

Přehled a použití validovaných algoritmů využívajících vysoce senzitivní metodu stanovení srdečního troponinu k časně diagnostice akutního infarktu myokardu

(Overview and application of validated algorithms using high-sensitivity cardiac troponin assays for early diagnosis of acute myocardial infarction)

Vladimír Jakub^{a,b}, Tomáš Ondrůš^{a,b}, Miroslava Beňovská^{c,d}, Martin Doleček^e, Andrea Křivanová^{f,g}, Hana Šimáčková^h, Tomáš Zatočil^a, Petr Kala^{a,b}, Jiří Pařenica^{a,b}, Petr Lokaj^{a,b}

^a Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno

^b Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

^c Ústav laboratorní medicíny – Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Brno, Brno

^d Katedra laboratorních metod, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

^e Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Brno, Brno

^f Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno

^g Interní hematologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

^h Klinika interní, geriatrie a praktického lékařství, Fakultní nemocnice Brno, Brno

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 1. 5. 2021

Přijat: 23. 5. 2021

Dostupný online: 23. 11. 2021

Klíčová slova:

Akutní infarkt myokardu

Akutní koronární syndrom

Algoritmus

Vysoce senzitivní troponin

SOUHRN

Bolesti na hrudi jsou jedním z vedoucích důvodů návštěv urgentního příjmu a hlavním symptomem akutního infarktu myokardu (AIM). Základem diagnostiky AIM je stanovení hodnoty biochemických markerů srdeční ischémie v krvi. Aktuálním zlatým standardem je srdeční troponin. Rozšíření vysoce senzitivních metod umožňujících detekci velmi nízkých hodnot srdečního troponinu představuje výzvu pro správnou interpretaci výsledků. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti upřednostňují použití validovaných algoritmů rule out/rule in k rychlému a bezpečnému vyloučení AIM a/nebo k časně identifikaci a zahájení léčby pacientů s vysokým rizikem finální diagnózy AIM. Článek předkládá srozumitelné informace o využití vysoce senzitivní metodiky stanovení srdečních troponinů v klinické praxi. Přináší algoritmy preferované Evropskou kardiologickou společností a užitečné informace k interpretaci výsledků v některých specifických skupinách pacientů.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Chest pain is one of the leading reasons for emergency department visits and the chief symptom of acute myocardial infarction (AMI). The measurement of myocardial injury biochemical markers' blood level is essential for the diagnosis of AMI. Cardiac troponin is the current international gold standard marker. The contemporary expansion in the usage of high-sensitivity assays that can detect cardiac troponin at very low levels presents a challenge for accurate interpretation of results. European Society of Cardiology guidelines prioritize the employment of validated rule out/rule in algorithms to rule out AMI safely and rapidly and/or to early identification of patients with high risk for AMI and initiation of their therapy. This article presents comprehensible information about use of high-sensitivity cardiac troponins in clinical practice. It also provides algorithms preferred by European Society of Cardiology and useful information to interpret results in specific groups of patients.

Keywords:

Acute coronary syndrome

Acute myocardial infarction

Algorithm

High-sensitivity troponin

Adresa pro korespondenci: MUDr. Petr Lokaj, Ph.D., Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, e-mail: alveus@seznam.cz
DOI: 10.33678/cor.2021.064

Úvod – pacient s bolestí na hrudi

Bolesti na hrudi představují jednu z nejčastějších příčin vyšetření na urgentních příjmech. V České republice je ročně hospitalizováno dle dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) ČR až 18–19 tisíc pacientů s akutním infarktem myokardu.¹ Finální diagnózu akutní infarkt myokardu má v populaci pacientů vyšetřených na urgentních příjmech pro bolesti na hrudi asi jen 15–20 %.^{2–4} V České republice se dá předpokládat ročně 90–120 tisíc pacientů vyšetřených pro bolesti na hrudi. Počet vyšetřených pacientů může být vyšší, protože ročně je dle údajů zdravotních pojišťoven stanovena hodnota troponinu v ČR, který se užívá k vyloučení akutního koronárního syndromu (AKS), téměř u 300 tisíc lidí.

Základem vyšetření pacientů s bolestí na hrudi je správně odebraná anamnéza, klinické vyšetření a klidový EKG záznam. V řadě případů může pomoci echokardiografické vyšetření.⁵ Ve skupině pacientů s podezřením na AKS bez elevace úseku ST (NSTEMI-AKS) se stalo standardem k vyloučení (rule-out) nebo potvrzení diagnózy (rule-in) vyšetření pomocí kardioprotektivních biomarkerů. Podle současných doporučení je preferováno stanovení kardiálního troponinu (I nebo T) vysoce senzitivní metodou.⁵ U pacienta s AKS s perzistující elevací úseku ST nebo velmi vysokým rizikem je s největší pravděpodobností zprůchodnění infarktové tepny. V takovém případě nečekáme na výsledek biochemických vyšetření.

