

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

# **BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**2021**

**Lucie Maroušková**

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví (B5345)

**Lucie Maroušková**

Studijní obor: Zdravotní laborant (5345R020)

**RYCHLÉ ALGORITMY PRO TŘÍDĚNÍ PACIENTŮ  
S PODEZŘENÍM NA AKUTNÍ INFARKT MYOKARDU**

**Bakalářská práce**

Vedoucí práce: MUDr. Daniel Rajdl, Ph.D.

PLZEŇ 2021

# ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI

Fakulta zdravotnických studií

Akademický rok: 2020/2021

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Lucie MAROUŠKOVÁ**  
Osobní číslo: **Z18B0133P**  
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Rychlé algoritmy pro třídění pacientů s podezřením na akutní infarkt myokardu**  
Zadávající katedra: **Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví**

### Zásady pro vypracování

- Zpracovat seznam odborné literatury
- Stanovit cíl kvalifikační práce
- Zpracovat teoretickou a praktickou část práce dle požadavků FZS
- Popsat metodiku praktické části
- Vypracovat diskuzi a závěr kvalifikační práce
- Dodržet formální úpravu kvalifikační práce dle požadavků FZS
- Dodržet citační normu

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah grafických prací:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

### Seznam doporučené literatury:

- OŠTÁDAL, Petr a MATES, Martin. *Akutní infarkt myokardu*. Praha: Maxdorf, 2018. 82 s. Farmakoterapie pro praxi, sv. 77. ISBN 978-80-7345-554-5
- PUDIL, Radek. *Akutní koronární syndromy: úloha cytokinů a adhezioních molekul v průběhu ischemie a reperfuze*. 1. vyd. Praha: Galén, 2003. 94 s. ISBN 80-7262-240-4
- VOJÁČEK, Jan. *Akutní koronární syndromy*. 1. vyd. Praha: Grada, 1998. 105 s. ISBN 80-7169-456-8
- OŠTÁDAL, Bohuslav a VÍZEK, Martin. *Patologická fyziologie srdce a cév*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2003. 168 s. ISBN 80-246-0597-X
- REICHLIN, Tobias, et. al. Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *American journal of medicine*. 2015, 128(4), s. 369-379. ISSN 0002-9343

Vedoucí bakalářské práce:

**MUDr. Daniel Rajdl, Ph.D.**

Katedra záchranářství, diagnostických oborů  
a veřejného zdravotnictví

Datum zadání bakalářské práce: **1. června 2020**

Termín odevzdání bakalářské práce: **31. března 2021**

**PhDr. Lukáš Štich, MBA**  
děkan



**Mgr. Stanislava Reichertová**  
vedoucí katedry

|

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval/a samostatně a všechny použité prameny jsem uvedl/a v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 5. 4. 2021

.....

vlastnoruční podpis

## **Abstrakt**

Příjmení a jméno: Maroušková Lucie

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: Rychlé algoritmy pro třídění pacientů s podezřením na akutní infarkt myokardu

Vedoucí práce: MUDr. Daniel Rajdl, PhD.

Počet stran – číslované: 54

Počet stran – nečíslované: 23

Počet příloh: 1

Počet titulů použité literatury: 35

Klíčová slova: akutní infarkt myokardu, rychlé algoritmy, ischemická choroba srdeční

### **Souhrn:**

Hlavním cílem práce bylo zjistit chování 1h algoritmu při třídění pacientů, kteří přichází s bolestí na hrudi v podmínkách Centrálního příjmu FN Plzeň a porovnat zařazení pacientů pomocí tohoto algoritmu s klinickým závěrem. Retrospektivně jsme do studie celkem zařadili 2023 vzorků krve; z nich 487 pacientů mělo 2 náběry pro 1h algoritmus a u 385 pacientů jsme z klinického informačního systému vypsali klinický závěr. Prvním náběrem by mohlo být vyřazeno 33 % a zařazeno 9 % pacientů; při použití dvou náběrů (1h algoritmus) bylo ve větvi pro vyřazení, pozorování a zařazení 63,7 %, 25,7 % a 10,7 % pacientů. Stoupající věk a eGFR pod 1 mL/s nejvíce snižovaly účinnost algoritmu. Diagnostická senzitivita, negativní prediktivní hodnota, specifická a pozitivní prediktivní hodnota pro akutní infarkt myokardu byly: 78 %, 93 %, 99,4 a 21,2 % resp. 75 % náběrů je odebráno do přibližně 90 minut od prvního náběru. Myoglobin ani CK pravděpodobně nevylepší diagnostické vlastnosti 1h algoritmu. Výsledky naší práce budou použity pro optimalizaci managementu 1h algoritmu a zkvalitnění péče o pacienty s bolestmi na hrudi.

## **Abstract**

Surname and name: Maroušková Lucie

Department: Department of rescue, diagnostic fields and public health

Title of thesis: Rapid algorithms for classifying patients with suspected acute myocardial infarction

Consultant: MUDr. Daniel Rajdl, PhD.

Number of pages – numbered: 54

Number of pages – unnumbered: 23

Number of appendices: 1

Number of literature items used: 35

Keywords: acute myocardial infarction, rapid algorithms, ischemic heart disease

### Summary:

The main goal of the work was to find out the behavior of the 1h algorithm in the classification of patients who come with chest pain in the conditions of the Central admission of the faculty hospital in Pilsen and to compare the classification of patients using this algorithm with a clinical conclusion. We recruited retrospectively 2023 blood samples in total; from this amount to 487 patients 1h algorithm could be applied and in 385 patients the clinical decision was drawn from clinical information software. We could assign to exclude branch 33 % and to include branch 9 % of patients by the first blood sample only. When we used 1h algorithm (2 blood samples), there were 63.7 % patients in the exclude branch, 25.7 % were in the observation branch and 10.7 % were in include branch. Especially with increasing age and eGFR under 1 mL/s, effectivity of the 1h algorithm decreased. Diagnostic sensitivity, negative predictive value, specificity and positive predictive value for acute myocardial infarction were: 78 %, 93 %, 99.4 a 21,2 % resp. 75 % of samples were drawn up to 90 minutes from the first blood draw. Neither myoglobin nor CK probably don't improve diagnostic properties of 1h algorithm. Results of this thesis will be used for optimization of 1h algorithm management and improvement of patients with chest pain care.

## **Předmluva**

Téma jsem vybírala s ohledem na jeho zajímavost a rozsáhlou aktuálnost v posledních letech, především mě zaujal zvyšující se výskytu akutního infarktu myokardu u mladších lidí a významný podíl laboratorních markerů na jeho diagnostice.

## **Poděkování**

Děkuji MUDr. Daniel Rajdl, PhD. za odborné vedení práce, poskytování užitečných a cenných rad, poskytnutí materiálních podkladů a za čas strávený nad touto prací.



# OBSAH

SEZNAM GRAFŮ .....	12
SEZNAM OBRÁZKŮ .....	13
SEZNAM TABULEK .....	14
SEZNAM ZKRATEK .....	15
ÚVOD.....	17
TEORETICKÁ ČÁST .....	18
1 AKUTNÍ INFARKT MYOKARDU .....	18
1.1 Definice akutního koronárního syndromu (AKS).....	18
1.2 Definice akutního infarktu myokardu (AIM) .....	18
1.3 Klasifikace AIM.....	18
1.3.1 Typ 1.....	18
1.3.2 Typ 2.....	19
1.3.3 Typ 3.....	19
1.3.4 Typ 4.....	19
1.3.5 Typ 5.....	19
1.3.6 Typ MINOCA ( <i>Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary</i> ) ....	19
1.4 Patogeneze .....	20
1.4.1 Ateroskleróza.....	20
1.5 Komplikace AIM .....	21
1.5.1 Poruchy srdečního rytmu.....	21
1.5.2 Selhání srdce.....	22
1.5.3 Perikarditida.....	23
1.5.4 Poškození mechanická.....	23
1.6 Diagnostika .....	24
1.6.1 Klinický obraz .....	24
1.6.2 12svodové EKG.....	25
1.6.3 Zobrazovací metody .....	25
1.6.4 Kardiální troponiny.....	26
1.7 Revaskularizace .....	26
1.8 Reinfarkt .....	27
2 BIOMARKERY.....	28
2.1 Kardiální troponiny .....	28
2.1.1 Fyziologie a patologie .....	28
2.1.2 Troponinový komplex .....	29
2.1.3 Uvolnění troponinů.....	29

2.1.4	Stanovení v historii.....	30
2.1.5	Stanovení kardiálních troponinů pomocí vysoce senzitivních analytických souprav	30
2.1.6	Preanalytické a analytické faktory ovlivňující stanovení.....	31
2.1.7	Nejistota výsledku .....	32
2.1.8	0/1 hodinový algoritmus dle ESC pro třídění pacientů s bolestí na hrudi.....	32
2.1.9	Časový průběh kardiálních troponinů pro AIM a u dalších chorob .....	33
2.2	Myoglobin.....	34
2.2.1	Fyziologie a patologie .....	34
2.3	Kreatinkináza .....	35
2.3.1	Fyziologie a patologie .....	35
2.3.2	Stanovení CK při diagnostice AIM .....	35
2.3.3	Další onemocnění související se stanovením CK.....	35
3	99. PERCENTIL.....	36
3.1	Věk.....	36
3.2	Pohlaví .....	36
3.3	Referenční populace.....	36
4	DALŠÍ ONEMOCNĚNÍ SPJATÁ S KARDIOMARKERY .....	38
4.1	Kardiální .....	38
4.1.1	Takotsubo syndrom .....	38
4.1.2	Selhání srdce.....	38
4.1.3	Akutní perikarditida.....	38
4.2	Nekardiální.....	38
4.2.1	Renální onemocnění .....	38
4.2.2	Plicní embolie .....	39
4.2.3	Fyzická zátěž .....	39
4.2.4	Rabdomyolýza .....	39
	PRAKTICKÁ ČÁST .....	40
5	CÍL A ÚKOLY PRÁCE .....	40
5.1	Hlavní cíl.....	40
5.2	Dílčí cíle.....	40
6	VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY .....	41
7	CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU .....	42
8	METODIKA PRÁCE .....	44
8.1	Princip stanovení kardiálního troponinu T .....	44
8.2	Princip stanovení CK .....	44
8.3	Princip stanovení myoglobinu .....	45

9	ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ .....	46
9.1	Popisná statistika základního souboru .....	46
9.2	Popisná statistika výběrového souboru pro 1h algoritmus .....	48
9.3	Třídění pacientů pomocí 1h algoritmu.....	50
9.3.1	Provedení 1h algoritmu – načasování a hemolýza .....	50
9.3.2	Použití 1h algoritmu u pacientů jen s jedním náběrem .....	53
9.3.3	Použití 1h algoritmu u pacientů se dvěma náběry a se známým klinickým závěrem53	
9.3.4	Použití 1h algoritmu v podskupinách (věk, pohlaví, eGFR) .....	56
9.3.5	Porovnání kardiomarkerů .....	60
	DISKUZE .....	67
	ZÁVĚR.....	70
	SEZNAM LITERATURY.....	71
	SEZNAM PŘÍLOH .....	76
	PŘÍLOHY .....	77
	Příloha A – Povolení sběru dat ve FN .....	77

## SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Počet vyšetření cTnT u jednoho pacienta. „Dvakrát“ znamená, že pacient byl nabrán se záměrem použít 1h algoritmus .....	42
Graf 2 Skupina pacientů se dvěma náběry v rámci 1h algoritmu a počet pacientů, u kterých byly vypsány klinické závěry z klinického informačního systému. ....	43
Graf 3 Kumulativní frekvence času od prvního náběru pro 1h algoritmus .....	50
Graf 4 Kumulativní frekvence odezvy laboratoře pro cTnT. Na ose x je doba od cílového času (60 minut).....	51
Graf 5 Čas od prvního náběru v závislosti na denní hodině .....	51
Graf 6 Odezva laboratoře pro cTnT v závislosti na hodině, kdy byl vzorek přijat .....	52
Graf 7 Účinnost 1h algoritmu při jediném náběru.....	53
Graf 8 Vliv věku na efektivitu 01 algoritmu. V souboru bylo 215 (44 %) pacientů < 55 let, 124 (26 %) v rozmezí 55 až 69 let a 148 (30 %) starších než 69 let .....	56
Graf 9 Vliv pohlaví na účinnost 1h algoritmu. V souboru bylo 261 (54 %) mužů a 226 (46 %) žen.....	57
Graf 10 Falešně pozitivní výsledky 1h algoritmu – vliv pohlaví .....	58
Graf 11 Vliv eGFR na účinnost 1h algoritmu. Pacientů s eGFR < 1 ml/s bylo 106 (23 %) a s eGFR ≥ 1 ml/s bylo 364 (74 %) .....	59
Graf 12 Změny myoglobinu – porovnání pacientů s koronarografií a bez ní. Prázdná kolečka reprezentují jednotlivé případy, plné červené čtverečky patří odlehlým hodnotám.....	60
Graf 13 Změny CK – porovnání pacientů s koronarografií a bez ní. Prázdná kolečka reprezentují jednotlivé případy, plné červené čtverečky patří odlehlým hodnotám.....	61
Graf 14 Změny cTnT – porovnání pacientů s koronarografií a bez ní. Prázdná kolečka reprezentují jednotlivé případy, plné červené čtverečky patří odlehlým hodnotám.....	62
Graf 15 Koncentrace myoglobinu a jeho změna u pacientů s falešně pozitivními výsledky v 1h algoritmu. Červené plné čtverečky označují první hodnoty pod HRM.....	63
Graf 16 Koncentrace myoglobinu a jeho změna u pacientů s AIM. Červené plné čtverečky označují první hodnoty pod HRM .....	64
Graf 17 Koncentrace CK a její změna u pacientů s falešně pozitivními výsledky v 1h algoritmu. Červené plné čtverečky označují první hodnoty pod HRM.....	65
Graf 18 Koncentrace CK a její změna u pacientů s AIM. Červené plné čtverečky označují první hodnoty pod HRM.....	66

## **SEZNAM OBRÁZKŮ**

Obrázek 1 Průřez tepnou během vývoje aterosklerózy .....	21
Obrázek 2 Schéma jednohodinového algoritmu při stanovení hs-cTnT .....	33
Obrázek 3 Křivka koncentrací kardiálních troponinů v závislosti na čase odběru .....	34

## SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Počet vyšetření, minimum, maximum, medián a interkvartilové rozpětí (IQR), u pacientů nabraných poprvé (druhé opakované náběry u pacientů nebyly zavzaty) .....	46
Tabulka 2 Zastoupení diagnóz v základním souboru .....	47
Tabulka 3 Počet vyšetření, minimum, maximum, medián a interkvartilové rozpětí (IQR) u pacientů s opakovaným náběrem pro 1h algoritmus .....	48
Tabulka 4 Počet vyšetření, minimum, maximum, medián a interkvartilové rozpětí (IQR) u pacientů s opakovaným náběrem pro 1h algoritmus, u kterých byl z klinického informačního systému vypsán klinický závěr .....	49
Tabulka 5 Zařazení pacientů se známým klinickým závěrem do větví dle 1h algoritmu ...	53
Tabulka 6 Diagnostické vlastnosti a prediktivní hodnoty 1h algoritmu pro AIM a rozlišení kardiální vs. nekardiální příčiny. Výsledky z větve "pozorování" byly považovány za negativní .....	54
Tabulka 7 Diagnostické vlastnosti a prediktivní hodnoty 1h algoritmu pro AIM a rozlišení kardiální vs. nekardiální příčiny. Výsledky z větve "pozorování" byly považovány za pozitivní.....	55

## SEZNAM ZKRATEK

AIM .....	akutní infarkt myokardu
AKS .....	akutní koronární syndrom
AV .....	atrioventrikulární
CABG .....	<i>coronary artery bypass graft</i> , aortokoronární bypass
CK.....	kreatinkináza
CK-BB .....	.mozkový izoenzym kreatinkinázy
CK-MB .....	myokardiální izoenzym kreatinkinázy
CK-MM .....	svalový izoenzym kreatinkinázy
cTn.....	srdeční troponin
cTnT.....	srdeční troponin T
CV.....	variační koeficient
DM.....	diabetes mellitus
EDTA.....	kyselina ethylendiaminotetraoctová
eGFR.....	<i>estimated glomerular filtration rate</i>
EFLK .....	ejekční frakce levé komory
EKG .....	elektrokardiografie
FN .....	fakultní nemocnice
GRACE.....	<i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
HDL cholesterol .....	<i>high density lipoprotein</i> , lipoprotein s vysokou hustotou
hs-cTn.....	<i>high-sensitive cardiac troponin</i> , hypersenzitivní srdeční troponin
ICHS .....	ischemická choroba srdeční
IL .....	interleukin

IM ..... infarkt myokardu

LDL cholesterol..... *low density lipoprotein*, lipoprotein s nízkou hustotou

LIS ..... laboratorní informační systém

LOB ..... *limit of blank*, limit slepého vzorku (BLANK)

LOD ..... *limit of detection*, mez detekce

MINOCA ..... *myocardial infarction with non-obstructive coronary*

NMR ..... nukleární magnetická rezonance

NPV ..... .negativní prediktivní hodnota

NSTEMI ..... *non-ST elevation myocardial infarction*, infarkt myokardu  
bez ST elevací

PCI..... perkutánní koronární intervence

PPV ..... pozitivní prediktivní hodnota

RCV ..... *reference change value*, kritická diference

STEMI ..... *ST elevation myocardial infarction*, infarkt myokardu s ST  
elevacemi

TNF..... tumor nekrotizující faktor

URL ..... *upper reference limit*, horní referenční limit



# ÚVOD

Práce je zaměřena na diagnostiku akutního infarktu myokardu (AIM) pomocí biomarkerů a algoritmů. Hlavní dominantou v této práci jsou kardiální troponiny, které se v posledních letech vyvíjejí a uplatňují k určení diagnózy AIM. Práce je rozdělena do dvou částí, část teoretickou a část praktickou.

V teoretické části je rozebrán samotný infarkt myokardu a témata s ním spjatá, jako je rozřídění do několika typů infarktu, jeho diagnostika, patogeneze, komplikace a diagnostika. Další kapitolou v této práci jsou biomarkery, kde je kladen důraz zejména na kardiální troponiny. V této kapitole je rozebírána fyziologie a patologie kardiomarkerů, stanovení, preanalytické faktory na ně působící a také jednohodinový (1h) algoritmus pro klasifikaci pacientů do tří větví. Dále jsou v teoretické části zmíněné biologické variability mající vliv na kardiální troponiny, jejich univerzálně stanovená mez pro hodnocení výsledků (99. percentil) a také jsou v této práci zmíněná další možná onemocnění, které mají na kardiální troponiny vliv.

