chorobie wieńcowej, zastoinowej niewydolności serca i przewlekłej niewydolności nerek. Wysoko czułe testy troponinowe są przede wszystkim udoskonalonym narzędziem w diagnostyce zawału mięśnia sercowego. Jednak jak każde precyzyjne narzędzie, wymagają doświadczenia w ich stosowaniu. Właściwa interpretacja seryjnych pomiarów troponin oznaczanych metodą wysokiej czułości powinna odbywać się szerokim kontekście objawów klinicznych, badań elektrokardiograficznych i innych badań dodatkowych. Wówczas prawdopodobieństwo postawienia niewłaściwej diagnozy będzie znikome, a korzyści ze stosowania lepszych testów staną się jeszcze bardziej oczywiste.

## Piśmiennictwo

1. Myocardial infarction redefined – A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-1513.
2. Thygesen K, Alpert J, White H, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-2538.
3. Katus H, Giannitsis E, Jaffe A, et al. Higher sensitivity troponin assays: Quo vadis? *Eur Heart J* 2009; 30: 127-128.
4. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010; 56: 254-261.
5. Bergmann O, Bhardwaj R, Bernard S. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009; 324: 98-102.
6. Melanson S, Morrow D, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 282-286.
7. 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.
8. Keller T, Zeller T, Peetz D. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *NEJM* 2009; 361: 868-877.



9. Melanson S, Conrad M, Mosammaparast N, et al. Implementation of a highly sensitive cardiac troponin I assay: Test volumes, positivity rates and interpretation of results. *Clin Chim Acta* 2008; 395: 57-61.
10. Wilson S, Sabatine M, Braunwald E, et al. Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: Observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial. *Am Heart J* 2009; 158: 386-391.
11. Wu A, Jaffe A. 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.
12. Morrow D, Cannon C, Jesse R, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007; 53: 552-574.
13. Wu A, Lu Q, 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: 152-158.
14. Wu A. Interpretation of high sensitivity cardiac troponin I results: Reference to biological variability in patients who present to the emergency room with chest pain: Case report series. *Clin Chim Acta* 2009; 401: 170-174.
15. Giannitsis E, Katus H. Current recommendations for interpretation of the highly sensitive troponin T assay for diagnostic, therapeutic and prognostic purposes in patients with a non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome. *Eur Cardiol* 2010; 5: 44-47.
16. Giannitsis E, Becker M, Kurtz K, et al. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010; 56: 642-650.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence: Chest pain of recent onset: full guideline. 24 March 2010.
18. Eggers K, Oldgren J, Nordenskjold A, et al. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: 574-581.
19. Kavsak P, MacRae A, Newman A, et al. Effects of contemporary troponin assay sensitivity on the utility of the early markers myoglobin and CKMB isoforms in evaluating patients with possible acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 2007; 380: 213-216.
20. Haltern G, Peiniger S, Bufe A, et al. Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1-9.
21. Liao J, Pui-yee Chan C, Cheung Y, et al. Human heart-type fatty acid-binding protein for on-site diagnosis of early acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2009; 133: 420-423.
22. Kurz K, Giannitsis E, Zehelein J, et al. Highly sensitive cardiac troponin T remains constant after brief exercise- or pharmacologic-induced reversible myocardial ischemia. *Clin Chem* 2008; 54: 1234-1238.
23. Hickman P, Potter J, Aroney C, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 318-323.
24. Hamm C, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-150.
25. Sabatine M, Morrow D, de Lemos J, et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress-induced myocardial ischemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J* 2009; 30: 162-169.
26. Piechota W, Piechota W. Troponiny w stanach klinicznych innych niż ostre zespoły wieńcowe. *Kardiologia po Dypl* 2008; 7 (8): 93-98.
27. Omland T, de Lemos J, Sabatine M, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2538-2547.
28. Kavsak P, Wang X, Ko T, et al. Short- and long-term risk stratification using a next-generation, high-sensitivity research cardiac troponin I (hs-TnT) assay in an emergency department chest pain population. *Clin Chem* 2009; 55: 1809-1816.
29. Bonaca M, Scirica B, Sabatine M, et al. Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2118-2124.
30. Latini R, Masson S, Anand I, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1242-1249.
31. Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, et al. Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2010; 159: 63-67.
32. Jacobs L, van de Kerkhof J, Mingels A, et al. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 283-290.
33. DeFilippi C, Christenson R, Henderson S, et al. Interpreting new high sensitive troponin I and T assays in the setting of chronic kidney disease. *JACC* 2010; 55: 10A A118.E1105.
34. McGill D, Talaulikar G, Potter J, et al. Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 936-939.