Srdeční troponiny a jejich stanovení vysoce senzitivní metodou – základní analytické pojmy

Srdeční troponiny (cTn) I a T jsou proteiny kontraktilního aparátu kardiomyocytů a jsou specifické právě pro tyto buňky. Srdeční troponiny jsou přítomné také volně v cytoplazmě kardiomyocytů. Při strukturálním poškození kardiomyocytů proto dochází rychle k jejich uvolnění do krevního oběhu, a to nezávisle na etiologii infarktu.⁶ Pro svou organovou specifitu a vysokou senzitivitu představují biochemický marker první volby v detekci poškození myokardu a použití jiných markerů (např. myoglobinu, myokardiálního izoenzymu kreatinkinázy – CK-MB) než cTn v diagnostice NSTEMI-AKS není dle Evropské kardiologické společnosti (ESC) doporučeno.⁵ Správnou klinickou interpretaci laboratorního stanovení koncentrace cTn v krvi může podpořit znalost některých pojmů. LoB (level of blank) představuje nejvyšší výsledek měření, který může být pozorován (s určenou pravděpodobností) pro slepý (blank) vzorek. LoB nepředstavuje koncentraci, od které lze měřit (nezaměňovat za level of detection), ale množství, pro které je bezpečně generován pozitivní signál měřicího systému (z analytického hlediska se jedná o 95. percentil analytického signálu testovaného vzorku, séra nebo plazmy, při nulové koncentraci cTn). LoB uvádíme pro úplnost, v klinické praxi se běžně nevyužívá. Z klinického hlediska je důležitá hodnota LoD (level of detection – hladina detekovatelnosti) – nejnižší koncentrace cTn ve vzorku, která je spolehlivě detekovatelná testem (analyticky je definována jako průměrná hodnota

koncentrace, při které je 95% spolehlivost, že hodnota signálu při analytickém stanovení je nad LoB). Dále je definován 99. percentil vyšetření „zdravé“ referenční populace, který představuje konsenzuálně určenou cut-off hodnotu odlišující ještě normální hodnoty cTn od zvýšených. Laboratorní kity používané v klinické praxi by měly mít variační koeficient (coefficient of variation, CV) v oblasti 99. percentilu 10 % a méně. Dalším důležitým pojmem, který lze využít v klinické praxi, je myokardiální poškození, které je definováno laboratorně jako zvýšení hodnoty cTn nad 99. percentil.⁷ Hodnota 99. percentilu je stanovena experimentálně výrobcem pro jednotlivé diagnostické testy. Problémem konceptu 99. percentilu jsou demografické rozdíly různých populací, analytické rozdíly jednotlivých diagnostických testů a také rozdíly v definování „zdravé“ populace. Z toho vyplývá nemožnost přímého porovnání ani přepočtu výsledků cTn stanovených rozdílnými testy. Je proto nutné znát hodnotu 99. percentilu dle dokumentace výrobce používaného testu, což platí zejména pro metody hs-cTnI různých výrobců, protože hs-cTnT je stanovováno pouze unikátní patentovanou metodou firmy Roche. Hodnoty 99. percentilu, LoD, LoB a CV pro jednotlivé kity je taky možné najít na webu Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny (IFCC).⁸

V současnosti je doporučeno stanovení cTn vysoce senzitivními (high-sensitivity – hs) metodami, které zvýšily schopnost detekce a kvantifikace poškození myokardu. To pomohlo k zrychlení a zpřesnění diagnostiky infarktu myokardu (IM).^{5,7} Vysoce senzitivní metody definuje IFCC pomocí dvou Appleho kritérií: 1. variační koeficient 99. percentilu zdravé populace $\leq 10\%$ a 2. schopnost změřit u alespoň 50 % zdravých osob hodnotu cTn vyšší než LoD a nižší než 99. percentil zdravých osob.⁹ Věk, renální dysfunkce, čas od vzniku bolesti a pohlaví jsou, mimo chronická srdeční onemocnění, faktory, které nejvíce ovlivňují koncentraci hs-cTn u pacientů s podezřením na NSTEMI-AKS. Chronické stabilní zvýšení hodnoty cTn nad hodnotu 99. percentilu představuje dle definice myokardiální postižení (myocardial injury) a je častější u pacientů s vyšším věkem a při renální dysfunkci. Je to dáno především častým kardiiovaskulárním onemocněním těchto pacientů. U žen jsou hodnoty 99. percentilu nižší, proto některá doporučení preferují používat hodnoty 99. percentilu specifické pro pohlaví.⁷ Na druhé straně použití cut-off hodnot specifických pro pohlaví nepřineslo v klinické praxi při diagnostice infarktu myokardu na urgentním příjmu oproti jednotné cut-off hodnotě významnou reklasifikaci pacientů. To se vysvětluje korekcí pohlavních rozdílů vyšším věkem u žen s IM.^{10,11} Proto ESC při použití algoritmu pro NSTEMI-AKS doporučuje ponechat standardní jednotné cut-off hodnoty těchto algoritmů do doby, než bude možné zahrnout efekt všech čtyř ovlivňujících faktorů.^{5,7} V České republice je podle dat externího hodnocení kvality laboratoří používaných pět laboratorních souprav pro stanovení cTnI vysoce senzitivní metodou (Access, firma BeckmanCoulter; Architect + Alinity, firma Abbott; Centaur + Atellica, firma Siemens; Pathfast, firma PSH; AIA PACK, firma TOSOH) a 1 souprava pro hs-cTnT (Elecsys®, firma Roche). Diagnostická přesnost hs-cTnT a hs-cTnI je porovnatelná.^{12,13}