Praktická část je sestavena ze statistického zhodnocení získaných dat. Číselné údaje byly exportovány z laboratorního informačního systému (LIS, Stapro) a klinické závěry byly získány z nemocničního systému Medicalc používaného ve FN v Plzni. Ze systému jsme s vedoucím práce MUDr. Danielem Rajdlem, PhD. vyexportovali celkem 2023 pacientů vyšetřovaných pro bolesti na hrudi na centrálním příjmu Fakultní nemocnice (FN) v Plzni. Dále jsme u jednotlivých pacientů vybrali vždy 2 související náběry tak, aby byly v rozestupu maximálně několika hodin. Poté jsme u 400 náhodně vybraných pacientů z diagnóz a závěrů určených lékaři, povětšinou kardiology, vybírali, zda byla příčina jejich symptomů vyhodnocena jako onemocnění kardiálního původu, nekardiálního původu či AIM. Další zásadní informací, kterou jsem z Medicalcu vypisovali, bylo provedení koronarografie, které poměrně jednoznačně AIM potvrzuje nebo vyvrací a zároveň může být spojeno s léčebným zásahem.

Práce je zakončena diskuzí a závěrem. V diskuzi jsou porovnány naše výsledky s výsledky z dalších studií a v závěru je vypsáno finální zhodnocení a výsledky výzkumu.

# TEORETICKÁ ČÁST

## 1 AKUTNÍ INFARKT MYOKARDU

### 1.1 Definice akutního koronárního syndromu (AKS)

Mezi akutní koronární syndromy jsou brány všechny situace, které zapříčinil nestabilní koronární plát s nasedající trombózou, který tímto vede k uzavření průsvitu tepny. (Ošťádal a Mates, 2018)

### 1.2 Definice akutního infarktu myokardu (AIM)

Přesná definice akutního infarktu myokardu vychází ze zjištění odumření srdečního svalu způsobené v reakci na ischemii myokardu. Pro potvrzení diagnózy akutní infarktu myokardu musí být splněn alespoň jeden z následujících znaků: (Ošťádal a Mates, 2018)

- a) zjištění stoupající/klesající hladiny srdečních troponinů, přičemž se jeden z troponinů musí vymykat hladině zdravé populace, tzn. musí přesahovat 99. percentil referenční populace,
- b) u pacienta je přítomna známka ischemie: (Ošťádal a Mates, 2018)
  - typická retrosternální bolest s vyzařováním do krku nebo do končetin,
  - „EKG změny svědčící pro čerstvou ischemii (nové změny ST-úseku nebo nově vzniklý blok levého Tawarova raménka),
  - vývoj patologických kmitů Q na EKG,
  - průkaz nové regionální poruchy kinetiky myokardu nebo nové ztráty variabilního myokardu zobrazovacími metodami (echokardiografie, perfuzní scintigrafie myokardu, magnetická rezonance srdce),
  - průkaz intrakoronární trombózy“ (Táborský et al., 2019 str. 35)

### 1.3 Klasifikace AIM

#### 1.3.1 Typ 1

Tento typ AIM je zpravidla zapříčiněn náhlým uzávěrem koronární artérie nebo více koronárních tepen způsobeným trombózou nasedající na rupturu aterosklerotického plátu. Řadí se sem pacienti s podezřením na AKS s elevacemi ST segmentu na EKG (STEMI) a část pacientů s AKS bez elevace ST segmentu na EKG (NSTEMI). (Táborský et al., 2019)

### 1.3.2 Typ 2

Typ 2 se vyskytuje u pacientů s akutní ischemií myokardu, ovšem bez výskytu trombozy a následné obstrukce věnčité tepny. Stejně jako u AIM typu 1 zde dochází k dynamice troponinů, které je ale vyvoláno v důsledku nerovnováhy mezi příjmem a spotřebou kyslíku myokardem. Tato nerovnováha je spřažena s dalšími typy onemocnění jako je selhání ventilace, koronární embolizace, koronární disekce, srdeční arytmie, sepse a další. Rozlišení typu AIM 1 a 2 může být obtížné, ale pro následnou léčbu zásadní. U typu AIM 2 se snažíme o navození rovnováhy mezi příjmem a spotřebou kyslíku, zatímco u typu AIM 1 se snažíme o revaskularizaci srdečního svalu. (Táborský et al., 2019)

### 1.3.3 Typ 3

Tento typ AIM bývá nalezen u pacientů s výskytem symptomů pro akutní infarkt myokardu, ale bez pozitivního nálezu troponinů. Absence positivity troponinů je způsobena tím, že pacient zemře ještě před odebráním krve na jeho stanovení. (Táborský et al., 2019)

### 1.3.4 Typ 4

Typ 4a nacházíme v souvislosti s výkony navracejícími průchodnost věnčitých tepen myokardu, v tomto případě s koronarografií. Musí zde být přítomny příznaky rovněž jako tomu bylo u typu AIM 1, tzn. ischemie myokardu. Ischemie by měla být prokazatelná díky změnám na EKG, novým patologickým vlnám Q, zobrazovacím metodám nebo koronarografií. Navíc zde musí být detekován pětinašobek horního referenčního limitu hodnot troponinů u pacientů s fyziologickými hodnotami před výkonem. U pacientů s vyššími předoperačními hodnotami (stabilní hodnota nebo klesající) musí být po revaskularizaci hodnoty zvýšeny alespoň o 20 % a stále je přítomno 5x zvýšení hodnot nad referenční limit. (Táborský et al., 2019)

Typ 4b je způsobený trombózou ve stentu. Typ 4c je vázán s opětovně vzniklým zúžením v místě, popřípadě v okolí implantovaného stentu. (Táborský et al., 2019)

### 1.3.5 Typ 5

Stejně jako typ AIM 4 je spojován s revaskularizačními úkony, konkrétně s bypassem. Vzestup hodnot troponinů musí být vyšší, alespoň 10x nad horní referenční limit. (Táborský et al., 2019)

### 1.3.6 Typ MINOCA (*Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary*)

Nejčastější příčinou AIM je obstrukce věnčité tepny, vyskytují se ale i případy u kterých tomu tak není, přestože pacientovi obtíže naznačují klinicky přítomnost infarktu

myokardu. Tento stav může být zapříčiněn jinými komplikacemi, jako jsou hyperkoagulační stavy nebo vazospasmus tepny. (Táborský et al., 2019)

## 1.4 Patogeneze

### 1.4.1 Ateroskleróza

Nejčastější příčinou AIM je vznik trombu, který je příčinou uzávěru tepny. Zmíněný mechanismus je nazýván pojmem atherotrombóza a jeho předpokladem je rozvoj aterosklerózy. Při ateroskleróze postupně dochází k zúžení tepny. Celý proces aterosklerózy začíná disfunkcí endotelu. Mezi důvody, kvůli kterým dochází k jeho poruše a k chemické modifikaci LDL mohou patřit: kouření, vysoký krevní tlak, infekce, imunitní reakce, zvýšení koncentrací lipoproteinů v plazmě. Po poškození stěny endotelu mají možnost modifikované LDL částice cholesterolu přecházet do cévy, která reaguje na ukládání LDL vznikem aterosklerotického plátu. (Zapletalová a Petřková, 2015)

Modifikované LDL částice jsou pro náš organismus škodlivé a neměly by se v cévách objevovat. V místě poranění vzniká na popud modifikovaných LDL částic zánět, který dává povel makrofágům přispěchat do místa zánětu. Makrofágy mají za úkol vychytávat škodlivé částice a přeměňují se na lipofágy. V místě poškozeného endotelu také dochází ke shromažďování trombocytů, které vedou k proliferaci buněk hladké svaloviny a vazivových čepiček. (Zapletalová a Petřková, 2015)

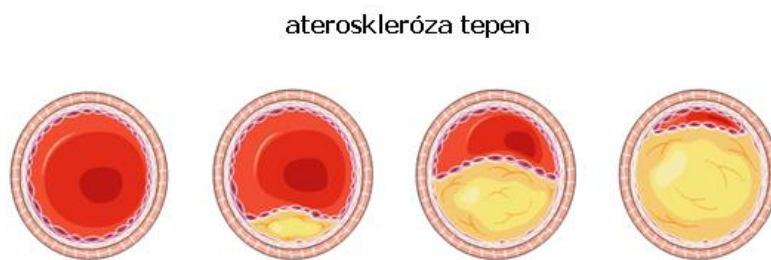
Ke tvorbě aterosklerotického plátu mohou také napomáhat další složky. Mezi tyto složky patří například cytokiny a chemokiny. Tyto prozánětlivé látky stimulují proliferaci a migraci hladkých svalových buněk. K prozánětlivým cytokinům řadíme IL-1, IL-6, IL-8. Cytokiny také stimulují produkci C-reaktivního proteinu. Další dílčí vlivy podílející se na vzniku plátu jsou žírné buňky, které jsou schopné produkce TNF  $\alpha$ ; leukotrieny, které jsou odpovědné za vazokonstrikci; endotelový faktor; fibroblastový růstový faktor. (Špaček a Widimský, 2003)

HDL cholesterol naopak může být pro organismus příznivý. Obsahuje více proteinových částic oproti ostatním lipoproteinům. Za normálních okolností přejímá cholesterol z periferních tkání a navrácí ho do jater. Hladina HDL cholesterolu, nebo lépe non-HDL cholesterolu dobře charakterizuje riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Pacienti po STEMI, kteří mají zvýšenou hladinou HDL cholesterolu v séru jsou lépe chráněni před dalším vznikem srdečních příhod. Jeho snížené hodnoty mohou na druhou stranu zvyšovat

pravděpodobnost opakování infarktu myokardu a úmrtí. (Racek, 2006; Zapletalová a Petřková, 2015)

Vznik aterosklerózy je závislý na několika faktorech. Ty se dělí do dvou skupin na ovlivnitelné a neovlivnitelné. K ovlivnitelným faktorům řadíme kouření, diabetes mellitus, hypertenzi, hyperlipidémii a vysoký C-reaktivní protein. Neovlivnitelné jsou pohlaví (u mužů vyšší riziko výskytu), věk (s vyšším věkem stoupá riziko), genetická predispozice. (Zapletalová a Petřková, 2015)

### Obrázek 1 Průřez tepnou během vývoje aterosklerózy



Zdroj: <https://www.stefajir.cz/ischemicka-choroba-srdecni>

## 1.5 Komplikace AIM

### 1.5.1 Poruchy srdečního rytmu

Mezi časté komplikace akutního infarktu myokardu patří arytmie komor, supraventrikulární arytmie, fibrilace síní a poruchy srdečního převodu. Výskyt supraventrikulární arytmie s sebou často přináší riziko srdeční insuficience. Do těchto arytmií můžeme zařadit sinusovou bradykardii. Mnohdy je nalézána u pacientů s AIM spodní stěny srdce. Takto označená arytmie je stav, při kterém se člověku sníží tep pod 60/min. Další variantou supraventrikulární arytmie je sinusová tachykardie, která vzniká fyziologicky jako odpověď na stres nebo patologicky při AIM a akutním srdečním selhání. (Špaček a Widimský, 2003)

Fibrilace síní je ve většině případů navozena narušením funkce síní či ischemií myokardu. Další příčinou může být nadměrná stimulace sympatiku anebo v neposlední řadě perikarditida. (Špaček a Widimský, 2003)

60 % pacientů má zároveň také arytmii komor, jež je v kombinaci s AIM pro pacienty často smrtelná. Mechanismem vzniku arytmií komor je přestavba komor v následku

výskytu infarktových ložisek. Komorové arytmie vzniklé do 30 minut nazýváme časné. Vznikají sníženým vedením vzruchů a zpožděním aktivace myokardu, čemuž se říká fenomén reentry. Komorové arytmie mohou být také vyvolány zvýšenou citlivostí ke katecholaminům nacházejících se v Purkyňových vláknech, které se následně samovolně uvolňují. Takto vzniklé arytmie se objevují po uzavření tepny mezi 3. a 72. hodinou. Arytmie chronické fáze se mohou projevit také až za několik dní po již proběhlém AIM. (Špaček a Widimský 2003)

Převodní poruchy vznikají na základě odumření myokardu, poruchy vagu nebo poruch autonomního nervového systému. Jejich výskyt je častý a může být i vážný. Do převodních poruch patří zejména zablokování pravého či levého Tawarova raménka. Postihuje pacienty staršího věku s dalšími komorbiditami. Poruchy AV uzlů nalézáme u spodního IM a vyskytují se pod Hissovým svazkem. Blokáda AV uzlů je přechodná a mizí po 5-7 dnech. Všechny převodní srdeční poruchy vymizí do 5-20 minut. Poruchy AV uzlů u předního IM nalézáme před AV uzlem. Umírá na ně až 80 % pacientů s AIM. (Špaček a Widimský, 2003)

### **1.5.2 Selhání srdce**

Lehké až střední selhání levé komory srdce se manifestuje dušností v klidovém stádiu, ozvami při srdeční nedostatečnosti či chrůpkami na plicích. K protekci srdce před nekrózou je vhodné podat co nejrychleji kyslík. Pokud je selhání zaznamenáno do 12 hodin po AIM je základní léčebnou metodou revaskularizace pomocí perkutánní koronární intervence (PCI). Výsledek se povětšinou dostaví do několika dnů po provedení PCI. Po uplynutí 12 hodin je léčba konzervativní, převážně farmakologická. Selhání může být předvojem vzniku kardiogenního šoku. (Špaček a Widimský, 2003; Štejfa, 2007)

Těžké srdeční selhání neboli plicní edém způsobený AIM se řeší stejně jako lehké srdeční selhání, tedy pomocí PCI, kdy se zdravotník snaží o obnovení průtoku krve věnicitou tepnou. Je možno také pacientovi podat např. furosemid, popřípadě intravenózně nitroglycerin. (Špaček a Widimský, 2003; Štejfa, 2007)

Kardiogenní šok je nejtěžší formou srdečního selhání. Tento šok je stavem, při kterém nalézáme alarmující nízký průtok krve orgány a tkáněmi, nejčastěji vzniklý selháním levé komory srdce. S kardiogenním šokem souvisí také městnání až otok na plicích. Ke vzniku kardiogenního šoku dochází za podmínky, že je rozsah infarktového ložiska alespoň 30 % velikosti komory a za předpokladu, že jsou narušeny další oblasti komory. U poloviny

pacientů přijatých s diagnostikou AIM se rozvine do 24 hodin kardiogenní šok. K rozvoji kardiogenního šoku mají sklony pacienti staršího věku; pacienti s ložiskem, které je alespoň 40 % komory srdce; pacienti s hypertenzí; pacienti s výskytem DM a pacienti s přední lokalizací infarktu myokardu. Pacientům s rozvojem kardiogenního šoku by měla být provedena koronarografie a následně do 18 hodin od geneze šoku revaskularizace tepny PCI. (Špaček a Widimský, 2003; Štejf, 2007)

### **1.5.3 Perikarditida**

Časnou infarktovou perikarditidu můžeme rozpoznat dle několika symptomů: zvýšeným počtem leukocytů, horečkou, bolestí na hrudi spojené s dušností anebo arytmiemi. Tyto příznaky přetrvávají velmi krátce a začínají se projevovat po několika prvních dnech. Tyto symptomy ustupují po aplikaci léků na bolest. (Špaček a Widimský, 2003)

Pozdní perikarditida je typicky asymptomatická a její ústup je pomalejší. Je rozpoznávána pouze díky výskytu perikardiálního výpotku. Projevuje se po delší době oproti perikarditidě časně, tedy typicky nejdříve po týdnu. (Špaček a Widimský, 2003)

Další druh perikarditidy je nazýván jako Dresslerův syndrom. Příznaky jsou stejné jako je tomu u časně a pozdní perikarditidy a projevuje se po týdnu po prodělaném IM. V dnešní době je její výskyt už velmi výjimečný. Toto onemocnění vzniká jako podnět na reakci srdečních antigenů, které vyvolávají tvorbu protilátek. Při léčbě se pacientům podávají protizánětlivé léky. (Špaček a Widimský, 2003)

### **1.5.4 Poškození mechanická**

Mechanicky vyvinuté komplikace jsou od zavedení perkutánní intervence v poklesu. Pro potvrzení mechanických komplikací se provádí echokardiografie. Ruptura volné stěny je stav, kdy neočekávaně dochází k poškození myokardu. Ruptura se projevuje velmi malou elektrickou srdeční aktivitou, které však chybí kontrakce; srdeční tamponádou nebo přítomností krve v perikardu. Tyto symptomy jsou pro člověka neslučitelné se životem a nastává náhlá smrt. Lidé mající další komorbidity, např. DM či zvýšený krevní tlak a zároveň také senioři nad 70 let věku mají k tomuto stavu vyšší dispozice. Zřídka se také může objevit pozvolna vzniklá forma ruptury, při které dochází ke zformování nepravého aneurysmatu nebo k bolestem na hrudi. (Štejf, 2007)

Ruptura mezikomorové přepážky se projevuje srdečním šelestem; pravostrannou nedostatečností srdce, kterou ovlivňuje vyvíjený tlak na komory; hypotenzí či hypovolemií.