Tabulka 1 – Rozdělení příčin elevace koncentrace srdečních troponinů podle ischemického a neischemického původu⁵⁻⁷

Myokardiální poškození související s akutní ischemií
Ischemie myokardu při ruptuře aterosklerotického plátu a trombóze (IM 1. typu)
Ischemie myokardu při nepoměru mezi dodávkou a potřebou kyslíku (IM 2. typu)
<ul style="list-style-type: none"> • Koronární spasmus, koronární embolizace, mikrovaskulární dysfunkce • Disekce aorty nebo těžká vada aortální chlopně • Setrvalá tachykardie nebo bradykardie • Hypotenze nebo těžká hypertenze • Těžká anémie, těžké respirační selhání
Ostatní příčiny myokardiálního poškození
<ul style="list-style-type: none"> • Srdeční příčiny • Srdeční selhání, akutní a chronické • Zánětlivá onemocnění (myokarditida, postižení myokardu při perikarditidě a infekční endokarditidě) • Kardiomyopatie, takotsubo syndrom • Trauma (srdeční kontuze, katérová ablace, defibrilační výboj, implantace kardiostimulátoru, endomyokardiální biopsie, kardiokirurgická operace, KPR) • Perkutánní koronární intervence • Systémové příčiny • Léková toxicita (např. antracykliny a herceptin) • Plicní embolie, plicní hypertenze • Akutní neurologické onemocnění, např. cévní mozková příhoda a subarachnoidální krvácení • Chronické onemocnění ledvin • Kriticky nemocní (např. šok, seps, popáleniny)

IM – infarkt myokardu; KPR – kardiopulmonární resuscitace.

Příčiny elevace cTn

Zvýšení koncentrace cTn v krvi nad 99. percentil je způsobeno poškozením myokardu. Zcela raritně se můžeme setkat s falešně pozitivním testem. Obecně lze příčiny elevace troponinu rozdělit na ischemické a neischemické nebo kardiální a systémové (tabulka 1). Pokud nejsou přítomny klinické známky ischemie myokardu, je potřeba pátrat po jiných příčinách elevace cTn. Velice důležité je odlišit akutní myokardiální poškození od chronického pomocí zachycení změny koncentrace cTn v čase. V klinické praxi se snažíme dokumentovat vzestup a/nebo pokles hodnot opakovaným měřením cTn. Za signifikantní se považuje změna > 20 % nebo ještě lépe změna absolutní hodnoty hs-cTn, která je definována v závislosti na čase (odstup od stanovení obou měření se užívá jedna, dvě nebo tři hodiny) a typu použitého laboratorního kitu.^{7,14}

Čtvrtá univerzální definice infarktu myokardu

Historicky lze sledovat, jak definice infarktu myokardu sledovala pokrok laboratorních metod detekujících myokardiální poškození.⁶ Nejaktuálnější čtvrtá univerzální definice IM z roku 2018 definuje myokardiální poškození (myocardial injury) jako průkaz zvýšené hodnoty srdečních troponinů. Podkladem akutního infarktu myokardu je akutní myokardiální poškození způsobené ischemií. Klinicky se dělí na pět typů. Infarkt myokardu 1. typu je

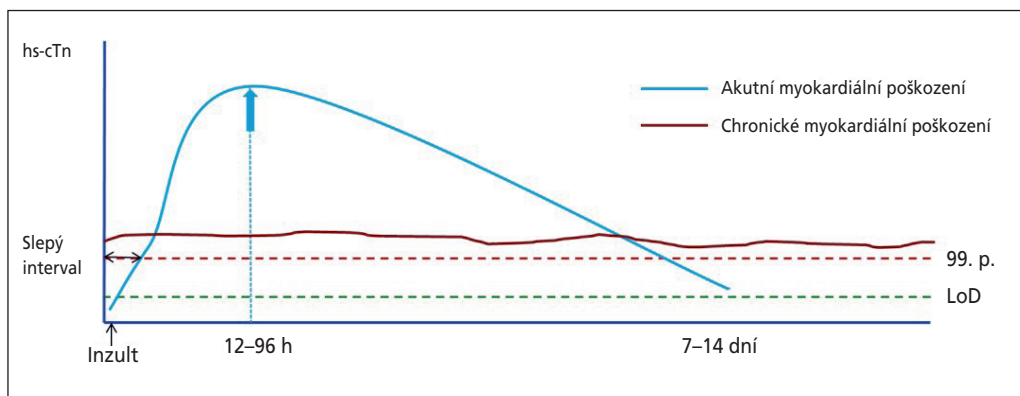
způsoben atherotrombotickým postižením koronární tepny obvykle spouštěným rupturou nebo erozí aterosklerotického plátu. Diagnostické kritérium pro IM 1. typu je přítomnost vzestupu a/nebo poklesu koncentrace cTn s minimálně jednou hodnotou nad 99. percentil a zároveň klinický a/nebo EKG a/nebo zobrazovací metodou dokladovaný nálezkem akutní ischemie myokardu. Infarkt myokardu 2. typu vzniká v důsledku myokardiální ischemie na podkladě nepoměru mezi dodávkou a potřebou kyslíku bez přítomnosti koronární atherotrombózy (například spasmus koronárních tepen, embolie do koronárních tepen, disekce koronární tepny, tachy-brady arytmiie, těžká anémie, respirační selhání, těžká hypotenze nebo hypertenze nebo septický šok). Tento typ infarktu myokardu může být podpořen významným aterosklerotickým postižením koronárních tepen bez průkazu přítomnosti trombu. Infarkt myokardu 4. a 5. typu je spojený s výkonem na koronárních tepnách (perkutánní koronární intervence, resp. aortokoronární bypass). Infarkt myokardu 3. typu zahrnuje pacienty s klinicky zjevným nebo patologicky prokázaným infarktem myokardu, ale bez laboratorního průkazu myokardiálního poškození (např. náhlá srdeční smrt se zachycenou myokardiální ischemií). V laboratorní diagnostice se preferuje použití vysoce senzitivních metod stanovení cTnT nebo cTnI. V případě nedostupnosti stanovení cTn je možné použít stanovení CK-MB.⁷

Dynamika cTn u myokardiálního poškození

Uvolnění cTn do krve při akutním myokardiálním poškození je ovlivněno průtokem krve a existuje významná variabilita v rychlosti dosažení hodnot přesahujících 99. percentil a vrcholových hodnot. Současné algoritmy ke stratifikaci pacientů s bolestí na hrudi využívají mimo absolutní hodnoty cTn i princip změny koncentrace cTn za určitý čas, který se označuje jako delta (symbol Δ).⁷ Pomocí vysoce senzitivních metod je možné zachytit vzestup cTn již 15 minut po poškození myokardu.¹⁵ Nicméně negativní hodnota cTn do tří hodin od vzniku potíží jednoznačně nevylučuje infarkt myokardu, hovoříme o tzv. slepém intervalu. Jak dokumentuje obrázek 1, nejprve dochází k vzestupu koncentrace cTn v krvi v hodnotách pod 99. percentilem, pak následuje relativně rychlý vzestup koncentrace, kdy je delta nejlépe patrná. Vrcholu koncentrace cTn je dosaženo za 12–24 hodin, v závislosti na revascularizaci infarktové tepny. V době vrcholu nemusí být hodnota delty při opakovaném odběru v časovém intervalu jedné až tří hodin zachytitelná. Za vrcholem dochází k relativně pomalejšímu poklesu koncentrace cTn (obr. 1). Opakovaný odběr cTn pomáhá rozlišit akutní a chronické myokardiální poškození. Z uvedeného je patrné, že jednorázové stanovení cTn, zejména v prvních třech hodinách, je k vyloučení myokardiálního poškození nedostatečné.⁷

Validované protokoly k rizikové stratifikaci pacientů s bolestí na hrudi

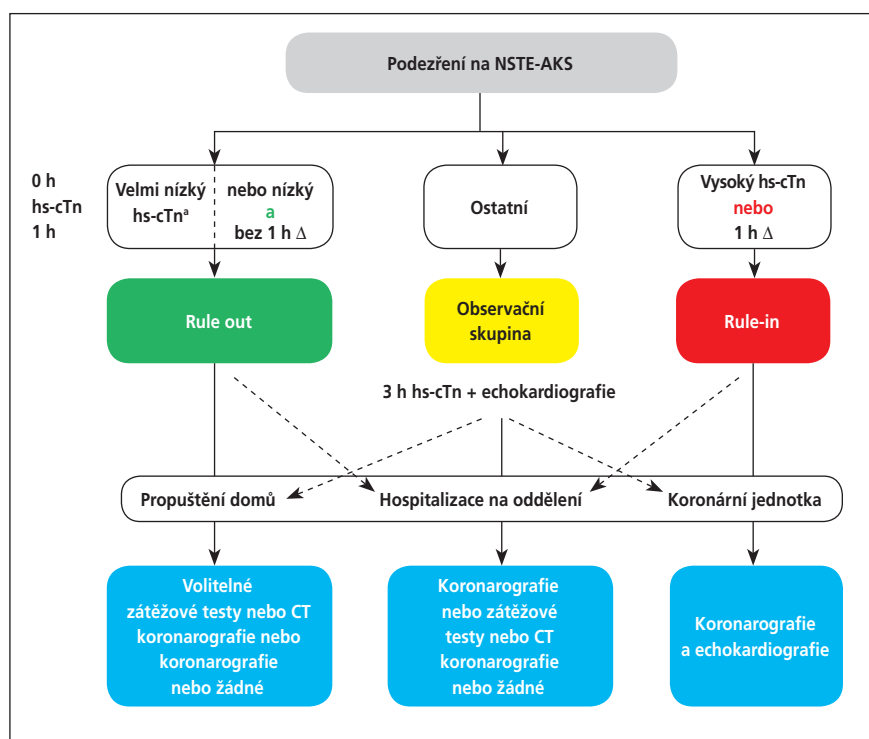
V odborné literatuře byla publikována řada algoritmů využívajících vysoce senzitivní metodu stanovení cTn k rizikové stratifikaci pacientů s bolestí na hrudi, samozřejmě