Objevuje se po 3-5 dnech po uskutečněném infarktu myokardu a nachází se v zásadě ve spodní části srdce. Četnost geneze závisí na rozsahu infarktového ložiska. Je logické, že čím je ložisko větší, tím je větší šance vzniku ruptury. Je klíčové, aby byl časně proveden chirurgický zákrok a zároveň revaskularizace tepny pomocí bypassu. (Špaček a Widimský, 2003)

Akutní mitrální regurgitace může být lehkého, ale také velmi závažného charakteru. Často je způsobena nesprávnou funkcí nebo vyvinutím tlaku a následným natržením papilárního svalu u mitrální chlopně. Vzniká po infarktech přední i spodní lokalizace. Papilární sval rozlišujeme na přední a zadní. Poškození zadního svalu bývá hojnější, než je tomu u předního svalu. Důvodem je zásobení zadního svalu pouze jednou tepnou, zatímco antero-laterální sval je zásoben dvěma tepnami, tudíž je zde menší riziko poškození svalu. Zevními projevy může být opět systolický šelest zasahující až do podpaží, plicní otok a také nízký krevní tlak. U závažné regurgitace je zapotřebí provést operaci. Pro zlepšení stavu pacienta je na místě provést revaskularizaci tepny použitím PCI nebo bypassu. (Špaček a Widimský, 2003; Štejfa, 2007)

Aneurysma levé komory je nepříznivý stav, kdy dojde k vyklenutí nejčastěji přední stěny komory a takto vyklenuté místo přetrvává. Vyklenutí je tvořeno zjizvenou tkání, odumřelou svalovinou a může obsahovat trombus. Organismus na vytvořené aneurysma reaguje srdeční nedostatečností nebo arytmiemi. Způsobuje zvětšení levé komory srdce. Krev nahromaděná v aneurysmatu může vést v kontaktu s fibrózní tkání k dalšímu vytvoření trombu, který se snadno uvolňuje a následně zaplňuje tepnu a zabraňuje přívodu krve. Aneurysma se diagnostikuje pomocí echokardiografie, magnetické rezonance srdce nebo CT hrudníku. Léčba je svízelná, součástí je nejčastěji antikoagulační léčba. Chirurgický zákrok není u většiny případů potřeba, realizuje se pouze v případě, že se embolizace opakovaně vrací či při selhávání srdce. Mimo aneurysmatu můžete nastat situace, kdy dojde k ruptuře stěny komory a může tak svým vzhledem připomínat aneurysma. Takto vyvinutý stav vzniká na spodní stěně komory a nazývá se pseudoaneurysma. (Špaček a Widimský, 2003)

## **1.6 Diagnostika**

### **1.6.1 Klinický obraz**

Nejčastějším symptomem svědčícím pro AIM je bolest na hrudi, která se může jevit jako tlak působící na hrudník nemocného, pálením nebo svíráním hrudníku. Bolest také může pacient pociťovat na úrovni lopatek, v nadbříšku, na zádech, v krku a také v horních



končetinách nebo dokonce i v dolních končetinách. Bolest na hrudi však není spolehlivým ukazatelem pro AIM. Z pacientů přijatých pro bolest na hrudníku je se STEMI diagnostikováno pouze 5-10 %, 15-20 % s NSTEMI, 10 % s anginou pectoris, 15 % s jinými srdečními onemocněními a u 50 % není příčina bolesti kardiálního původu. Dalšími symptomy mohou být například poruchy vědomí, dušnost, nevolnost, zvracení, mdloby, pocení anebo také úzkost. Někteří pacienti s diagnostikou AIM dokonce nemají žádné příznaky. (Ošťádal a Mates, 2018)

### **1.6.2 12svodové EKG**

Elektrokardiografie je uplatňována jako jedna ze základních metod při diagnostice infarktu myokardu a měla by být provedena do 10 minut od prvního kontaktu s pacientem s bolestí na hrudi. Pomocí EKG dokážeme určit z hlediska času, či se jedná o akutní, potažmo chronický infarkt myokardu. Dalšími parametry, které po natočení EKG dokážeme určit je míra poškození a určení místa poškození. Díky provedení EKG také dokážeme určit další potíže, které se mohou při akutním infarktu myokardu objevovat. Mezi tyto komplikace můžeme zařadit perikarditidy, poruchy srdečního převodu, arytmie srdce a v neposlední řadě také rekurentní infarkt myokardu. (Widimský et al., 2016; Špaček a Widimský, 2003)

U AKS s elevacemi ST segmentu na EKG (STEMI) hraje čas velkou roli. Pacient, který má zároveň trvající bolesti na hrudi by měl mít diagnózu STEMI určenou během 10 minut od prvního kontaktu. Kvůli této časové tísní se nepřihlíží k laboratornímu vyšetření pacienta, které nemá z hlediska diagnostiky velkou roli. Je třeba zpětného obnovení průtoku krve ischemickou tkání pomocí PCI, a to co nejdříve, nejdéle však do 120 minut. Každých 10 minut zvyšuje riziko úmrtí pacienta. (Táborský et al., 2019)

U pacienta s bolestí na hrudi bez perzistujících elevací ST segmentů jsou kardiomarkery zásadním diagnostickým prostředkem. Jejich měření probíhá vždy při příjmu pacienta (0 h) a poté znovu po uplynutí jistého časového intervalu, v případě 1h algoritmu 1 hodiny. Jednohodinovému algoritmu se budeme více věnovat později. (Táborský et al., 2019)

### **1.6.3 Zobrazovací metody**

Mezi zobrazovací metody nejčastěji používané při diagnostice AIM a jeho komplikací řadíme echokardiografii, magnetickou rezonanci a koronarografii. Echokardiografie vypovídá o funkci srdce, nedokáže ale přesně rozpoznat genezi onemocnění. Díky echokardiografii můžeme také odhalit další možné komplikace. Používá se zejména k zachycení

snížené regionální motility levé komory v povodí postižené koronární tepny a je snadno dostupná. (Vojáček, 2016)

Magnetická rezonance (nukleární magnetická rezonance, NMR) je oproti echokardiografii hůře dostupná, a proto se tolik nevyužívá. „*Paramagnetické kontrastní látky jsou při NMR vyšetření používány k hodnocení perfuze myokardu a rozšíření extracelulárního prostoru v důsledku fibrózy, což je prokazatelně spolehlivá známka proběhlého infarktu myokardu.*“ (Vojáček, 2016 str. 66)

Koronarografie srdce je dnes považována ze zobrazovacích metod za nejvýznamnější. Je nepochybně důležitá pro určení diagnózy, provedení samotného terapeutického zásahu (revaskularizace) a k určení prognózy, ev. k případnému rozhodnutí o nastavení léčby. Po diagnostice nastává revaskularizace tepny. Je nezbytná u všech pacientů s ST elevacemi na EKG a dále u pacientů s trávající bolestí na hrudi a nebezpečnými onemocněními rytmu srdce. (Vojáček, 2016)

#### **1.6.4 Kardiální troponiny**

Rozlišujeme tři typy troponinů, tedy troponin cTnI, cTnT, cTnC. U troponinů pozorujeme nejen jejich hladinu, která by pro diagnostiku AIM měla překračovat určenou cut-off hodnotu neboli 99. percentil referenční populace, ale také jejich následný vývoj (pokles či vzestup). Díky zmíněné dynamice troponinů dokážeme rozlišovat chronické poškození myokardu od poškození akutních. Při akutních onemocněních pozorujeme typickou dynamiku cTn, zatímco u chronických morbidit se hodnoty cTn významně obvykle nemění (Vojáček, 2016).

### **1.7 Revaskularizace**

Mezi metody revaskularizace řadíme koronární bypass a PCI. O formě provedení revaskularizace rozhoduje zejména technická proveditelnost. Dále mohou u určení rizikivosti pacienta pomoci skórovací systémy, např. GRACE. (Ošťádal a Mates, 2018; Táborský et al., 2019)

Frekvence výskytu AKS bez elevací ST roste s věkem. Tito nemocní mívají vedle IM i řadu jiných onemocnění. Asi 5-10 % pacientů potřebuje CABG, další část pacientů koronární intervenci. Načasování koronární intervence závisí na riziku ischemie. U pacientů s velmi vysokým rizikem ischemie by měla proběhnout do 2 hodin, u pacientů s alespoň

jedním hlediskem vysokého rizika do 24 hodin, u pacientů s navracejícími se příznaky nebo s alespoň jedním hlediskem středního rizika do 72 hodin (Táborský et al., 2019).

U pacientů s elevacemi ST úseku je doporučena revaskularizace do 12 hodin od zjištění příznaků. Obecným pravidlem však zůstává, že by pacient měl dorazit do PCI centra za méně než 120 minut. Pokud dojde ke zjištění příznaků až po 12 hodinách, přesněji v čase mezi 12-24 hodin, musí být taktéž zváženo provedení koronarografie. U pacientů, kteří nemají možnost PCI jsou podávána fibrinolytika. (Táborský et al., 2019)

## **1.8 Reinfarkt**

Pojem reinfarkt je používán pro infarkt projevující se do 28 dnů po předchozím infarktu. Při pozorování reinfarktu musí být brán zřetel na nově se objevující patologické Q vlny v sousedních svodech nebo opakujících se elevací ST úseků. Reinfarkt by se také mohl zaměnit s perikarditidou či rupturou srdečního svalu, kdy také dochází ke zvýšení ST segmentů, a proto je nezbytné provést další biochemická vyšetření. U pacientů s podezřením na opětovný infarkt je ihned odebrán vzorek a změřen kardiální troponin. Vzorek pacienta by měl být odebrán znovu po 3-6 hodinách. Pokud byla koncentrace troponinu před odběrem ve fyziologickém rozmezí, postupujeme jako při diagnostice nového AIM. Pokud jsou hodnoty zvýšeny, ale ve fázi plató nebo klesají, musí být troponin při druhém měření zvýšen o 20 %. Pro pacienty se stoupající koncentrací cTn při začátku vzniku obtíží nelze cTn pro diagnostiku reinfarktu použít (Thygesen et al., 2018).

## 2 BIOMARKERY

Biomarkery se uplatňují k rozpoznání potenciálně vysoce rizikových jedinců. Jejich využití spočívá v rychlé diagnostice, určení prognózy a vytvoření plánu léčby. Biomarkery využívané ke stanovení kardiovaskulárních morbidit, v tomto případě AIM, mohou být měřeny ze vzorků krve, odvozeny z natočeného záznamu z EKG, ze změřeného krevního tlaku, z echokardiogramů nebo z pořízených rentgenových snímků a dalších zobrazovacích metod. (Wells a Sleeper, 2008)

### 2.1 Kardiální troponiny

#### 2.1.1 Fyziologie a patologie

Troponiny jsou první volbou při pomyslení na poškození buněk srdečního svalu, a to díky své vysoké specifitě a citlivosti. Troponiny řadíme do skupiny proteinů s regulační funkcí. Nachází se v kontraktilem aparátu srdečního a kosterního svalu. Společně s aktinem a tropomyosinem regulují v myofibrilech kontrakci svalů. Jsou známy tři typy troponinů: I, T a C. Každá zmíněná izoforma troponinu má individuální funkci napomáhající ke kontrakci svalů. Kontrakce svalů je spuštěna pomocí  $\text{Ca}^{2+}$ , jenž se váže na izoformu troponinu C. (Wells a Sleeper, 2008)

Troponin C se vyskytuje jak v srdečním svaly, tak v kosterním svalstvu. Tyto dvě izoformy jsou svým složením téměř identické, čímž také klesá jeho specifita a v praxi se k diagnostice kardiovaskulárních onemocnění nevyužívá. (Wells a Sleeper, 2008)

Ve tkáni lidského srdce jsou celkem 4 izoformy troponinu T, u dospělých jedinců se ovšem vyskytuje pouze jedna z nich. Další 3 izoformy se vyskytují u plodu. Troponin T váže troponinový komplex k tropomyosinu a aktinu. Je pro myokard relativně specifický, přesto se u některých onemocnění jeho hladina zvýší i poškození kosterního svalu. (Wells a Sleeper, 2008)

Troponin I existuje ve třech formách, z nichž jedna forma je přítomna v srdci a zbylé dvě v kosterním svalstvu. Troponin I zabraňuje interakci myosinu s aktinem. Navázaný vápník na TnC vytlačuje troponin I. Tropomyosin tak změní svoji podobu a dále již nebrání vazbě myosinu na aktin a dochází ke kontrakci svaly. (Wells a Sleeper, 2008)

Kardiální troponiny zastínily v diagnostice AIM použití jiných markerů, především myoglobinu a kreatinkinázy (CK). Troponiny se staly díky své citlivosti a schopnosti velmi brzké diagnostiky hlavními biomarkery v diagnostice AIM. (Rajdl, 2020)

### **2.1.2 Troponinový komplex**

Základní funkční jednotkou myocyty je sarkomera. Sarkomera je složena ze silných myozinových vláken a tenkých aktinových vláken. Tenká aktinová vlákna jsou složena ze 2 monomerů uspořádaných do dvojité spirály. Tato vlákna se nacházejí na konci sarkomer. Silná myozinová vlákna vytvářejí v centru sarkomery síť a interagují tak s aktinovými vlákny. Každá jedna molekula myosinu je tvořena kulovitou hlavou a šroubovým ocasem. V průběhu svalového smrštění dochází ke křížení hlavy myosinu s aktinem a tak se zkracuje sval. Při povolení svalu je aktin a myosin blokován tropomyosinem, který nasedá na místa, kde na sebe proteiny navzájem působí. (Langhorn a Willeesen, 2016)

### **2.1.3 Uvolnění troponinů**

Troponiny jsou vázány na aktinová filamenta. Původní představa o volné cytoplazmatické frakci byla již překonána. Troponiny jsou považovány za markery nekrózy myokardu, nicméně citlivými hypersenzitivními soupravami jsme schopni v krvi detekovat fyziologické koncentrace cTn, které se v oběhu objevují jako následek fyziologického metabolismu troponinů. Při poškození buněk srdečního svalu se narušuje celistvost membrány a troponiny tak mají možnost přecházet do oběhu člověka. Troponiny jsou vázány na aktinová filamenta. Původní představa o volné cytoplazmatické frakci byla již překonána. Troponiny jsou považovány za markery nekrózy myokardu, nicméně citlivými hypersenzitivními soupravami jsme schopni v krvi detekovat fyziologické koncentrace cTn, které se v oběhu objevují jako následek fyziologického metabolismu troponinů. Při poškození buněk srdečního svalu se narušuje celistvost membrány a troponiny tak mají možnost přecházet do oběhu člověka. (Wells a Sleeper, 2008; Rajdl, Daniel 2020)

Po časném poškození dochází ze začátku k brzkému zvýšení hladiny v krvi. Poté nastává pomalejší a déle trvající zvýšení hladiny. U pacientů, kteří prodělali akutní infarkt myokardu dochází po 15 minutách k postupnému odumírání buněk srdeční svaloviny. Zvýšení hodnot troponinů se projeví orientačně po 2-4 hodinách, maximálních hodnot dosahují mezi 24-48 hodinami. Hladina troponinu I zůstává zvýšená po 7-10 dní a troponinu T po 10-14 dní. Dynamika zvýšení a následného poklesu cTn je však silně závislá na velikosti

nekrotického ložiska a na jeho perfuzi. Pomocí zvýšené hladiny se nedá určit příčina vzniku, pouze poukazuje na poškození srdečního svalu. (Okyay et al., 2019; Wells a Sleeper, 2008)

#### **2.1.4 Stanovení v historii**

Roku 1989 byl popsána první imunochemická metoda – enzyme-imosorbent essay (ELISA) pro TnT. V testu byly obsaženy ovčí polyklonální protilátky a monoklonální protilátka značená peroxidázou sloužící k detekci. Test byl časově náročný. Byla také ustanovena nejnižší detekovatelná koncentrace analytu ve vzorku, a to na 500 ng/L. (Vasatova et al., 2013)

Roku 1992 vznikla nová EIA metoda, složená ze dvou specifických monoklonálních protilátek troponinu T. Test EIA využíval polystyrenových zkumavek, které byly potaženy streptavidinem. Streptavidin zajišťoval záchyt protilátky označené biotinem a na troponin se vážala protilátka sekundární značená peroxidázou. Test byl označen za sendvičovou metodu. Název sendvičová vyplývá z umístění antigenu mezi dvěma protilátkami. (Vasatova et al., 2013)

Díky mnoha vědeckým studiím se ukázalo, jak jsou troponiny užitečné pro určení prognózy u pacientů s bolestmi na hrudi a dále jako velmi specifické markery pro myokard. Testy se dále vyvíjely, až se pokročilo k detekci cTnT pomocí monoklonálních protilátek detekovaných elektrochemiluminiscencí (ECLIA). V dalším vývoji se začal používat lidský rekombinantní troponin T. Jako cut-off hodnota troponinu byla určena hodnota 30 ng/L, kdy metoda dosahovala variačního koeficientu (CV) < 10 %. V dnešní době se využívá ke stanovení troponinů vysoce senzitivních testů, značených jako hscTnT. (Vasatova et al., 2013)

Luminiscence je stav, kdy dochází nejprve k vybuzení fotonů do energeticky vyšších hladin ( $n = 2, 3, 4, 5, 6$ ) a opětovnému návratu zpět na základní hladinu ( $n = 1$ ), přičemž dochází ke vzniku světla. Luminiscence se dále dělí na chemiluminiscenci, která je vyvolána chemickou reakcí a elektrochemiluminiscence je vyvolána průchodem elektrického proudu. (Konečný, 2008; Vasatova et al., 2013)

#### **2.1.5 Stanovení kardiálních troponinů pomocí vysoce senzitivních analytických souprav**

V dnešní době se využívá ve zdravotnictví vysoce senzitivních souprav pro stanovení kardiálních troponinů. Tyto soupravy přinesly mnohé výhody v diagnostice AIM. Díky těmto soupravám je možná velmi brzká a bezpečná diagnostika AIM s malým procentem falešně negativních výsledků. Vzhledem k těmto hypersenzitivním soupravám bylo

diagnostikováno méně pacientů s anginou pectoris, kteří byli místo toho zařazeni do kategorie pacientů s AIM. Dalším významným přínosem vysoce senzitivních troponinů je lepší stratifikace pacientů i s nízkými hodnotami troponinů v populaci a možnost přesnějšího určení jejich prognózy. (Rajdl, 2020)

Kardiální troponiny jsou využívány k posouzení prognóz v kardiologii, u rizikových pacientů a u zdravých pacientů. V kardiologii hrozí riziko akutní zástavy srdce po podání kardiotoxických léků, ale i dlouhodobých následků po jejich podání (chronické srdeční selhání). Pro tyto případy se sleduje vzestup či pokles koncentrací troponinů v čase. U pacientů s vysokou hladinou troponinů klesá ELFK, naopak u pacientů s nízkými hodnotami se ELFK nemění. U pacientů s již prodělaným AIM či s ICHS se sleduje, jestli naměřená hladina troponinů překročí 99. percentil či nikoliv. Při překročení této určené meze je pacient posouzen jako vysoce rizikový. U pacientů, u kterých hodnoty nepřekročí danou mez je riziko vyhodnoceno jako nízké. U pacientů zdravých je princip interpretace stejný. Když je u pacienta naměřena hodnota hscTn nižší, než je LOB, má velmi dobrou prognózu. Např. u pacientů s hodnotou hscTnI (Abbott) vyšší než 3,8 ng/L (hranice 5. kvintilu referenční populace) je brána prognóza jako nepříznivá. Stanovení vysoce senzitivních kardiálních troponinů bylo prokázáno jako lepší ukazatel rizika u pacientů, než byl dříve zavedený SCORE systém. (Rajdl, 2020)

### **2.1.6 Preanalytické a analytické faktory ovlivňující stanovení**

Jako biologický materiál se pro stanovení kardiálních troponinů v největší míře používá sérum, plazma nebo antikoagulovaná plná krev. Pro každý materiál musí být příslušná metoda validována, při nedodržení doporučeného materiálu může dojít k významnému ovlivnění výsledků. Další faktor ovlivňující stanovení může být výskyt hemolýzy ve vzorcích, která způsobuje snížené nebo naopak falešně zvýšené výsledky vzorků. Výskyt hemolýzy je závislý na kvalitě odběru vzorku. Hemolýza může různě ovlivnit výsledky podle designu analytické soupravy. Následující faktor, který se může vyskytnout v dané problematice je fibrin. Fibrin při měření interferuje s komplexem antigen-protilátka a mikrosraženiny obecně mohou interferovat s optickým prostředím v analytických systémech. Riziko výskytu fibrinu ve vzorku se zvyšuje při použití séra. Dalším preanalytickým vlivem je věk. Bylo zjištěno, že u pacientů nad 70 let je hodnota kardiálních troponinů vysoká. Taktéž je tomu u novorozenců. Posledním faktorem je závislost koncentrace troponinů na pohlaví. Muži mívají zpravidla o něco vyšší koncentraci troponinů. Tento jev je pravděpodobně

způsobený velikostí myokardu, který bývá u mužů větší, než u žen. (Okuyay et al., 2019; Rajdl, 2020)

Troponiny T a I mají při diagnostice AIM velmi podobnou vypovídající hodnotu. Vlastní číselné hodnoty však nijak nelze mezi různými analytickými soupravami převádět. Odlišné hodnoty jsou způsobeny použitím různých typů protilátek při stanovení. Oproti měření cTnI je při měření troponinu T vždy použito stejných protilátek, tudíž jsou výsledky srovnatelné. Pro sjednocení postupů při interpretaci výsledků troponinů se užívá pomocných parametrů, mezi něž řadíme: variační koeficient (CV), mez detekce (LOD) a referenční limit (URL). Variační koeficient poukazuje na reprodukovatelnost testu neboli na jeho nepreciznost. Mez detekce je udávána jako nejmenší měřitelná hodnota, která je zaznamenána s definovanou mírou nepreciznosti. URL je překládán jako horní referenční limit sledované populace, v případě cTn vyjadřovaný jako již zmíněný 99. percentil. (Okuyay et al., 2019; Rajdl, 2020)