Obr. 1 – Dynamika cTn u myokardiálního poškození. 99. p. – 99. percentil; hs-cTn – srdeční troponiny stanovené vysoce senzitivní metodou; LoD – hladina detekovatelnosti.

ve spojení s vyhodnocením EKG a klinickým zhodnocením. Práce jsou založeny na rozsáhlých, většinou prospektivně sledovaných skupinách pacientů vyšetřených na urgentních příjmech s podezřením na AKS. V klinické praxi je důležité, aby každá nemocnice měla zavedený jeden algoritmus, který konzistentně používají všichni lékaři. Daný algoritmus musí být validovaný pro laboratorní metodu, kterou nemocnice ke stanovení cTn používá. Algoritmy slouží k rychlé stratifikaci rizika, jak je u pacienta pravděpodobná finální diagnóza akutního infarktu myokardu. Pacienti jsou rozděleni do skupiny s velmi malým rizikem finální diagnózy infarktu myokardu (riziko nižší než 0,5 %) – skupina rule-out; skupiny, kdy je infarkt myokardu vysoce pravděpodobný – skupina rule-in (kolem

70 % pacientů má finální diagnózu infarktu myokardu); a skupiny observační, kdy bývá finální diagnóza infarktu myokardu asi u 25 % pacientů (obr. 2).⁵ Je potřeba zdůraznit, že algoritmy neslouží k určení finální diagnózy, ale pouze k rizikové stratifikaci a rychlému rozhodnutí, jak se dále o pacienta na urgentním příjmu postarat. Je nutné si uvědomit, že pokud je pacient přiřazen do skupiny rule-out, neznamená to, že může být automaticky propuštěn. Finální diagnóza může být i nestabilní angina pectoris nebo jiné závažné onemocnění (např. plicní embolie, aortální disekce a jiné). Na druhé straně prognóza těchto pacientů je dle studií velmi dobrá, riziko úmrtí nízké, a pokud jsme vyloučili jiné závažné onemocnění, lze většinou pacienta došetřit ambulantně.^{2,12,16,17} Naopak



Obr. 2 – 0/1h algoritmus ESC, upraveno dle Colleta et al.⁵ 0 a 1 h označují čas od prvního odběru. hs-cTn – srdeční troponiny stanovené vysoce senzitivní metodou; NSTEMI-AKS – akutní koronární syndrom bez elevací úseku ST. ^a Jenom při začátku bolesti na hrudi déle než tři hodiny od odběru.

Tabulka 2 – Cut-off hodnoty 0/1h a 0/2h algoritmů ESC specifické pro jednotlivé laboratorní kity hs-cTn⁵

0/1 h algoritmus ESC	Velmi nízký hs-cTn	Nízký hs-cTn	Bez 1 h Δ	Vysoký hs-cTn	1 h Δ
hs-cTnT (Elecsys®, Roche)	< 5	< 12	< 3	≥ 52	≥ 5
hs-cTnI (Architect®, Abbott)	< 4	< 5	< 2	≥ 64	≥ 6
hs-cTnI (Centaur®, Siemens)	< 3	< 6	< 3	≥ 120	≥ 12
hs-cTnI (Access®, BeckmanCoulter)	< 4	< 5	< 4	≥ 50	≥ 15
hs-cTnI (Pathfast®, LSI Medience)	< 3	< 4	< 3	≥ 90	≥ 20
0/2h algoritmus ESC					
hs-cTnT (Elecsys®, Roche)	< 5	< 14	< 4	≥ 52	≥ 10
hs-cTnI (Architect®, Abbott)	< 4	< 6	< 2	≥ 64	≥ 15
hs-cTnI (Centaur®, Siemens)	< 3	< 8	< 7	≥ 120	≥ 20
hs-cTnI (Access®, BeckmanCoulter)	< 4	< 5	< 5	≥ 50	≥ 20
hs-cTnI (Pathfast®, LSI Medience)	< 3	Zatím neurčeno	Zatím neurčeno	≥ 90	Zatím neurčeno

ESC – Evropská kardiologická společnost; hs-cTnI – srdeční troponin I stanovený vysoce senzitivní metodou; hs-cTnT – srdeční troponin T stanovený vysoce senzitivní metodou.

ve skupině pacientů rule-in je doporučeno časné invazivní došetření. Skupina observační by měla být rovněž došetřena za hospitalizace. V porovnání s doporučením ESC z roku 2015 došlo v aktuálních doporučeních z roku 2020 k preferenci jedno- a dvouhodinových algoritmů oproti tříhodinovému algoritmu. Dříve doporučovaný tříhodinový algoritmus, který je založený na hodnotách 99. percentilu, oproti rychlejšími algoritmům používajícím nižší cut-off hodnoty troponinu pro rule-out, má nižší poměr mezi bezpečností a efektivitou.^{5,18} Efektivita se hodnotí mírou schopnosti algoritmu zařadit správně co největší počet pacientů do skupiny rule-in nebo rule-out. Využití jedno- a dvouhodinových protokolů má výhodu v urychlení diagnostiky pacienta na urgentním příjmu. Přitom je zachována vysoká negativní prediktivní hodnota rule-out i v podskupině pacientů vyšetřených ≤ 3 h (resp. i ≤ 2 h) od vzniku potíží. Tito pacienti tvoří až kolem 30 % všech pacientů.² U pacientů vyšetřených < 1 h od vzniku potíží a zařazených do rule-out se doporučuje zvážit kontrolní odběr v čase 3 h, protože těchto pacientů bylo v studiích relativně málo.⁵

0/1h a 0/2h algoritmus ESC

Pacientům je proveden vstupní odběr hs-cTn. Pokud od vzniku bolestí uplynuly více než tři hodiny a vstupní hodnota je velmi nízká (většinou se jedná o hodnotu na úrovni LoD pro daný laboratorní kit, viz tabulku 2), nebo je vstupní hodnota nízká a během hodiny, resp. dvou hodin nedojde k signifikantní změně (viz hodnotu delta, tabulka 2), může být finální diagnóza NSTEMI s vysokou pravděpodobností vyloučena (skupina rule-out). Pokud je vstupní hodnota hs-cTn vysoká nebo dojde k signifikantní změně koncentrace během jedné, resp. dvou hodin, je vysoké podezření na NSTEMI a ke zvážení je hospitalizace na monitorovaném lůžku, invazivní vyšetření pacienta a echokardiografie. Mimo pacientů s IM sem mohou spadat pacienti např. s myokarditidou nebo takotsubo syndromem. I u těchto pacientů je však indikováno provedení koronarografie ke stanovení finální diagnózy. Zbývající pacienti, kteří

nesplňují kritéria rule-in nebo rule-out (elevace troponinu bez dynamiky nebo hodnota troponinu pod cut-off hodnotou, ale s dynamikou), jsou zařazeni do observační skupiny (obr. 2). Těmto pacientům je možné odběr opakovat po třech hodinách od iniciálního odběru nebo doplnit další vyšetření (echokardiografie, CT koronarografie, selektivní koronarografie nebo záťažový test). V případě observační skupiny je ke zvážení základní vyšetření a observace za hospitalizace. Vždy je nutno pomýšlet i na další příčiny bolestí na hrudi a jiné důvody elevace troponinu. Kontrolní odběr po třech hodinách se doporučuje také u pacientů s vysokým klinickým podezřením na AIM nebo s rekurentní bolestí, kteří měli první odběry negativní.⁵

Interpretace výsledků troponinu u pacientů s bolestí na hrudi a renální dysfunkcí

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) mají vyšší riziko vzniku akutního infarktu myokardu než pacienti s normální renální funkcí.¹⁹ Pacienti s renální dysfunkcí, kteří přicházejí pro bolest na hrudi na urgentní příjem, mají finální diagnózu NSTEMI dvakrát častěji a diagnózu NSTEMI 2. typu až pětkrát častěji ve srovnání s pacienty bez renální dysfunkce. Zároveň mají tito pacienti i horší prognózu.²⁰ Diagnostika akutního infarktu myokardu je komplikována častou chronickou mírnou elevací cTn i u pacientů bez akutní ischemie. Jedná se až o 70 % pacientů vyšetřených pomocí hs-cTn.^{5,19} Ve skupině pacientů s terminálním stadiem CKD byla prokázána elevace hs-cTn alespoň jednou během šestiměsíčního sledování až u 100 % pacientů. Přitom část pacientů měla hodnoty stabilní a u části z nich koncentrace vykazovaly určitou variabilitu.²¹ Využití 0/1h algoritmu ESC (nezávisle na použití hs-cTnT nebo hs-cTnI) se ukázalo jako vysoce bezpečné i pro populaci pacientů s CKD, ale specifická rule-in skupiny a celková efektivita byly sniženy. Na základě chronicky zvýšené hodnoty cTn je více osob zařazeno do skupiny

rule-in a do observační skupiny. Použití modifikovaných hraničních hodnot pro renální dysfunkci v tomto algoritmu neprokázalo zlepšení poměru bezpečnosti a efektivity, proto ESC doporučuje použít stejný diagnostický postup jako u pacientů s normální funkcí ledvin, včetně jednotných hraničních hodnot algoritmů.^{5,20}