### **2.1.7 Nejistota výsledku**

Hypersenzitivní testy by měly mít analytickou přesnost (CV) nižší než 10 % při 99. percentilu, ale v klinické praxi je ještě stále používáno i testů s CV 10-20 %. Zároveň by hypersenzitivní metody měly stanovit srdeční troponiny alespoň u poloviny zdravé populace (ideálně jak u mužů, tak i u žen). Hodnoty na hranici měřitelnosti, které jsou využívány pro vyloučení AIM, s sebou nesou vyšší nejistotu výsledku nežli hodnoty vyšší. Zaváděním vysoce senzitivních troponinů také většinou dochází ke snižování cut off hodnoty, což vede k ovlivnění diagnostických vlastností. (Rajdl, 2020)

Kritická diference (reference change value, RCV) vychází z intraindividuální biologické variability a analytické nepreciznosti metody a pro kardiální troponiny by se měla pohybovat okolo 50 %. Uvedený vzestup či pokles naměřených hodnot (delta) o 20 %, jak již bylo zmíněno v univerzální definici akutního infarktu myokardu, by tak mohl být považován za příliš nízký a diagnostické vlastnosti tohoto přístupu svědčí pro jeho přílišnou citlivost. (Rajdl, 2020)

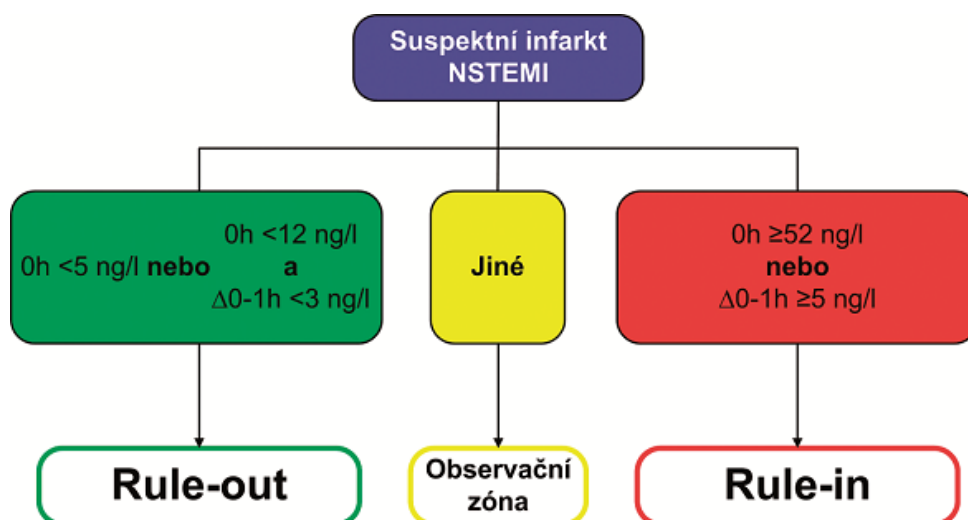
### **2.1.8 0/1 hodinový algoritmus dle ESC pro třídění pacientů s bolestí na hrudi**

Jednohodinový algoritmus dle Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2015 (1h algoritmus) je používán pouze za předpokladu, že používáme vysoce senzitivní troponiny. I přes jeho relativně malé rozšíření je preferovaným algoritmem doporučovaným ESC pro jeho vysokou bezpečnost a efektivitu. Pacientovi je proveden odběr a změřené



hodnoty hs-cTnT při přijetí, tzn. v 0. hodině a poté znovu po uplynutí 1 hodiny. Po naměření příslušných hodnot jsou pacienti rozřazováni do příslušných skupin (větví) pro vyřazení, zařazení a pozorování. Pacienti ve větvi pro vyřazení mají velmi malé riziko závažné kardi-ovaskulární příhody (včetně AIM), pacienti ve větvi pro zařazení mají riziko naopak vysoké. Pacient však nemusí spadat ani do jedné z těchto větví a příčinou jeho stavu může být jiné onemocnění. V tomto případě se doporučuje pacienta nadále pozorovat a případně provést další potřebná vyšetření. Nízké hodnoty, tj. hodnoty pod 5 ng/L či 12 ng/L a  $\Delta < 3$ , zařazují pacienta do větve pro vyřazení. Delta v našem případě značí rozdíl mezi hodnotou naměřenou v jednohodinovém odstupu od přijetí (1h) a prvotní naměřenou hodnotou (0h). Hodnoty  $\geq 52$  ng/L nebo  $\Delta \geq 5$  ng/L vedou k roztřídění pacienta do větve pro zařazení. (Rajdl, 2020)

**Obrázek 2 Schéma jednohodinového algoritmu při stanovení hs-cTnT**



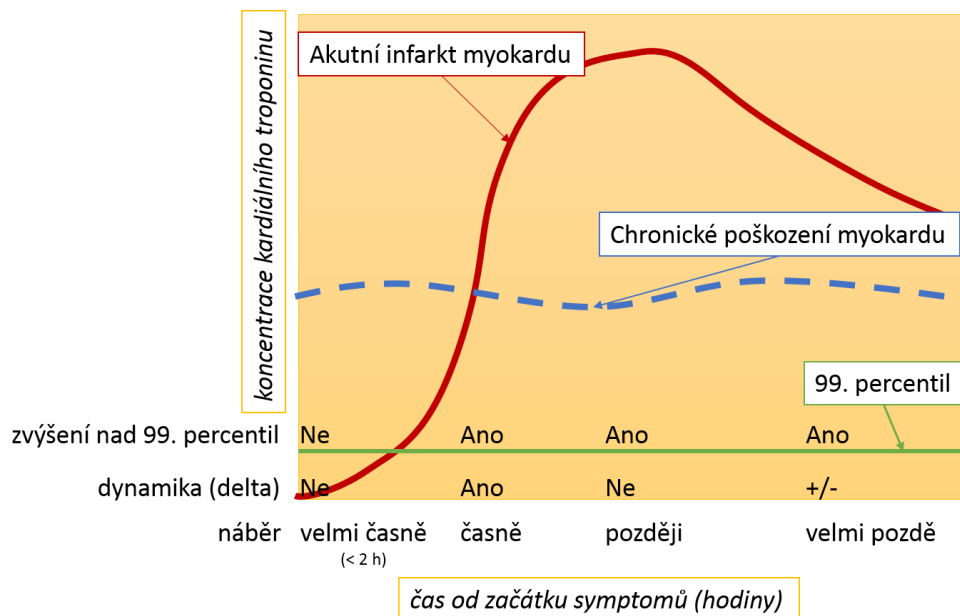
Zdroj: <https://www.labor-aktuell.cz/jednohodinovy-a-dvouhodinovy-algoritmus-pro-rule-out-a-rule-in-diaagnostiku-akutniho-infarktu-myokardu>

### 2.1.9 Časový průběh kardiálních troponinů pro AIM a u dalších chorob

Hodnoty kardiálních troponinů se projeví v závislosti na tom, v jaké jsou zrovna fázi onemocnění, v našem případě AIM. První fází je jejich prudký vzestup, nato se objevuje fáze stagnace, kde se hodnoty troponinů ustalují a poslední fází je pozvolný pokles troponinů. Pro adekvátní určení dynamiky troponinů je v odborné literatuře zdůrazňována důležitost načasování odběrů. Odběry by se u pacientů měly provádět brzy po vzniku obtíží, kdy začínají troponiny velmi prudce stoupat a zmíněný prudký vzestup se tak projeví na křivce (viz. Obrázek 3). Po proběhnutí této fáze, tzn. ve fázi plató či ve fázi poklesu je už obvykle

obtížnější zaznamenat dynamiku troponinů. Stejně tak je tomu ve velmi brzké fázi (náběry do 2 hodin od projevení symptomů), kdy by takto provedený náběr u pacienta mohl zkreslit diagnózu a pacient by tak mohl být považován za zdravého. (Rajdl, 2020)

**Obrázek 3** Křivka koncentrací kardiálních troponinů v závislosti na čase odběru



Zdroj: <https://postudium.cz/mod/book/view.php?id=6564&chapterid=2476>

## 2.2 Myoglobin

### 2.2.1 Fyziologie a patologie

Myoglobin je cytoplazmatická bílkovina, která obsahuje hem. Vyskytuje se kromě myokardu také v dalších kosterních svalech, čímž klesá jeho tkáňová specificita. Jeho vlastnosti nejsou stejné jako vlastnosti troponinů. Stanovení samotného myoglobinu nepřispívá k diagnostice AIM a při použití hypersenzitivních souprav pro cTn nemá význam ani v kombinaci s kardiálními troponiny. Jeho hladina se zvyšuje mimo kardiiovaskulárních onemocnění také u onemocněních nekardiálního původu, a to hlavně u poškození svalů. Během zranění nebo ischemie se velmi rychle uvolňuje z myokardu. Po akutním poškození jeho hladina stoupá mezi první a druhou hodinou. Z organismu je myoglobin vylučován pomocí ledvin do 24 hodin. Pacienti s ledvinnou nedostatečností budou mít zvýšené hladiny myoglobinu chronicky. U AIM stoupají jeho hodnoty mezi 6-10. hodinou a maxima dosahují při 12. hodině. (Aydin et al., 2019; Chen et al., 2019)

## 2.3 Kreatinkináza

### 2.3.1 Fyziologie a patologie

Kreatinkináza je enzym, který zajišťuje vratnou přeměnu kreatinu na kreatinfosfát. Je složen ze 2 podjednotek a těmi jsou M a B. Z těchto podjednotek poté vznikají 3 izoformy kreatinkinázy – MB, MM, BB. Každá z těchto forem se nachází v odlišných tkáních. Izoforma CK-MM se nejvíce vyskytuje v příčně pruhovaném svalu, srdečním svalu a dalších orgánech. Forma CK-BB je přítomna především v mozku, ale najdeme ji také v trávicím traktu a ledvinách. Forma CK-MB se nachází opět zejména ve svalu příčně pruhovaném a srdečním. Dále ji můžeme najít v prostatě, v děloze a ve střevech. (Aydin et al., 2019)

### 2.3.2 Stanovení CK při diagnostice AIM

CK-MB se díky své relativní citlivosti a specifčnosti využívala při diagnostice AIM, ale po zavedení cTn ztratila většinu svého uplatnění v této oblasti. Mnohé z laboratoří již aktivitu CK-MB nestanovují a problematické je i dříve doporučované použití hmotnostní koncentrace CK-MB (CK-MB<sub>mass</sub>) jako alternativy stanovení cTn. Nemá totiž lepší diagnostické vlastnosti, než kardiální troponiny a v laboratořích je toto stanovení málo dostupné. Jediné možné využití CK je při diagnostice reinfarktu v situaci, kde ještě stoupá cTn. Z celkové aktivity CK tvoří asi 20 % samotná forma CK-MB. Hladina CK-MB začíná vzrůstat po 4-9 hodinách od poranění. Do 24 hodin po poranění vystoupá na svou maximální hladinu a začíná klesat po 2-3 dnech. (Aydin et al., 2019)

### 2.3.3 Další onemocnění související se stanovením CK

Hlavní indikací ke stanovení CK v dnešní době je monitorace destrukce svalů (rabdomyolýzy). V této indikaci je obvykle dlouhodobě zvýšena i aktivita CK-MB. Nad podílem CK-MB převyšuje podíl celkové aktivity CK a je mnohonásobně zvýšený. (Aydin et al., 2019)

Aktivita enzymu nadále stoupá při nadměrné kontrakci svalů, vzniklé ze cvičení netrénovaných jedinců, při spazmu, polymiozitidě, při obnově průtoku krve po uzavření tepny, u pacientů požívajících drogy, renálního selhání, plicní embolie nebo myokarditidě. Díky vzestupné hladině CK se dá také rozpoznat svalová dystrofie. (Aydin et al., 2019)

## **3 99. PERCENTIL**

99. percentil je stanovená hodnota, od které se udává přítomnost poškození srdečního svalu. Určení tohoto limitu není doposud sjednocené pro všechny testy a populace, a tak 99. percentil již není považován za optimální pro diagnostiku infarktu myokardu. Z toho vyplývá, že je určeno více hodnot považovaných za 99. percentil, a tedy pacienti rozdílně rozřazování do skupin nad a pod tento limit. V následujících odstavcích si popíšeme základní vlivy, které určují hodnotu 99. percentilu. Pro určení této hodnoty by mělo být změřeno minimálně 300 jednotlivců z každé skupiny v populaci (Thygesen et al., 2018; Rajdl, 2020).

### **3.1 Věk**

Dle stoupajícího věku a výskytu několika onemocnění u jednoho pacienta výsledné hodnoty troponinů a tedy i 99. percentil stoupají. Vysoké hodnoty troponinů ale nenalzáme pouze u lidí vyššího věku, ale také u novorozenců (Rajdl et al., 2005; Thygesen et al., 2018).

### **3.2 Pohlaví**

Dalším vlivem na hodnotu URL je pohlaví. Z doposud naměřených výsledků pacientů je známo, že ženy mají fyziologicky nižší hodnoty troponinů, nežli je tomu u mužů, a proto je doporučeno určit hodnotu 99. percentilu specificky pro pohlaví. Takto určený 99. percentil může zvýšit specificitu a citlivost testu (Thygesen et al., 2018).

### **3.3 Referenční populace**

Výběr referenční populace je dalším důvodem, kvůli kterému není hodnota 99. percentilu sjednocená. V případě, kdy bychom měřili hodnoty troponinů u skupiny pacientů, kteří pocházejí z jednoho určitého města a poté naměřili hodnoty skupině pacientů pocházejícím z města jiného, hodnota 99. percentilu by poté u každé skupiny vyšla odlišná. Záleží na dokonalosti vyšetření referenční populace všemi metodami pro odhalení případné patologie (Rajdl, 2020).

### **3.4 Různé biologické vlastnosti troponinů**

Nesrovnatelnost cTnT a cTnI je posledním, ale neméně důležitým bodem, proč je 99. percentil považovaný za již neaktuální. Troponiny T a troponiny I mají při stejném 99. percentilu odlišné diagnostické vlastnosti. Když bychom změřili troponin I, zjistili bychom, že např. dokáže lépe podchytit přítomnost nemoci, jinými slovy je senzitivnější. V jedné studii byl senzitivní na 95 %, zatímco troponin T jen na 78 %. Podíváme-li se však v tomto

kontextu na specifičnost troponinů, zjistíme, že troponin T má specifičnost na 71 % a troponin I pouze na 34 %. (Rajdl, 2020)

## 4 DALŠÍ ONEMOCNĚNÍ SPJATÁ S KARDIOMARKERY

### 4.1 Kardiální

#### 4.1.1 Takotsubo syndrom

Takotsubo syndrom vzniká z emočního nebo fyzického vypětí člověka. Symptomy tohoto onemocnění vyplývají ze selhání levé komory srdce. V levé stěně komory se vytváří patologie a dochází k nesprávnému smršťování myokardu. Často se příznaky Takotsubo syndromu velmi shodují s AIM a je problém rozlišit, o jaké onemocnění se jedná, avšak u Takotsubo syndromu je postrádána přítomnost ischemie myokardu. Měření troponinů bylo zjištěno, že u pacientů s Takotsubo syndromem bývají hodnoty často shodné s pacienty s NSTEMI nebo jsou nižší. Téměř nikdy ale jejich hladina nevyšplhá na hodnoty, kterých dosahují troponiny při diagnostice u pacientů se STEMI. (Okuy et al., 2019)

#### 4.1.2 Selhání srdce

Při diagnostice selhání srdce se také realizuje natočení EKG, které může pomoci s diagnostikou ischemie. K určení diagnózy IM platí opět nález elevace troponinů s přítomností ischemických symptomů, ke kterým se opakovaně řadí bolesti na hrudi nebo v případě srdečního selhání dušnost, změny na EKG anebo odumření myokardu. Dalším bodem u srdečního selhání je obvykle snížená nebo může být i zachovalá ejekční frakce. Diagnostickou metodou volby je zde echokardiografie. (Thygesen et al., 2018)

#### 4.1.3 Akutní perikarditida

Na zvýšení hladiny troponinů má v kontextu s perikarditidou vliv několik faktorů. Perikarditidu častěji nacházíme u mladších pacientů, bývá přítomna elevace ST segmentu ve všech svodech, známky infekce a častěji perikarditidou trpí muži. U mnoha pacientů jsou nalézány hodnoty troponinů, které dokonce převyšují hodnoty u AIM. (Okuy et al., 2019)

### 4.2 Nekardiální

#### 4.2.1 Renální onemocnění

Někteří pacienti s renálním onemocněním mohou být takřka bezpříznakoví. Přítomnost renálního onemocnění významně zvyšuje riziko AIM. Zároveň mívají renální pacienti chronicky zvýšenou hladinu kardiálních troponinů. Proto je třeba zajistit sledování elevace troponinů v čase. Dle provedených studií vyšlo najevo, že má ledvinné onemocnění spojitost s poškozením srdeční svaloviny. Pro určení diagnózy AIM spojené s renálním onemocněním je třeba (jako u dalších skupin pacientů s AIM), aby docházelo ke vzrůstu troponinů, který

je následován jejich poklesem a současně také ischemickými změnami, novými změnami na EKG nebo k jiným průkazem nekrózy myokardu. (Thygesen et al., 2018)

#### **4.2.2 Plicní embolie**

Plicní embolie patří mezi časté příčiny zvýšení cTnT. Pacienti, kteří trpí touto chorobou mají až v 50 % případů zvýšenou hladinu troponinu T. Vzestup troponinů může mít v tomto případě hned několik příčin – zastavení průtoku krve věnčitou tepnou nebo nedostatek kyslíku v organismu člověka nebo poškození plic, které způsobuje změny v systému renin-angiotenzin-aldosteron. Troponiny dosahují nejvyšších hodnot po 10 hodinách od přijetí pacienta a v systému zůstávají zvýšené po dobu 40 hodin. (Okuy et al., 2019)

#### **4.2.3 Fyzická zátěž**

Intenzivní trénink je dalším bodem, při kterém dochází k vzestupu troponinů v organismu člověka. Tento mechanismus vzestupu kardiomarkerů vzniká při vykonávání intenzivní dlouhotrvající zátěže, jak u trénovaných, tak i netrénovaných jedinců. Neadekvátnost zátěže však může přispět k výraznějšímu vzestupu cTn. Pacienti nemají kromě zvýšených troponinů povětšinou žádné patologické příznaky a hodnoty troponinů se na rozdíl od AIM brzy vracejí do fyziologických rozměrů. (Long et al., 2020)

#### **4.2.4 Rabdomyolýza**

Rabdomyolýza je stav, při kterém jsou poraněny buňky ve svalech. V některých případech svalových onemocnění se může zvyšovat i kardiální troponin, zejména cTnT. Má několik příčin, mezi něž patří infekce, poškození svalů teplem, poškození vyvolané stresem nebo remodelace svalu. Obvykle lze dle klinického stavu a příznaků odlišit rabdomyolýzu od AIM. (Long et al., 2020)

# PRAKTICKÁ ČÁST

## 5 CÍL A ÚKOLY PRÁCE

### 5.1 Hlavní cíl

Cílem práce je zjistit chování 1h algoritmu při třídění pacientů s bolestí na hrudi v podmínkách Centrálního příjmu FN Plzeň a porovnat zařazení pacientů pomocí tohoto algoritmu s klinickým závěrem.

### 5.2 Dílčí cíle

1. Zjistit efektivitu 1h algoritmu v různých podskupinách (podle pohlaví, věku a glomerulární filtrace).
2. Popsat reálnou časovou vzdálenost mezi prvním a druhým náběrem u pacientů s bolestí na hrudi.
3. Určit změny markerů, konkrétněji myoglobinu a CK, moderní literaturou považovaných za obsoletní v diagnostice akutního infarktu myokardu v kontextu změn kardiálních troponinů.



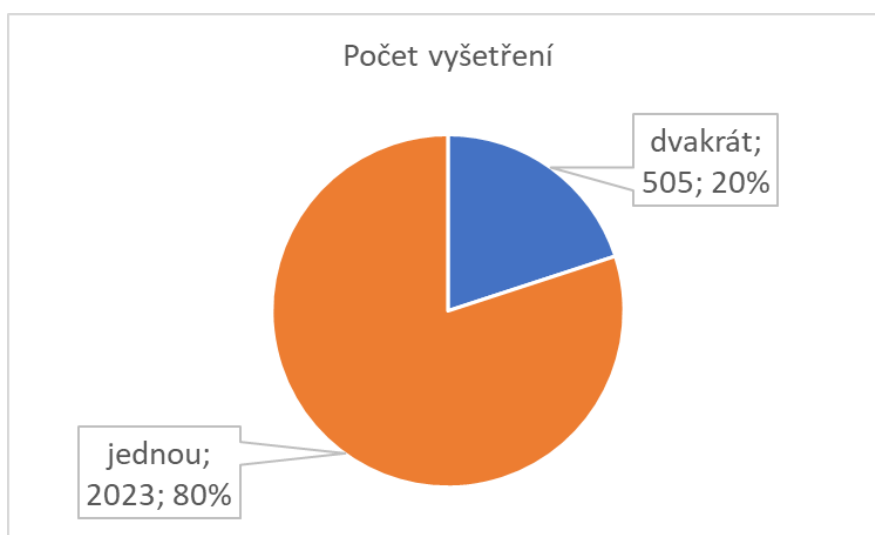
## 6 VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY

Implementace odborných doporučení v lokálních podmínkách nemusí zcela odpovídat literárním údajům, protože složení pacientů a lokální implementace algoritmu může výrazně změnit diagnostické vlastnosti a efektivitu použitého algoritmu. Dalším praktickým problémem je perzistence starších postupů i přes zavedení nových, v našem případě např. nedodržování časového intervalu mezi jednotlivými náběry a nevhodné používání obsoletních markerů (myoglobin, CK). Posledním problémem, který v souvislosti se zavedením 1h algoritmu vyvstává, je ev. pomoc dalších biomarkerů, které by mohly vlastnosti algoritmu vylepšit (např. glukóza a odhad glomerulární filtrace).

## 7 CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU

Do studie jsme primárně retrospektivně zařadili všechny pacienty od ledna 2020 do ledna 2021 (12 měsíců), kteří byli ošetřeni na Centrálním příjmu FN Plzeň a bylo u nich indikováno vyšetření kardiálního troponinu T ( $n = 2528$ ). Z nich bylo dvakrát v rámci 1h algoritmu nabráno 504 pacientů (Graf 1), 17 z nich bylo vyřazeno pro diskrepance v časových údajích a ve zbytku byl z klinického informačního systému vypsán klinický závěr u 386 náhodně vybraných pacientů (po sobě dle abecedy jdoucí pacienti).

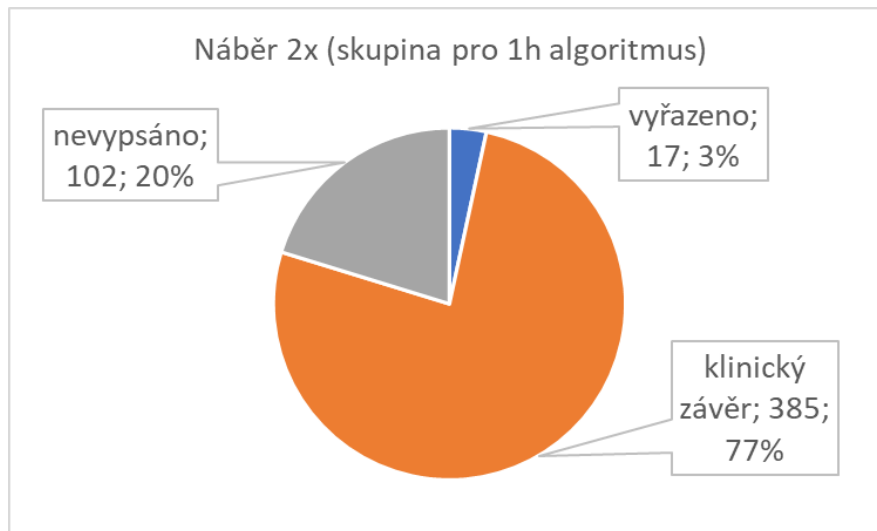
**Graf 1 Počet vyšetření cTnT u jednoho pacienta. „Dvakrát“ znamená, že pacient byl nabrán se záměrem použít 1h algoritmus**



Zdroj: vlastní

Klinický závěr budeme používat pro zjištění diagnostických vlastností 1h algoritmu. Rozlišovali jsme 3 možné klinické závěry: akutní infarkt myokardu, jiná kardiální příčina (např. myokarditida) a nekardiální příčina (Graf 2).

**Graf 2 Skupina pacientů se dvěma náběry v rámci 1h algoritmu a počet pacientů, u kterých byly vypsány klinické závěry z klinického informačního systému.**



Zdroj: vlastní

## 8 METODIKA PRÁCE

Primární datový soubor byl získán podmínkovým exportem z laboratorního informačního systému (Stapro). Údaje o klinických závěrech u vybraných pacientů byly vypsány z klinického informačního systému (Medicalc). Měřené laboratorní parametry byly stanoveny na automatickém analyzátoru Roche cobas 8000 modular (fotometrické a turbidimetrické metody) a Roche Cobas e411 (imunochemické metody). Podrobněji zmíníme jen principy metod zásadních pro tuto práci: kardiální troponin T, kreatinkináza a myoglobin.

Odhad glomerulární filtrace byl proveden z koncentrace sérového kreatininu dle doporučení KDIGO 2012 (rovnice CKD-EPI). (Andrassy, 2013)

Základní operace s daty (filtrování, klasifikace, jednoduché výpočty a grafy) byly provedeny v MS Excel 365, statistické zhodnocení a grafy v softwaru MedCalc verze 19.8 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021). Většina dat nebyla normálně rozložena, proto jsme pro popisnou statistiku používali medián a interkvartilové rozpětí. Pro porovnání četností jsme používali Fisherův exaktní test; pro korelace Spearmanův korelační koeficient.  $P < 0,05$  bylo považováno za statisticky významné.

### 8.1 Princip stanovení kardiálního troponinu T

Kardiální troponin T se měří metodou elektrochemiluminiscence. Principem metody je použití biotinylované protilátky specifické pro troponin T a druhé protilátky značené rutheniem, taktéž specifické pro troponin T, což vede ke vzniku sendvičového komplexu. Přidají se magnetické mikročástice potažené streptavidinem, které reagují s biotinem a dojde k vazbě na pevnou fázi. Směs se nechá inkubovat a dochází k interakci antigenu ze vzorku, protilátek a mikročástic a opět se vytváří komplex. Poté probíhá nasávání vzorku a dojde k zachycení komplexů pomocí magnetu. Z komplexu se odstraní nenasávané složky. Do reakce se zapojí elektrický proud pomocí elektrody a probíhá chemiluminiscence. (Roche 2020c)

### 8.2 Princip stanovení CK

Kreatinkináza se stanovuje fotometricky (kineticky) i elektrochemiluminiscenčně. Princip elektrochemoluminiscence – viz. myoglobin níže. (Roche 2020a)

U fotometrického stanovení se v první fázi přeměňuje kreatinfosfát na kreatin a ATP za katalýzy enzymem kreatinkinázou. V druhé reakci dochází k přeměně D-glukózy za

působení hexokinázy na D-glukózu-6-P a ATP se přeměňuje zpět na ADP. D-glukóza-6-P se v poslední fázi oxiduje na glukonát-6-P a NADP<sup>+</sup> se redukuje na NADPH a H<sup>+</sup> působením enzymu D-glukóza-6-fosfátdehydrogenáza. (Roche 2017) V naší studii jsme stanovovali aktivitu CK fotometricky.

### **8.3 Princip stanovení myoglobinu**

Myoglobin se také stanovuje pomocí ECLIA. Principem metody je použití biotinylované protilátky specifické pro myoglobin a druhé protilátky značené rutheniem, taktéž specifické pro myoglobin, což vede ke vzniku sendvičového komplexu. Přidají se magnetické mikročástice potažené streptavidinem, které reagují s biotinem a dojde k vazbě na pevnou fázi. Poté probíhá nasávání vzorku a dojde k zachycení pomocí magnetu. Z komplexu se odstraní nenavázané složky. Do reakce se zapojí elektrický proud pomocí elektrody a probíhá chemiluminiscence. (Roche 2020b)

Další možností stanovení je pomocí turbidimetrie. Lidský myoglobin se smísí s latexovými částicemi, které jsou potažené protilátkami proti myoglobinu. Výsledkem je precipitát, která se měří při 583 nm. (Roche 2015) V naší studii jsme myoglobin měřili turbidimetricky.

## 9 ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ

### 9.1 Popisná statistika základního souboru

Základní charakteristika souboru je shrnuta v Tabulce 1. Obecně je zřejmé, že všechny kardiomarkery se nabírají společně, chybějící výsledky jsou spíše způsobeny analytickými interferencemi a preanalytickými vlivy (např. hemolýza) nejde o cílené indikování jen preferovaného markeru (TnT). Po vyřazení duplicitních náběrů (opakované náběry pro 1h algoritmus) bylo v souboru 1014 (50,1 %) žen a 1009 (49,9 %) mužů; obdobně i v podskupině pro 1h algoritmus (235 [47 %] žen, 270 [53 %] mužů). Zastoupení mužů a žen je tedy v celé skupině i podskupině srovnatelné.

**Tabulka 1 Počet vyšetření, minimum, maximum, medián a interkvartilové rozpětí (IQR), u pacientů nabraných poprvé (druhé opakované náběry u pacientů nebyly vzaty)**

	<b>N (%)</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Medián</b>	<b>IQR</b>
<b>věk (roky)</b>	2023 (100 %)	18,3	94,6	60,0	42,7 až 73,7
<b>S_TnT (ng/L)</b>	1997 (99 %)	< 3,0	2268,0	7,7	4,1 až 18,6
<b>S_CK (μkat/L)</b>	1962 (97 %)	0,2	521,5	1,7	1,1 až 2,6
<b>S_Myoglobin (μg/L)</b>	1996 (99 %)	< 21,0	1722,0	36,2	23,4 až 64,3
<b>S_GLU (mmol/L).</b>	1740 (86 %)	2,7	30,5	6,1	5,5 až 7,3
<b>eGFR (mL/s)</b>	1836 (91 %)	0,1	2,36	1,44	1,03 až 1,65

Zdroj: vlastní

Vstupní diagnózy vyjadřují klinickou nejistotu u akutních pacientů na Centrálním příjmu – převažuje obecná diagnóza (pozorování pro podezření na nemoc nebo patologický stav) následovaná bolestmi na hrudi, dušností a mdlobou (Tabulka 2). Jde tedy spíše o symptomy než o definitivní diagnózy.

**Tabulka 2 Zastoupení diagnóz v základním souboru**

<b>Diagnóza</b>	<b>Počet (%)</b>
Pozorování pro podezření na nemoc nebo patologický stav NS	1094 (54,1 %)
Bolesti na hrudi NS	550 (27,2 %)
Dušnost (dyspnoe)	85 (4,2 %)
Mdloba /synkopa a zhroucení (kolaps)	80 (4,0 %)
Esenciální hypertenze	41 (2,0 %)
Horečka	25 (1,2 %)
Ostatní	148 (7,3 %)

Zdroj: vlastní

## 9.2 Popisná statistika výběrového souboru pro 1h algoritmus

Percentuální zastoupení vyšetření kardiomarkerů ve výběrové skupině pacientů s opakovaným náběrem se významně nemění (Tabulka 3). Podobně i zastoupení pohlaví (viz. výše). Jde tedy o náhodný výběr.

**Tabulka 3 Počet vyšetření, minimum, maximum, medián a interkvartilové rozpětí (IQR) u pacientů s opakovaným náběrem pro 1h algoritmus**

	<b>N (%)</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Medián</b>	<b>IQR</b>
<b>věk (roky)</b>	487 (100 %)	18,4	94,5	59,2	42,7 to 72,7
<b>S_TnT (ng/L)</b>	487 (100 %)	< 3,0	351,5	7,4	4,0 to 17,8
<b>S_CK (μkat/L)</b>	471 (97 %)	0,2	25,8	1,9	1,3 to 2,9
<b>S_Myoglobin (μg/L)</b>	487 (100 %)	< 21	1495,0	37,0	25,2 to 68,0
<b>S_GLU (mmol/L).</b>	459 (94 %)	3,4	23,3	6,1	5,6 to 7,1
<b>eGFR (mL/s)</b>	470 (97 %)	0,1	2,21	1,39	1,04 to 1,65

Zdroj: vlastní



Obdobná situace je i u pacientů, u kterých jsme vypsali klinický závěr z klinického informačního systému: relativní zastoupení vyšetření kardiomarkerů i zastoupení pohlaví (181 [47 %] žen a 204 [53 %] mužů) jsou srovnatelné se základním souborem (Tabulka 4). V tomto podsouboru bylo jen 9 (2,3 %) pacientů s akutním infarktem myokardu, 13 (3,4 %) s jinou kardiální příčinou a 363 (94,3 %) s nekardiální příčinou.

**Tabulka 4 Počet vyšetření, minimum, maximum, medián a interkvartilové rozpětí (IQR) u pacientů s opakovaným náběrem pro 1h algoritmus, u kterých byl z klinického informačního systému vypsán klinický závěr**

	<b>N (%)</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Medián</b>	<b>IQR</b>
<b>věk (roky)</b>	385 (100 %)	18,4	94,1	55,1	41,1 to 69,7
<b>S_TnT (ng/L)</b>	385 (100 %)	< 3,0	351,5	6,2	3,8 to 13,5
<b>S_CK (μkat/L)</b>	374 (97 %)	0,2	22,9	1,9	1,2 to 2,9
<b>S_Myoglobin (μg/L)</b>	385 (100 %)	< 21	1495,0	34,1	23,5 to 58,1
<b>S_GLU (mmol/L).</b>	366 (95 %)	3,4	23,3	6,1	5,5 to 7,0
<b>eGFR (mL/s)</b>	373 (97 %)	0,17	2,21	1,42	1,14 to 1,67

Zdroj: vlastní

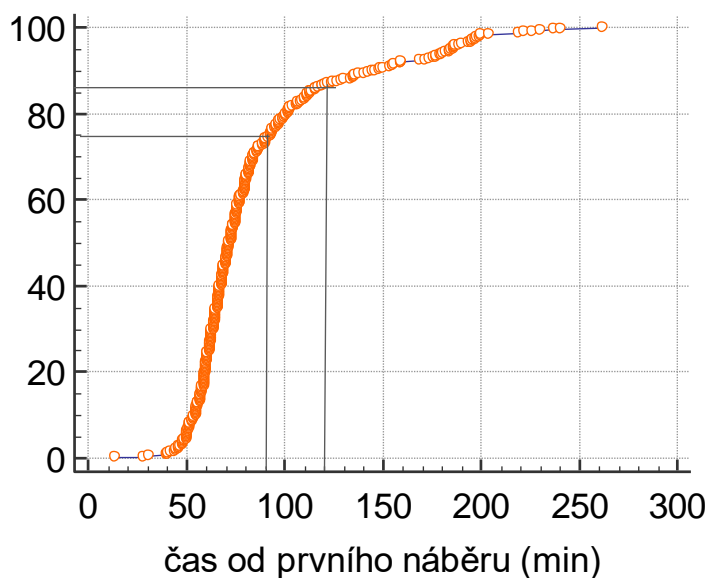
### 9.3 Třídění pacientů pomocí 1h algoritmu

Nejdříve jsme analyzovali závěry, které je možné udělat při dostupnosti pouze jednoho náběry, následně jsme se soustředili na podskupinu s oběma náběry a tam, kde jsme vypsalí klinický závěr. Nakonec jsme porovnali efektivitu algoritmu v podskupinách rozdělených dle pohlaví, věku a eGFR.

#### 9.3.1 Provedení 1h algoritmu – načasování a hemolýza

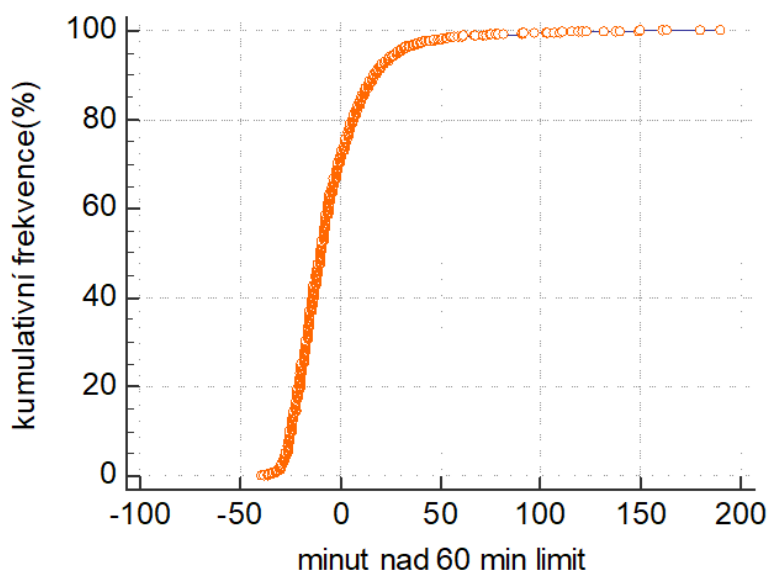
Medián času od prvního náběru byl 72 minut a interkvartilové rozpětí 62 až 93 minut. 60minutový limit tedy splní jen asi 25 % náběrů a 75 % je nabráno do přibližně 90 minut od prvního náběru (Graf 3). Více než 14 % náběrů pro 1h algoritmus je provedeno později než 2 hodiny od prvního náběru. V grafu si můžete všimnout šedé horizontální a vertikální čáry, jejichž průsečík vyjadřuje, kolik procent náběrů splní limit 120 minut od prvního náběru (přibližně 86 %).