Pacienti v observační zóně

Do observační skupiny je zařazena přibližně třetina pacientů vyšetřených pro bolesti na hrudi.^{22–24} Z toho přibližně třetina těchto pacientů má jako finální diagnózu NSTEMI nebo nestabilní anginu pectoris. Přibližně 40 % případů tvoří nekardiální onemocnění.²⁴ Tito pacienti jsou častěji muži, jsou starší a mají vícero komorbidit. Většina z nich má známou koronární nemoc a zhruba třetina již překonala infarkt myokardu.^{2,17,24} ESC doporučuje u těchto pacientů kontrolní odběr hs-cTn po třech hodinách a echokardiografické vyšetření. U pacientů s vysokou pravděpodobností NSTEMI-AKS by měla být zvážena invazivní koronarografie a u níže až středně rizikových pacientů CT koronarografie nebo zátěžové zobrazovací metody za hospitalizace.⁵ Absolutní změna hs-cTn za tři hodiny má v této skupině vysokou diagnostickou přesnost pro NSTEMI. Tříletá mortalita observační skupiny je porovnatelná se skupinou rule-in, proto tito pacienti vyžadují v rámci došetření a následné léčby stejnou pozornost jako pacienti ve skupině rule-in.²⁴

Specifika hodnocení hs-cTn u starších a mladších pacientů

Podobně jako ve skupině pacientů s CKD, tak i u pacientů vyššího věku se občas objevuje mírná chronická elevace cTn. V populaci pacientů nad 60 let se zvyšuje hodnota 99. percentilu. Nicméně nutno podotknout, že i u těchto pacientů je elevace cTn spojena s vyšší mortalitou. Příčinou je pravděpodobně s věkem stoupající prevalence kardiiovaskulárních i nekardiiovaskulárních onemocnění. 0/1h algoritmus ESC u starších pacientů zachovává stejnou bezpečnost jako u mladších, ale specifická skupiny rule-in a celková efektivita algoritmu se mírně snižuje spolu s narůstajícím věkem.²⁵ Použití věkově specifických cut-off hodnot nepřineslo oproti jednotným cut-off hodnotám lepší poměr mezi bezpečností a efektivitou, proto ESC doporučuje jednotné cut-off hodnoty.⁵

Druhým extrémem je populace mladších pacientů (30 až 40 let). V souboru těchto osob je hodnota 99. percentilu nižší než v obecné populaci. Při vyšetření pomocí hs-cTn byla koncentrace nad LoD pouze u 14 %.²⁶ V této skupině pacientů s bolestí na hrudi musíme proto velmi pečlivě hodnotit jak absolutní hodnotu, tak i změnu koncentrace hs-cTn za jednu/dvě hodiny. Hodnoty mezi LoD a pod 99. percentilem mohou znamenat myokardiální poškození a například nevylučují ani akutní myokarditidu.²⁷ Dovolujeme si právě u těchto pacientů ještě jednou zdůraznit, že zařazení pacienta do rule-out skupiny neznamená stoprocentní jistotu vyloučení AKS/nestabilní anginy pectoris.

Management pacientů s akutním infarktem myokardu 2. typu

Oproti konvenčním metodám stanovení cTn přineslo použití vysoce senzitivních analytických metod dvojnásobný záchyt infarktu myokardu 2. typu.⁵ Zastoupení IM 2. typu v studiích kolísá od 22 do 51 %, častěji se vyskytuje u žen.^{2,23,28} Populace pacientů s infarktem myokardu 2. typu je heterogenní, se zvýšeným výskytem komorbidit. Mechanismy vzniku akutní ischemie na podkladě dysbalance mezi dodávkou a potřebou kyslíku (tabulka 1) jsou u části pacientů potencovány koronární aterosklerózou, s kterou je spojena horší prognóza.²⁸ V případě pokročilé aterosklerózy je někdy i na podkladě koronarografie velmi těžké rozhodnout, zda se jedná o infarkt myokardu 1. typu s přítomností trombu nebo 2. typu. Krátkodobá i dlouhodobá celková mortalita je u pacientů s infarktem myokardu 2. typu oproti pacientům s infarktem myokardu 1. typu v řadě studií vyšší. Zajímavé je, že vyšší mortalita byla způsobena převážně nekardiiovaskulárními onemocněními. Míra závažných nežádoucích kardiiovaskulárních příhod (MACE) byla u obou typů IM porovnatelná.²⁹ Nedávná práce ukázala, že vstupní koncentrace ani změna hs-cTn nemají dostatečnou výpovědní hodnotu k rozlišení akutního infarktu myokardu 1. a 2. typu.²³ Pokud je zjevná příčina dysbalance dodávky/spotřeby kyslíku, je doporučeno řešit tuto dysbalanci. Zatím nemáme důkaz, že by invazivní léčba pacientů s infarktem myokardu 2. typu zlepšovala jejich prognózu, nicméně koronarografické vyšetření (nebo CT koronarografie) je v řadě případů nezbytné k odlišení infarktu myokardu 1. a 2. typu.