**Graf 3 Kumulativní frekvence času od prvního náběru pro 1h algoritmus**



Zdroj: vlastní

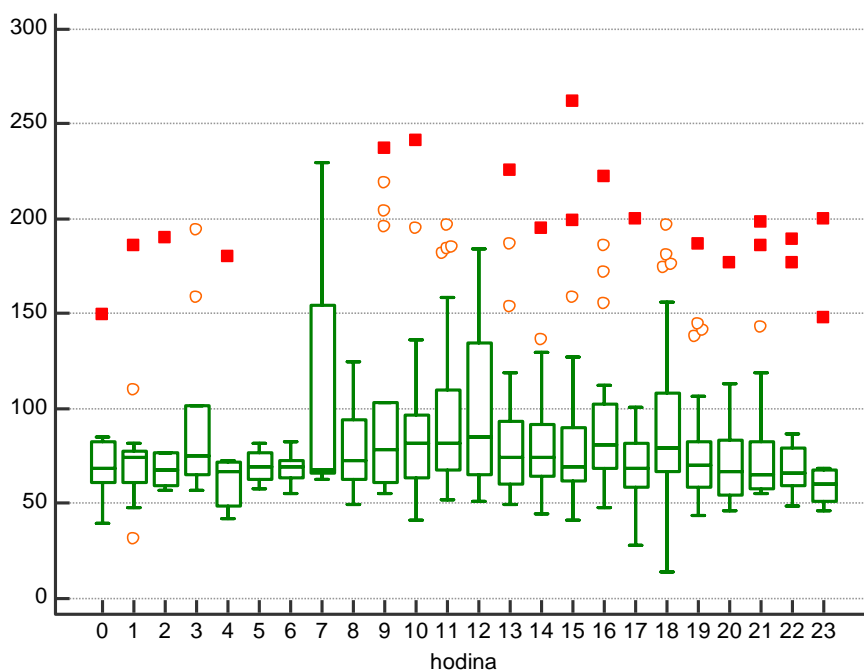
**Graf 4 Kumulativní frekvence odezvy laboratoře pro cTnT. Na ose x je doba od cílového času (60 minut)**



Zdroj: vlastní

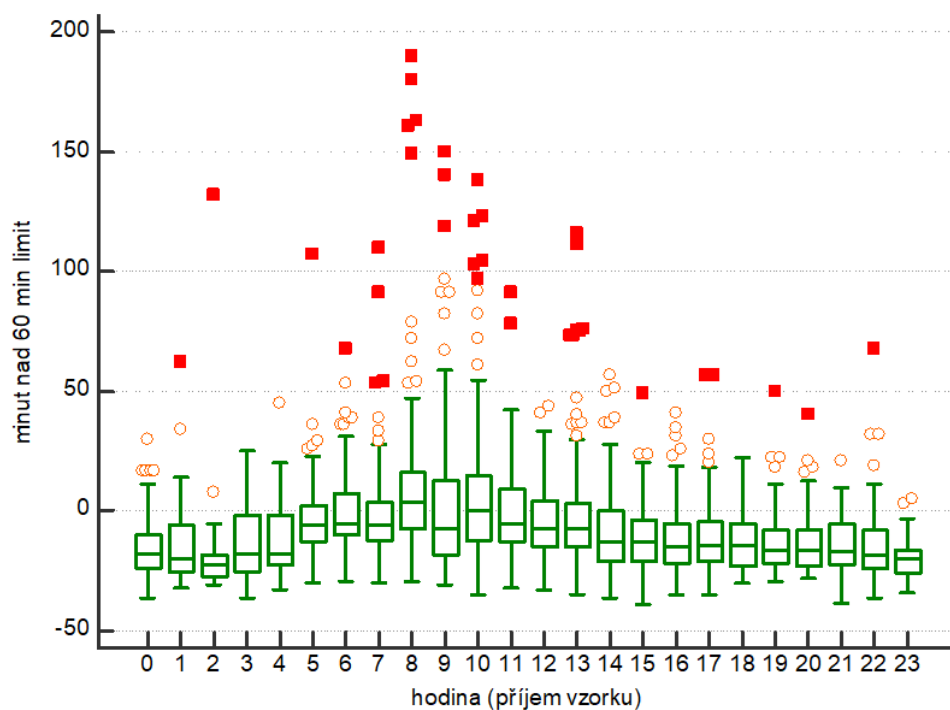
Nejdelší časy mezi prvním a druhým náběrem se dosahují kolem 7. a 12. hodiny (Graf 5 a 6).

**Graf 5 Čas od prvního náběru v závislosti na denní hodině**



Zdroj: vlastní

**Graf 6 Odezva laboratoře pro cTnT v závislosti na hodině, kdy byl vzorek přijat**



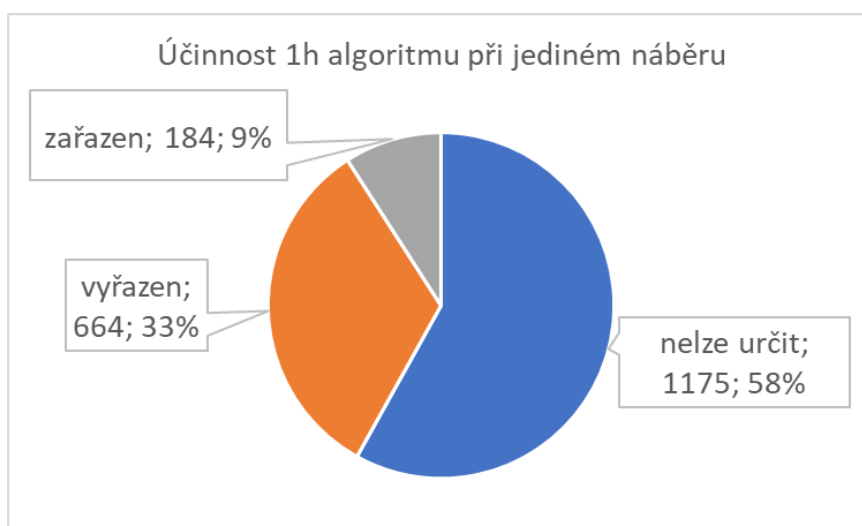
Zdroj: vlastní

Hemolýza vyšší než 1 g/L (potenciální interference se stanovením cTnT) byla u 29 (6,0 %) vzorků. Výsledek „hemolýza“ byl vydán v 15 (3,1 %) případech (laboratoř vydává „hemolýza“ jen pokud je naměřená hodnota cTnT < 5 ng/L a hemolýza je > 1 g/L, protože hemolýza snižuje výsledky a hrozilo by nebezpečí falešně negativních výsledků).

### 9.3.2 Použití 1h algoritmu u pacientů jen s jedním náběrem

Pravidla z 1h algoritmu, která neobsahují změnu hodnot cTnT, lze použít i pro jediný náběr (při přijetí). Jde o pravidlo „pokud je cTnT < 5 ng/L, pacient je ve větvi pro vyřazení“ a „pokud je cTnT > 52 ng/L, pacient je ve větvi pro zařazení“. Následující graf (Graf 7) ukazuje, že i jediný náběr může významně pomoci s tříděním pacientů: 33 % může být vyřazeno (vyloučení AIM) a 9 % zařazeno (AIM pravděpodobný). U většiny pacientů (58 %) však 1h algoritmus při jediném náběru nedokáže pomoci.

**Graf 7 Účinnost 1h algoritmu při jediném náběru**



Zdroj: vlastní

### 9.3.3 Použití 1h algoritmu u pacientů se dvěma náběry a se známým klinickým závěrem

Ze všech 487 zařazených pacientů se dvěma náběry bylo 310 (63,7 %) ve větvi pro vyřazení, 52 (10,7 %) ve větvi pro zařazení a efektivitu algoritmu kazilo 125 (25,7 %) pacientů v pozorovací větvi. V podskupině s vypsánými klinickými závěry je možné odhadovat klinické vlastnosti algoritmu (Tabulka 5).

**Tabulka 5 Zařazení pacientů se známým klinickým závěrem do větví dle 1h algoritmu**

Klinický závěr	Zařazení dle 1h algoritmu		
	vyřazení	pozorování	zařazení
AIM	0	2	7
jiná kardiální příčina	0	5	8
nekardiální	270	75	18

Zdroj: vlastní

Diagnostickou senzitivitu, specifičnost, negativní (NPV) a pozitivní prediktivní hodnoty (PPV) za předpokladu, že výsledky z větve „pozorování“ považujeme za negativní výsledek, shrnuje Tabulka 6.

Diagnostická senzitivita udává schopnost metody odhalit nemocné, tzn. vykázat pozitivitu testu v případě, že je člověk nemocný.

Vzorec pro určení diagnostické senzitivity:  $\frac{SP}{SP+FN}$ ,

kde SP označení znamená správně pozitivní a FN falešně negativní. (Racek 2006)

Diagnostická specifičnost je schopnost metody správně zařadit zdravé pacienty, jinými slovy by tedy měl test vypovědět u zdravého člověka negativní výsledek.

Vzorec pro diagnostickou specifičnost:  $\frac{SN}{SN+FP}$ ,

kde je SN správně negativní a FP falešně pozitivní. (Racek 2006)

NPV udává pravděpodobnost nálezu skutečně zdravých mezi všemi pacienty vykazujícími negativní výsledek testu. Vzorec pro NPV:  $\frac{SN}{SN+FN}$ . (Racek 2006)

PPV ukazuje na míru pravděpodobnosti výskytu skutečně nemocných mezi všemi osobami, které vykazují pozitivní výsledek testu. Vzorec pro PPV:  $\frac{SP}{SP+FP}$ . (Racek 2006)

**Tabulka 6 Diagnostické vlastnosti a prediktivní hodnoty 1h algoritmu pro AIM a rozlišení kardiální vs. nekardiální příčiny. Výsledky z větve "pozorování" byly považovány za negativní**

	Dg. senzitivita	Dg. specifičnost	NPV	PPV
<b>AIM</b>	78 %	93 %	99,4 %	21,2 %
<b>Kardiální vs. nekardiální příčina</b>	68 %	95 %	98 %	45 %

Zdroj: vlastní

Obdobně uvádí Tabulka 7 senzitivitu, specifickou, NPV a PPV za předpokladu, že výsledky z větve „pozorování“ považujeme za pozitivní (pravděpodobně bližší klinickému uvažování: pacienti ve větvi pro „pozorování“ není vhodné pustit domů).

**Tabulka 7 Diagnostické vlastnosti a prediktivní hodnoty 1h algoritmu pro AIM a rozlišení kardiální vs. nekardiální příčiny. Výsledky z větve "pozorování" byly považovány za pozitivní**

	Dg. senzitivita	Dg. specifická	NPV	PPV
<b>AIM</b>	100 %	71 %	100 %	7,6 %
<b>Kardiální vs. nekardiální příčina</b>	100 %	74,4 %	100 %	19,1 %

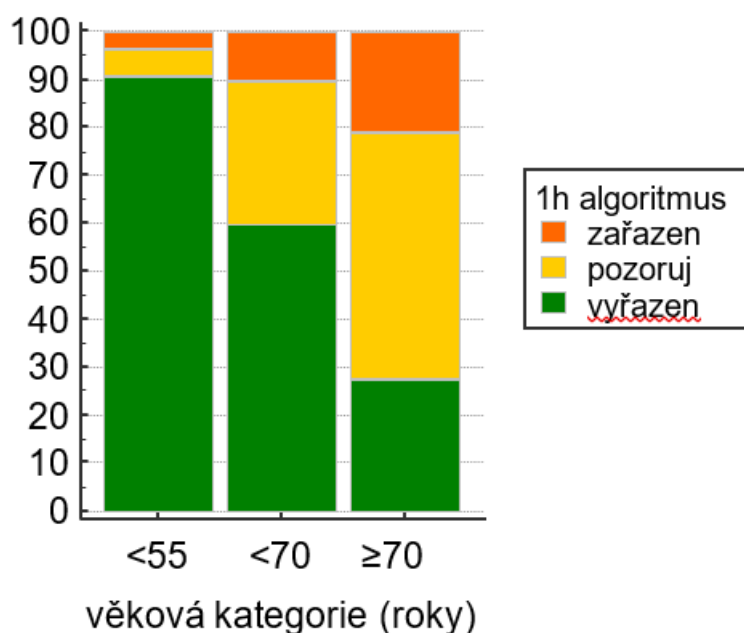
Zdroj: vlastní

Diagnostickou senzitivitu a NPV 1h algoritmu lze považovat za velmi dobrou jak pro diagnostiku AIM, tak i pro rozlišení kardiální a nekardiální příčiny obtíží. V celém souboru nebyl nalezen jediný pacient s AIM nebo kardiální příčinou falešně zařazený ve větvi pro „vyřazení“. Na druhou stranu celá řada pacientů zařazených do větve pro „pozorování“ nebo „zařazení“ měla klinický závěr ve skupině „nekardiální“, což významně zhoršilo specifickou a vzhledem k malé prevalenci AIM a kardiálních příčin hlavně NPV.

### 9.3.4 Použití 1h algoritmu v podskupinách (věk, pohlaví, eGFR)

Věk významně snižuje efektivitu 1h algoritmu (Graf 8). Ve skupině pacientů mladších 55 let se do větve pro vyřazení nebo zařazení dostane více než 95 % lidí a naprostá většina (> 92 %) je algoritmem vyřazena. S věkem postupně klesá podíl pacientů ve větvi pro „vyřazení“ a stoupá zejména procento lidí v kategorii „pozoruj“ a „zařazen“. Ve věkové kategorii  $\geq 70$  let tak najdeme necelých 50 %, v kategorii „pozoruj“ a vyřazeno je jen 32 % pacientů. Rozdíly mezi pacienty v jednotlivých věkových kategoriích jsou vysoce statisticky významné pro všechny kategorie 1h algoritmu ( $p < 0,0001$ ).

**Graf 8** Vliv věku na efektivitu 01 algoritmu. V souboru bylo 215 (44 %) pacientů < 55 let, 124 (26 %) v rozmezí 55 až 69 let a 148 (30 %) starších než 69 let

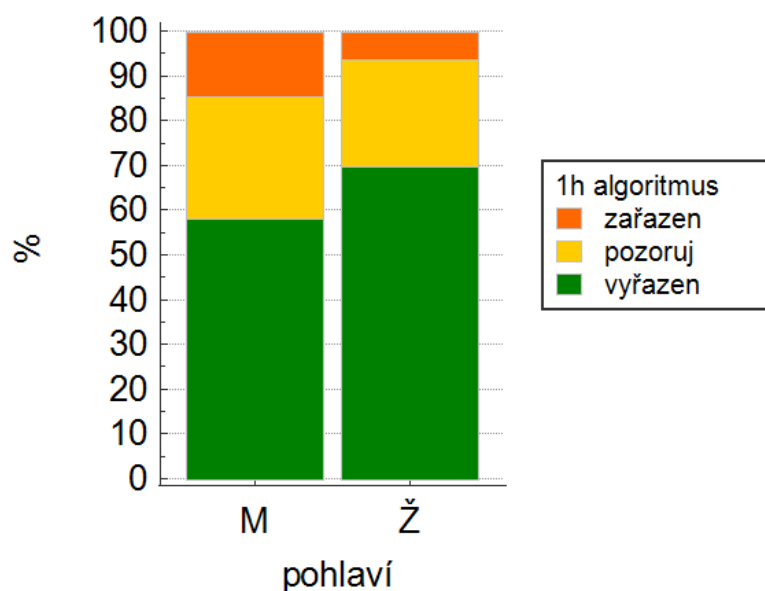


Zdroj: vlastní



Vliv pohlaví na efektivitu 1h algoritmu (Graf 9) je statisticky významný u větve pro vyřazení ( $p = 0,008$ , ženy jsou častěji ve větvi pro vyřazení) a u větve pro zařazení ( $p = 0,003$ , častěji jsou zařazení muži); procentuální zastoupení ve větvi pro pozorování se mezi muži a ženami významně neliší ( $p=0,47$ ).

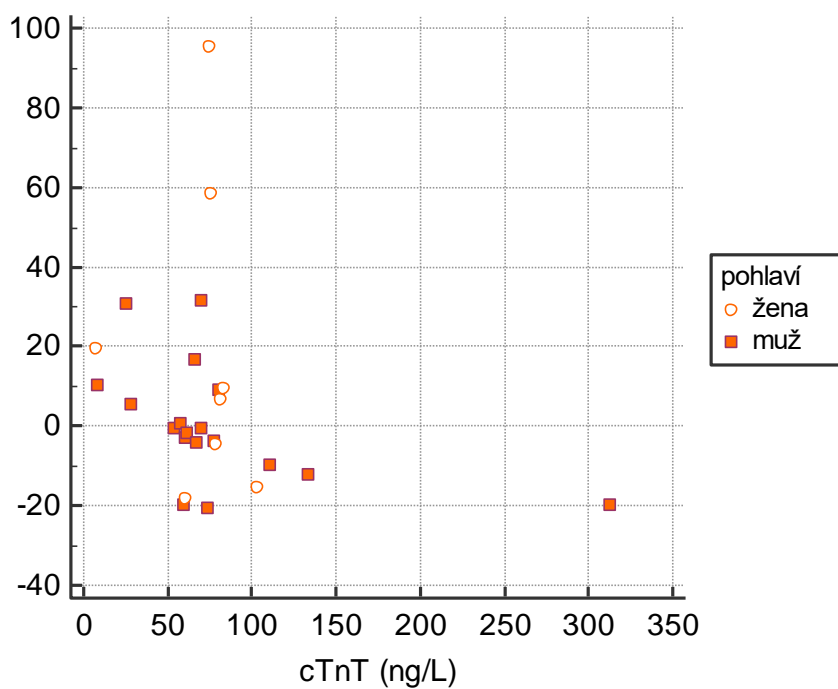
**Graf 9 Vliv pohlaví na účinnost 1h algoritmu. V souboru bylo 261 (54 %) mužů a 226 (46 %) žen**



Zdroj: vlastní

Z Grafu 10 je patrné, že zvýšení rozhodovací meze pro zařazení (52 ng/L) by mohlo prospět snížení FP hodnot.

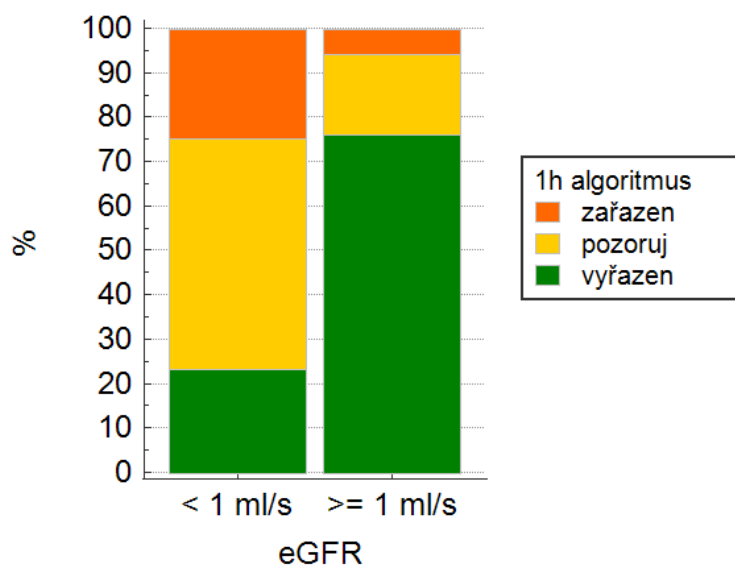
**Graf 10 Falešně pozitivní výsledky 1h algoritmu – vliv pohlaví**



Zdroj: vlastní

Zásadní vliv eGFR na zařazení do kategorií 1h algoritmu je dobře patrný z Grafu 11. Rozdíly mezi pacienty s eGFR pod a nad 1 ml/s jsou vysoce statisticky významné pro všechny kategorie 1h algoritmu ( $p < 0,0001$ ). Více než 50 % pacientů s eGFR pod 1 ml/s je zařazeno v kategorii „pozoruj“.

**Graf 11 Vliv eGFR na účinnost 1h algoritmu. Pacientů s eGFR < 1 ml/s bylo 106 (23 %) a s eGFR  $\geq$  1 ml/s bylo 364 (74 %)**

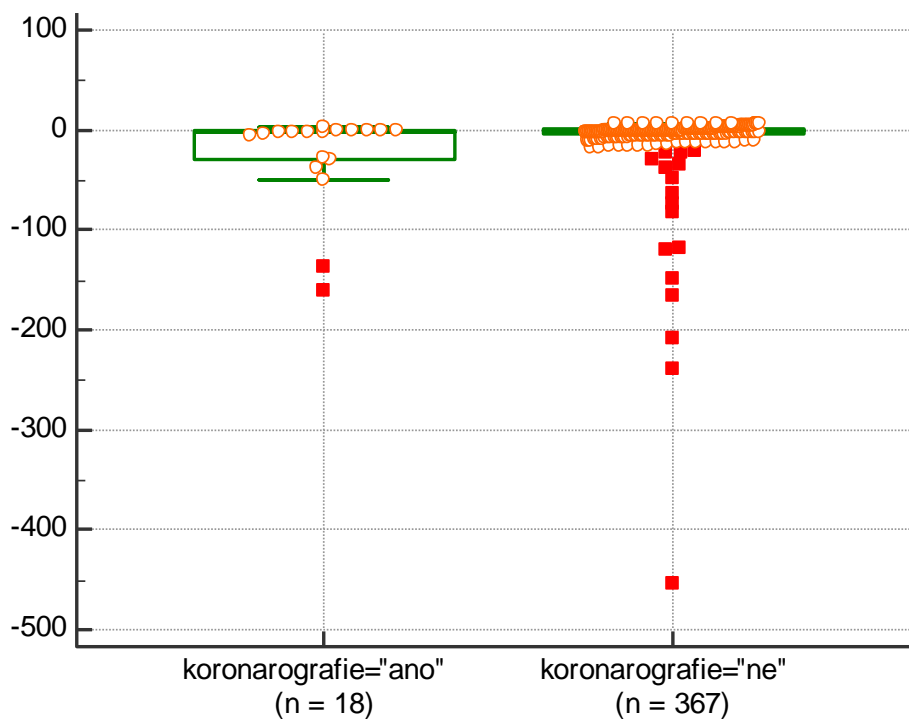


Zdroj: vlastní

### 9.3.5 Porovnání kardiomarkerů

Myoglobin a CK (zejména jejich změny) jsou některými klinickými spolupracovníky považovány za přínosné při rozhodování o indikaci koronarografie. Porovnání změn těchto markerů a cTnT u pacientů, u kterých byla a nebyla indikována koronarografie, popisují Grafy 12 až 14. Myoglobin mezi dvěma náběry klesal, u skupiny s koronarografií statisticky významně méně než u skupiny bez koronarografie (medián rozdíl byl 3,3  $\mu\text{g/L}$  a 95% konfidenční interval rozdílů 1,2 až 7,0  $\mu\text{g/L}$ ,  $p = 0,002$ ; Graf 12).

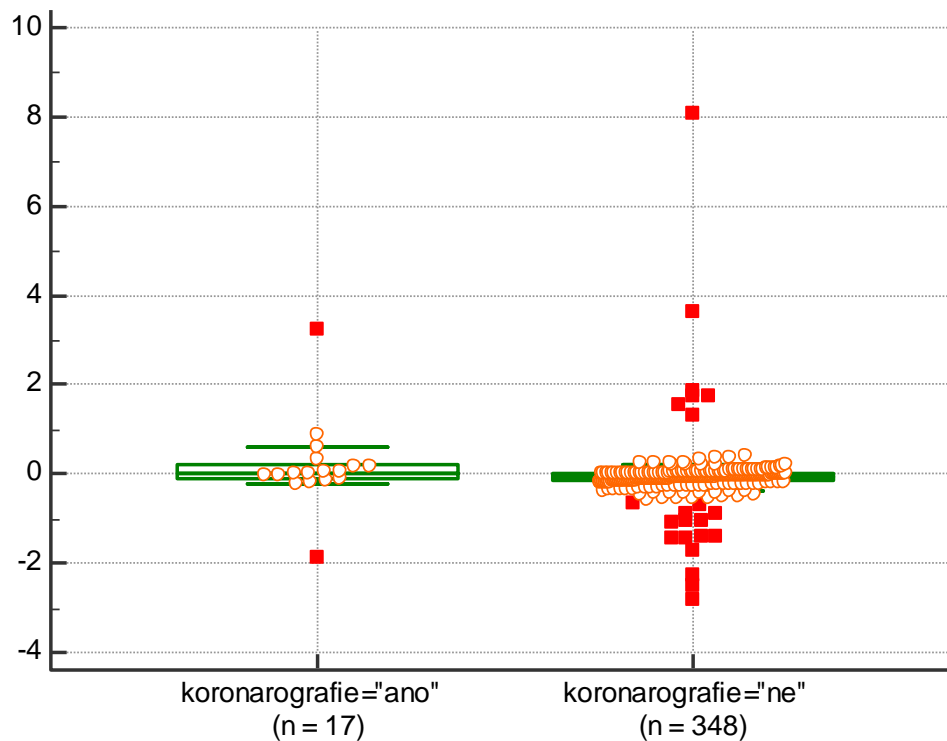
**Graf 12** Změny myoglobinu – porovnání pacientů s koronarografií a bez ní. Prázdná kolečka reprezentují jednotlivé případy, plné červené čtverečky patří odlehlým hodnotám



Zdroj: vlastní

Rozdíl CK mezi dvěma náběry se pohyboval okolo nuly, nicméně u koronarografovaných pacientů byl průměrně o 0,1  $\mu\text{kat/L}$  vyšší (95% konfidenční interval rozdílu byl 0,01 až 0,22  $\mu\text{kat/L}$ ,  $p = 0,03$ ; Graf 13).

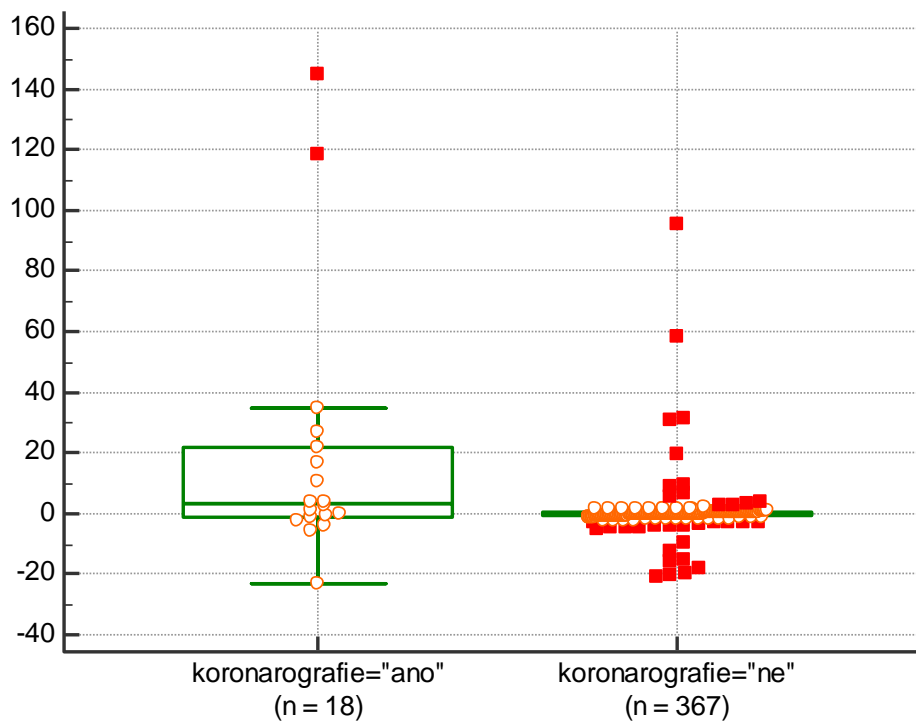
**Graf 13 Změny CK – porovnání pacientů s koronarografií a bez ní. Prázdná kolečka reprezentují jednotlivé případy, plné červené čtverečky patří odlehlým hodnotám**



Zdroj: vlastní

cTnT u koronarografovaných pacientů stoupal, u pacientů bez koronarografie se neměnil. Medián rozdílů mezi těmito skupinami byl 3,3 ng/L (95% konfidenční interval 0,2 až 10,5 ng/L;  $p = 0,033$ ; Graf 14).

**Graf 14 Změny cTnT – porovnání pacientů s koronarografií a bez ní. Prázdná kolečka reprezentují jednotlivé případy, plné červené čtverečky patří odlehlým hodnotám**

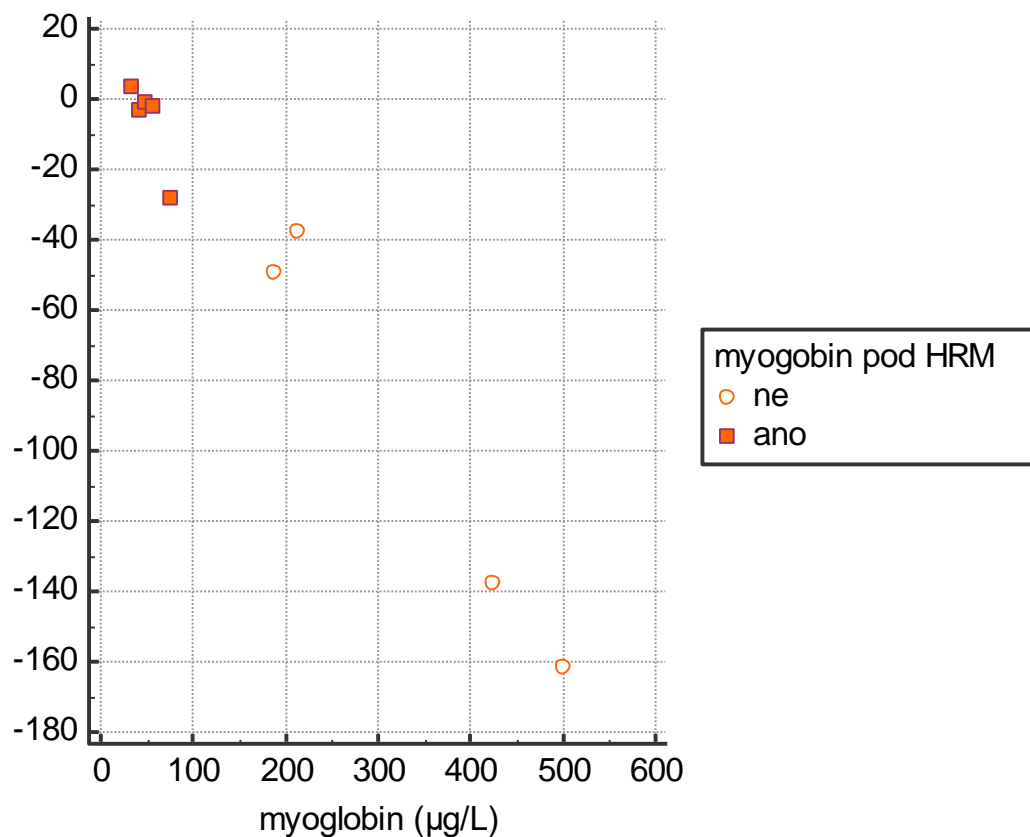


Zdroj: vlastní



Zároveň byl však myoglobin pod HRM i u 5 z 9 (55 %) pacientů s AIM, u kterých rovněž klesal (Graf 16). Myoglobin tedy nelze použít při managementu FP výsledků 1h algoritmu.

**Graf 16** Koncentrace myoglobinu a jeho změna u pacientů s AIM. Červené plné čtverečky označují první hodnoty pod HRM

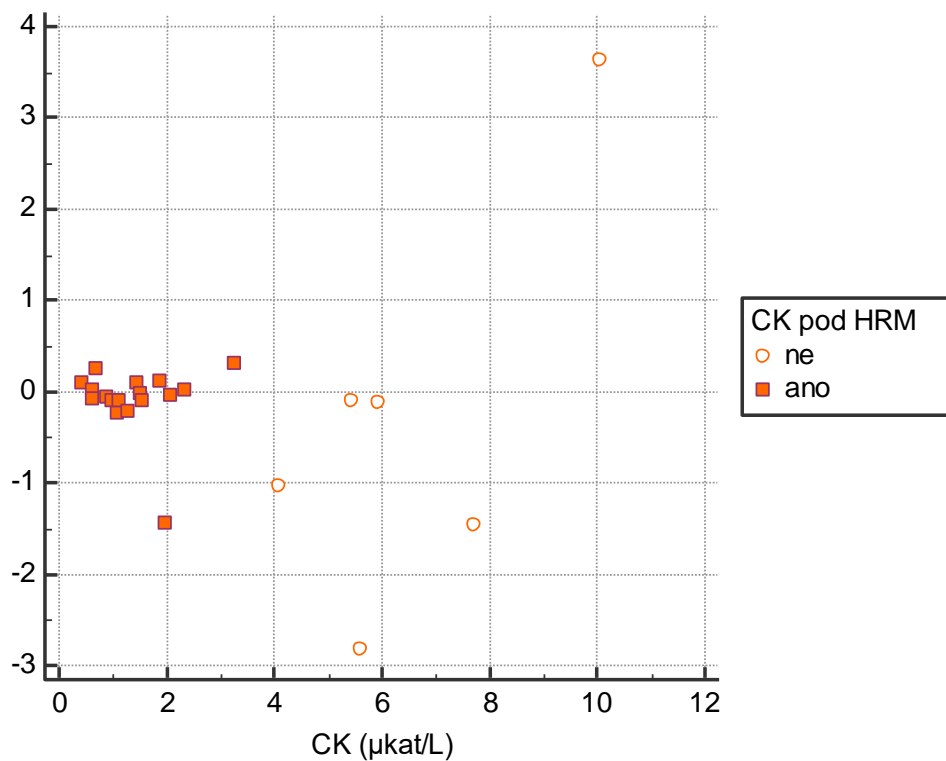


Zdroj: vlastní



Situace u CK je podobná: pod horní referenční mezí bylo 18 z 24 (75 %) falešně pozitivních výsledků 1h algoritmu a hodnoty se převážně v čase nemění nebo klesají (Graf 17).

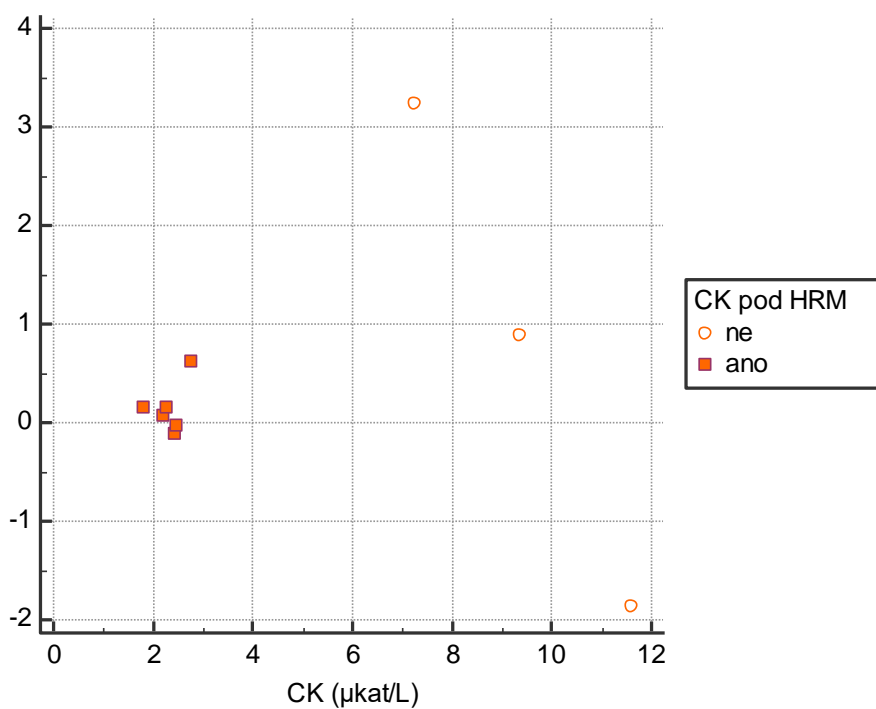
**Graf 17 Koncentrace CK a její změna u pacientů s falešně pozitivními výsledky v 1h algoritmu. Červené plné čtverečky označují první hodnoty pod HRM**



Zdroj: vlastní

Zároveň byla však CK pod HRM i u 6 z 9 (67 %) pacientů s AIM, (Graf 18). CK tedy také nelze použít při managementu FP výsledků 1h algoritmu.

**Graf 18 Koncentrace CK a její změna u pacientů s AIM. Červené plné čtverečky označují první hodnoty pod HRM**



Zdroj: vlastní

## DISKUZE

Hlavním přínosem této práce je reálný pohled na implementaci 1h algoritmu v diagnostice akutního infarktu myokardu v podmínkách centrálního příjmu fakultní nemocnice. Podobné experimenty nebyly v rámci pracovišť v České republice doposud publikovány.

Rychlost odpovědi laboratoře je pro implementaci 1h algoritmu zásadní. V literatuře nejsou uvedena podrobnější data o odezvě laboratoře ve vztahu k 1h algoritmu, tudíž naše výsledné údaje nemůžeme porovnat s dalšími studiemi. Z grafů 3 až 6 je patrné, že nejrizikovější pro zpožděné vydání výsledků je období mezi 8. a 10. hodinou. Z těchto poznatků je velmi pravděpodobné, že vzdálenost mezi náběry je ovlivněna jak důvody na klinické straně (např. střídání směn, viz graf 5 a 6), tak i odezvou laboratoře.

Dle nově aktualizovaného ESC doporučení bylo klinikům navrženo fixně nabírat vzorky pro stanovení cTn po 60 minutách od prvního odběru (při přijetí); bez ohledu na to, jestli výsledek prvního náběru již dostupný je nebo není (Collet et al. 2020). Náš výzkum toto recentní doporučení podporuje. Většina pacientů je nabrána do 90 minut od prvního náběru – 75 %, do dvou hodin je však nabráno jen 86 % pacientů. Ve většině případů tedy není 1h interval možné dodržet při čekání na předchozí výsledek, pravděpodobně kvůli zaprázdňování klinického personálu a přetížení analytické kapacity laboratoří.