Závěr

Současná doporučení preferují použití vysoce senzitivních analytických metod stanovení srdečních troponinů. Každé zdravotnické zařízení, které se stará o akutní pacienty s bolestí na hrudi, by mělo mít stanovený diagnostický algoritmus, který byl validován na používaný laboratorní kit hs-cTn. Prezentované 0/1h a 0/2h algoritmy ESC je nutné používat v praxi v kontextu s vyhodnocením EKG a klinickým zhodnocením potíží. Algoritmy mají vysokou negativní prediktivní hodnotu (s vysokou pravděpodobností ve skupině rule-out vyloučí akutní infarkt myokardu). Je potřeba mít ale na paměti, že nevyloučí pacienty s nestabilní anginou pectoris. Pokud má pacient typické nebo přetrvávající bolesti na hrudi nebo je u něj vysoké klinické podezření, je vhodný další odběr a/nebo hospitalizace. Naproti tomu u pacientů spadajících do skupiny rule-in je vhodné zvážit riziko a přínos invazivního vyšetření v závislosti na aktuálním stavu, biologickém věku a komorbiditách.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný z autorů nemá konflikt zájmů týkající se dané problematiky.

Financování

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno).

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Zpracování článku bylo provedeno v souladu s etickými standardy.

Literatura

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Regionální zpravodajství Národního zdravotnického informačního systému [online]. Praha: ÚZIS ČR, 2016. Navštíveno: 28. 3. 2021. Dostupné z: <https://reporting.uzis.cz/cr/index.php?pg=souhrnne-prehledy--ukazatele-zdravotniho-stavu--akutni-infarkt-myokardu-i21-i22>
2. Twerenbold R, Neumann JT, Sørensen NA, et al. Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:620–632.
3. Neumann JT, Sørensen NA, Schwemer T, et al. Diagnosis of Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I 1-Hour Algorithm. *JAMA Cardiol* 2016;1:397.
4. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, et al. One-hour Rule-in and Rule-out of Acute Myocardial Infarction Using High-sensitivity Cardiac Troponin I. *Am J Med* 2015;128:861–870.
5. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289–1367.
6. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ* 2005;173:1191–1202.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2018;40:237–269.
8. Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers (C-CB) – IFCC [online]. Milán: The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2021. Navštíveno: 28. 3. 2021. Dostupné z: <https://www.ifcc.org/ifcc-education-division/emd-committees/committee-on-clinical-applications-of-cardiac-bio-markers-c-cb/>
9. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clin Chem* 2017;63:73–81.
10. Rubini Gimenez M, Badertscher P, Twerenbold R, et al. Impact of the US Food and Drug Administration–Approved Sex-Specific Cutoff Values for High-Sensitivity Cardiac Troponin T to Diagnose Myocardial Infarction. *Circulation* 2018;137:1867–1869.
11. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Boeddinghaus J, et al. Clinical Effect of Sex-Specific Cutoff Values of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Suspected Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol* 2016;1:912.
12. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, et al. Clinical Validation of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2018;64:1347–1360.
13. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2019;65:893–904.
14. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of Absolute and Relative Changes in Cardiac Troponin Concentrations in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2011;124:136–145.
15. Liebetrau C, Möllmann H, Nef H, et al. Release Kinetics of Cardiac Biomarkers in Patients Undergoing Transcatheter Ablation of Septal Hypertrophy. *Clin Chem* 2012;58:1049–1054.
16. Stoyanov KM, Hund H, Biener M, et al. RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:39–51.
17. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, et al. Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Ann Emerg Med* 2016;68:76–87.
18. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
19. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, et al. Optimal Cutoff Levels of More Sensitive Cardiac Troponin Assays for the Early Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation* 2015;131:2041–2050.
20. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, et al. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation* 2018;137:436–451.
21. Jacobs LH, van de Kerkhof J, Mingels AM, 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.
22. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Mueller C. Update on high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. *Eur Heart J Suppl* 2018;20(supplG):G2–G10.
23. Amann M, Gaiser F, Schwenk SI, et al. Evaluation of a 1-hour troponin algorithm for diagnosing myocardial infarction in high-risk patients admitted to a chest pain unit: the prospective FAST-MI cohort study. *BMJ Open* 2019;9:e032124.
24. Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J, et al. Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0 h/1 h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2016;207:238–245.
25. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018;39:3780–3794.
26. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of Troponin T Detected With a Highly Sensitive Assay and Cardiac Structure and Mortality Risk in the General Population. *JAMA* 2010;304:2503.
27. Giotra NA, Minkove N, Bennett MK, et al. Lack of Relationship Between Serum Cardiac Troponin I Level and Giant Cell Myocarditis Diagnosis and Outcomes. *J Card Fail* 2016;22:583–585.
28. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, et al. Classification of Myocardial Infarction: Frequency and Features of Type 2 Myocardial Infarction. *Am J Med* 2013;126:789–797.
29. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, et al. Long-Term Outcomes in Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury. *Circulation* 2018;137:1236–1245.