Studie jak zacházet s hemolýzou při vydávání cTnT nebyly prozatím publikovány. Naše studie prokázala, že 6 % vzorků mělo hemolýzu nad 1 g/L (hodnotu, při které výrobce udává významné ovlivnění výsledků) a u 3 % laboratoř číselný výsledek kvůli interferenci Hb nevydala. Dle lokálních instrukcí v laboratoři FN Plzeň se číselný výsledek cTn nevydává, pokud je hemolýza větší než 1 g Hb/L a naměřený výsledek je pod 5 ng/L. Jde o bezpečnostní opatření, které má zabránit vydání falešně sníženého výsledku (interference Hb), který by vedl k vyřazení pacienta z úvah o kardiální příčině obtíží.

Incidence AIM, kardiálních a nekardiálních původů onemocnění je v literatuře uváděna následovně: STEMI (5-10 %), non-STEMI (15-20 %), AP (10 %), kardiální (15 %) a nekardiální (50 %). (Rajdl, 2020) Naše studie s tímto ustanovením ale není zcela vůbec identická. Oproti teorii je v našem experimentu mnohem více nekardiálních příčin (94,3 %), tzn. téměř 2x více, než by ve skutečnosti mělo být; mnohem méně diagnostikovaných pacientů s AIM (2,3 %) a kardiálních příčin bylo taktéž méně (3,4 %). Důvodem malého množství kardiálních příčin může být malá prevalence na centrálním příjmu FN v Plzni, chyba by také

mohla být na naší straně, a to způsobena špatnou metodikou získávání informací z LIS nebo také podceňování „malých“ infarktů kliniky.

Pomocí jen jednoho náběru jsme byli schopni 1h algoritmem zařadit do větve pro vyřazení celkem 33 % pacientů z našeho souboru. V metaanalýze, zahrnující 9241 pacientů, bylo dle uskutečněné studie klasifikováno 30,6 % jako nízkorizikových na základě stanovené hodnoty cTnT < 5 ng/L (Pickering et al., 2017). Naše výsledky jsou v tomto ohledu tedy plně v souladu s uvedenou literaturou.

Rozdělení pacientů v naší studii do větve pro vyřazení (64 %), pozorování (26 %) a zařazení (11 %) je srovnatelné s literaturou, i když lze najít poměrně velké rozdíly v publikovaných údajích. Např. ve studii s 4368 pacienty bylo ve větvi pro vyřazení 57 % pacientů, ve větvi pro pozorování 25 % a ve větvi pro zařazení 18 % pacientů (Twerenbold et al. 2018b). V naší studii se nevyskytuje žádný falešně negativní výsledek třídění pomocí 1h algoritmu, tudíž je metoda vysoce senzitivní (dg. senzitivita byla 78 až 100 %) a má vysokou NPV (99 až 100 %). U pacientů klasifikovaných do větve pro zařazení je ale PPV pro AIM naopak nízká (7,6 až 21,2 %) a diagnostická specifická také (71 až 93 %). Snížená specifická a nízká NPV je způsobena zařazením nekardiálních pacientů do větve pro „pozorování“ nebo „zařazení“. Příčinou by mohlo být vyšetřování pacientů s malým rizikem AIM. Jedna studie s celkem 3828 pacienty se zabývala vlivem rizika AIM před realizací 1h algoritmu na jeho diagnostické vlastnosti. U pacientů s nízkým rizikem (31 % pacientů) byla incidence NSTEMI jen 1,3 % a velmi nízká PPV (26 %), se stoupajícím rizikem se zvyšovala incidence AIM a zlepšovala PPV (až 92 %). (Badertscher et al., 2018)

V závislosti na provedených studiích bylo zjištěno, že 0/1h algoritmus má oproti algoritmům 0/2h a 0/3h vyšší senzitivitu (96,7 – 100 %). Zároveň ale bylo dokázáno, že algoritmus má tendenci určit menší množství pacientů, kteří by měli být zařazeni do větve vyřazení (50,5 – 65,7 %). Poslední nevýhodou 0/1h algoritmu je snížená PPV (63,4 – 81,5 %) a snížená specifická. (Eggers et al., 2018; Lee et al., 2020)

Ve studiích z r. 2018 je ukázáno, že se vzrůstajícím věkem a poklesem eGFR zároveň klesá efektivita 1h algoritmu a více pacientů se přesouvá do kategorie pozorování. (Boeddinghaus et al., 2018; Twerenbold et al., 2018) Tyto poznatky jsou také potvrzeny našimi výsledky.

I když senzitivita a specifická se dle literatury pod vlivem věku, pohlaví a doby od začátku bolesti na hrudi významně nemění, efektivita třídění se významně snižuje. (Kavsak et al., 2019; Chiang et al., 2020) Co se týče pohlaví, zdá se, že zejména u mužů by zvýšení rozhodovací meze pro zařazení snížilo počet falešně pozitivních výsledků. Podobně lze uvažovat o zvýšení meze ve vyšším věku a při snížení glomerulární filtrace. Řešením jsou možná skóre jako je CCS. ( Kavsak et al. 2019) Tvrzení založená na těchto studiích jsou taktéž potvrzené v naší práci.

Pro myoglobin se už žádná doporučení (ani to ESC 2020) neuvádějí; zmiňuje se CK-MB pro reinfarkty, ale i to je sporné a v naší studii jsme reinfarkty nesledovali. Z výsledků naší studie vyplývá, že jsou myoglobin a CK pro pacienty s falešně pozitivními výsledky bezvýznamné. Myoglobin ani CK tudíž není nutné k 1h algoritmu a diagnostice AIM nabírat.

## ZÁVĚR

Třídění 1h algoritmu do jednotlivých větví probíhá na Centrálním příjmu FN Plzeň obdobně jako v publikované literatuře. Incidence akutního infarktu myokardu odpovídá spíše nízkorizikové populaci a proto jsou specifická a PPV velmi nízké. Naopak senzitivita a NPV jsou velmi vysoké. Efektivita 1h algoritmu se zhoršuje zejména s rostoucím věkem a klesající eGFR. Reálná časová vzdálenost dvou náběrů u 1h algoritmu je u velké části pacientů významně delší než 60 minut. Myoglobin ani CK se nezdají přínosné při zvažování specifického 1h algoritmu.

## SEZNAM LITERATURY

ANDRASSY, Konrad M., 2013. Comments on „KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease". *Kidney International* [online]. 84(3), 622–623 [cit. 2021-03-30]. ISSN 00852538. Dostupné z: doi:10.1038/ki.2013.243

AYDIN, Suleyman, Kader UGUR, Suna AYDIN, İbrahim SAHIN a Meltem YARDIM, 2019. Biomarkers in acute myocardial infarction: Current perspectives. *Vascular Health and Risk Management* [online]. 15, 1–10. ISSN 11782048. Dostupné z: doi:10.2147/VHRM.S166157

BADERTSCHER, Patrick et. al, 2018. Effect of acute coronary syndrome probability on diagnostic and prognostic performance of high-sensitivity cardiac troponin. *Clinical Chemistry* [online]. 64(3), 515–525. ISSN 15308561. Dostupné z: doi:10.1373/clinchem.2017.279513

BOEDDINGHAUS, Jasper et. al, 2018. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *European heart journal* [online]. 39(42), 3780–3794. ISSN 15229645. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehy514

CHEN, Yuqi, Yifei TAO, Lan ZHANG, Weiting XU a Xiang ZHOU, 2019. Diagnostic and prognostic value of biomarkers in acute myocardial infarction. *Postgraduate Medical Journal* [online]. 95(1122), 210–216. ISSN 14690756. Dostupné z: doi:10.1136/postgradmedj-2019-136409

CHIANG, Cho Han, Gin Hoong LEE, Cho Hung CHIANG, Frank QIAN, Shyr Chyr CHEN a Chien Chang LEE, 2020. *Time to Implement the European Society of Cardiology 0/1-Hour Algorithm* [online]. listopad 2020. B.m.: Mosby Inc. ISSN 10976760. Dostupné z: doi:10.1016/j.annemergmed.2020.05.038

COLLET, Jean-Philippe, Holger THIELE a Emanuele BARBATO ET. AL, 2020. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* [online]. ISSN 0195-668X. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehaa575

EGGERS, Kai M, Tomas JERNBERG, Lina LJUNG a Bertil LINDAHL, 2018. High-Sensitivity Cardiac Troponin-Based Strategies for the Assessment of Chest Pain Patients-A

Review of Validation and Clinical Implementation Studies [online]. Dostupné z: doi:10.1373/clinchem.2018.287342

KAVSAK, Peter A, Andrew MCRAE, Shabnam VATANPOUR, Ola Z ISMAIL a Andrew WORSTER, 2019. A Multicenter Assessment of the Sensitivity and Specificity for a Single High-Sensitivity Cardiac Troponin Test at Emergency Department Presentation for Hospital Admission. *The Journal of Applied Laboratory Medicine* [online]. 4(2), 170–179. ISSN 2475-7241. Dostupné z: doi:10.1373/jalm.2019.029512

KONEČNÝ, Martin, 2008. *Co je to luminiscence?* [online]. [vid. 2021-03-30]. Dostupné z: [https://vnuf.cz/sbornik/prispevky/pdf/13-14-Konecny\\_M.pdf](https://vnuf.cz/sbornik/prispevky/pdf/13-14-Konecny_M.pdf)

LANGHORN, R. a J. L. WILLESEN, 2016. Cardiac Troponins in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* [online]. 30(1), 36–50. ISSN 19391676. Dostupné z: doi:10.1111/jvim.13801

LEE, Chien-Chang, Sih-Shiang HUANG, Yee Hui YEO, Yi-Ting HOU, James Yeongjun PARK, Kenji INOUE a Wan-Ting HSU, 2020. High-sensitivity-cardiac troponin for accelerated diagnosis of acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine* [online]. 38(7), 1402–1407. ISSN 07356757. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajem.2019.11.035

LONG, Brit, Drew A. LONG, Lloyd TANNENBAUM a Alex KOYFMAN, 2020. An emergency medicine approach to troponin elevation due to causes other than occlusion myocardial infarction. *American Journal of Emergency Medicine* [online]. 38(5), 998–1006. ISSN 15328171. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajem.2019.12.007

OKYAY, Kaan et. al, 2019. Turkish Society of Cardiology consensus report on the rational use of cardiac troponins in daily practice. *Anatolian Journal of Cardiology* [online]. 21(6), 331–344. ISSN 21492271. Dostupné z: doi:10.14744/AnatolJCardiol.2019.42247

PETR OŠŤÁDAL a MARTIN MATES, 2018. *Akutní infarkt myokardu*. Jessenius. Praha: Maxdorf. ISBN 978-80-7345-554-5.

PICKERING, John W, Martin P THAN a Louise CULLEN ET. AL, 2017. *Rapid rule-out of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin t measurement below the limit of detection: A collaborative meta-analysis* [online]. 2017. ISBN 1539-3704 (Electronic) 0003-4819 (Linking). Dostupné z: doi:10.7326/M16-2562



RACEK, Jaroslav, 2006. *Klinická biochemie. 2.*, přepra. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-324-2.

RAJDL, D., J. RACEK, A. STEINEROVÁ, Z. NOVOTNÝ, F. STOŽICKÝ, L. TREFIL a K. SIALA, 2005. Markers of oxidative stress in diabetic mothers and their infants during delivery. *Physiological Research*. 54(4), 429–436. ISSN 08628408.

RAJDL DANIEL, 2020. Kardiomarkery v klinické praxi. *PO>STUDIUM* [online] [vid. 2021-02-05]. Dostupné z: <https://postudium.cz/course/view.php?id=544>

ROCHE, 2015. *Tina-quant Myoglobin Gen.2: metodický list* [online]. 2015. Mannheim: Roche Diagnostics. [cit. 2021-03-31]. Dostupné z: <https://pim-eservices.roche.com/eLD/api/downloads/a576dee8-d378-e511-f1bd-00215a9b3428?countryIsoCode=cz>

ROCHE, 2017. *CK: metodický list* [online]. 2017. Mannheim: Roche Diagnostics. [cit. 2021-03-31]. Dostupné z: <https://pim-eservices.roche.com/eLD/api/downloads/8da80179-bc16-e611-669d-00215a9b3428?countryIsoCode=cz>

ROCHE, 2020a. *Elecsys CK-MB: metodický list* [online]. 2020. Mannheim: Roche Diagnostics. [cit. 2021-03-31]. Dostupné z: <https://pim-eservices.roche.com/eLD/api/downloads/fd600a6b-353e-ea11-fa90-005056a772fd?countryIsoCode=cz>

ROCHE, 2020b. *Elecsys Myoglobin: metodický list* [online]. 2020. Mannheim: Roche Diagnostics. [cit. 2021-03-31]. Dostupné z: <https://pim-eservices.roche.com/eLD/api/downloads/780abdb1-4c85-ea11-fc90-005056a71a5d?countryIsoCode=cz>

ROCHE, 2020c. *Elecsys Troponin T hs: metodický list* [online]. 2020. Mannheim: Roche Diagnostics. [cit. 2021-03-31]. Dostupné z: <https://pim-eservices.roche.com/eLD/api/downloads/5960e893-d989-e711-fbba-00215a9b3428?countryIsoCode=cz>

ŠPAČEK RUDOLF a WIDIMSKÝ PETR, 2003. *Infarkt myokardu*. Praha: Galén. ISBN 80-7262-197-1.

ŠTEJFA, Miloš, 2007. *Kardiologie*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-1385-4.

TÁBORSKÝ MILOŠ ET AL., 2019. *Novinky v kardiologii 2019*. Praha: Mladá fronta. ISBN 978-80-204-5252-8.

THYGESEN, Kristian, Joseph S. ALPERT, Allan S. JAFFE, Bernard R. CHAITMAN, Jeroen J. BAX, David A. MORROW a Harvey D. WHITE, 2018. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology* [online]. ISSN 07351097. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038

TWERENBOLD, Raphael, Patrick BADERTSCHER a Jasper BOEDDINGHAUS ET. AL, 2018a. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients with Renal Dysfunction. *Circulation* [online]. 137(5), 436–451. ISSN 15244539. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028901

TWERENBOLD, Raphael, Johannes Tobias NEUMANN a Nils Arne SÖRENSEN ET. AL, 2018b. Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 72(6), 620–632. ISSN 15583597. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2018.05.040

VASATOVA, Martina, Radek PUDIL, Jan M. HORACEK a Tomas BUCHLER, 2013. Current Applications of Cardiac Troponin T for the Diagnosis of Myocardial Damage. In: *Advances in Clinical Chemistry* [online]. B.m.: Academic Press Inc., s. 33–65. ISSN 00652423. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-407680-8.00002-6

VOJÁČEK JAN, 2016. *Akutní kardiologie - přehled současných diagnostických a léčebných postupů v akutní kardiologii 2. vydání*. Aeskulap. Praha: Mladá fronta. ISBN 978-80-204-3942-0.

WELLS, Scott M. a Meg SLEEPER, 2008. Cardiac troponins. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* [online]. 18(3), 235–245. ISSN 14793261. Dostupné z: doi:10.1111/j.1476-4431.2008.00307.x

WIDIMSKÝ, Petr, Richard ROKYTA a Ota HLINOMAZ, 2016. 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* [online]. 58(1), e4–e28 [cit. 2021-03-12]. ISSN 00108650. Dostupné z: doi:10.1016/j.crvasa.2016.01.003

ZAPLETALOVÁ, Kristýna a MUDr JANA PETŘKOVÁ, 2015. *Infarkt myokardu-v patogenezi se uplatňuje i zánět* [online]. [cit. 2021-02-04]. Dostupné z: [http://old.lf.upol.cz/fileadmin/user\\_upload/LF-kliniky/hippokrat/Obory/Kardiologie/Infarkt\\_myokardu\\_2.pdf](http://old.lf.upol.cz/fileadmin/user_upload/LF-kliniky/hippokrat/Obory/Kardiologie/Infarkt_myokardu_2.pdf)

## SEZNAM PŘÍLOH

- Příloha A – Povolení sběru dat ve FN.....77

# PŘÍLOHY

## Příloha A – Povolení sběru dat ve FN



Vážená paní  
Lucie Maroušková  
Studentka oboru Zdravotní laborant  
Fakulta zdravotnických studií, Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví  
Západočeská univerzita v Plzni

### **Povolení sběru informací ve FN Plzeň**

Na základě Vaší žádosti Vám jménem Útvaru náměstkyně pro ošetřovatelskou péči FN Plzeň **uděluji souhlas** se sběrem a zpracováním anonymizovaných dat z výsledků laboratorních metod, používaných v Ústavu klinické biochemie a hematologie (ÚKBH) FN Plzeň. Tento souhlas je vydáván, při splnění níže uvedených podmínek, v souvislosti s vypracováním Vaší bakalářské práce s názvem „Rychlé algoritmy pro třídění pacientů s podezřením na akutní infarkt myokardu“.

Podmínky, za kterých Vám bude umožněna realizace Vašeho šetření ve FN Plzeň:

- Přednosta ÚKBH souhlasí s Vaším postupem.
- Osobně povedete svoje šetření.
- Vaše šetření nenaruší chod pracoviště ve smyslu provozního zajištění dle platných směrnic FN Plzeň, **ochrany dat pacientů** a dodržování Hygienického plánu FN Plzeň. **Vaše šetření bude provedeno za dodržení všech legislativních norem, zejména s ohledem na platnost zákona č. 372/2011 Sb.,** o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, v platném znění.
- Údaje ze zdravotnické dokumentace pacientů, které budou uvedeny ve Vaší bakalářské práci, musí být anonymizovány.
- Sběr informací budete provádět v době své, školou schválené odborné praxe na ÚKBH, **pod přímým vedením / odborným dohledem** oprávněného zdravotnického pracovníka, kterým je **MUDr. Daniel Rajdl, Ph.D., zástupce přednosta ÚKBH FN Plzeň.**

Po zpracování Vámi zjištěných údajů poskytnete zdravotnickému oddělení / klinice či organizačnímu celku FN Plzeň závěry Vašeho šetření, pokud o ně projeví oprávněný pracovník ZOK / OC zájem a budete se aktivně podílet na případné prezentaci výsledků Vašeho šetření na vzdělávacích akcích pořádaných FN Plzeň.

Toto povolení nezakládá povinnost zdravotnických pracovníků s Vámi spolupracovat, pokud by spolupráce s Vámi narušovala plnění pracovních povinností zaměstnanců. Spolupráce zaměstnanců FN Plzeň na Vašem šetření je dobrovolná.

Přeji Vám hodně úspěchů při studiu.

Mgr. Bc. Světluše Chabrová  
manažerka pro vzdělávání a výuku NELZP  
zástupkyně náměstkyně pro oš. péči

Útvar náměstkyně pro oš. péči FN Plzeň  
tel.: 377 103 204, 377 402 207  
e-mail: [chabrovas@fnplzen.cz](mailto:chabrovas@fnplzen.cz)