



Lékařská
fakulta

Univerzita Palackého
v Olomouci



Kardiomarkery – minimum pro pneumologa a alergologa

Martin Hutyra

1. interní klinika - kardiologická, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Olomouc

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2021) 42, 3599–3726
doi:10.1093/eurheartj/ehab368

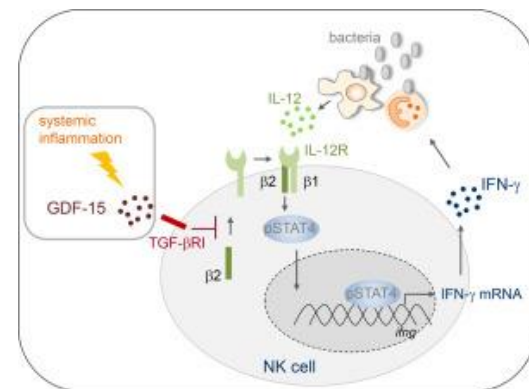
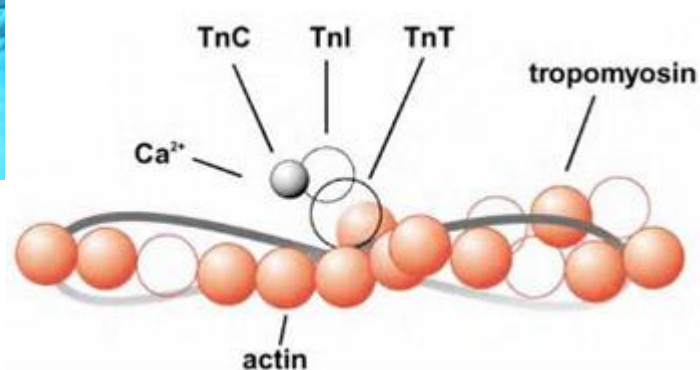
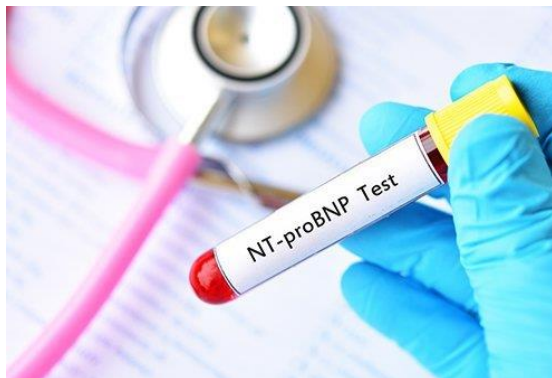
ESC GUIDELINES

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

O jakých kardiomarkerech budeme mluvit?



Uvedení do problematiky

Diferenciální diagnostika akutních symptomů

Dušnost

Bolesti na hrudi

Palpitace

Hemoptýza

Diagnóza onemocnění

Srdeční infarkt

Plicní embolie

Aortální disekce

Pneumonie

CHOPN

Komunikace

Urgentní příjem

Kardiologie

Pneumologie

ARO

Interna



Dušnost – častý symptom

- **přítomnost dušnosti** (námahové) u 25 % ambulantních pacientů
 - v praxi specialistů
 - 15-50 % u kardiologů
 - 60 % u pneumologů
- dušnost jako **hlavní důvod** vyšetření
 - v 8 % pro vyšetření na urgentním příjmu
 - ve 12 % při volání ZZS

Záchranná služba	Urgentní příjem	Praktický lékař
Srdeční selhání (15–16 %)	CHOPN (16,5 %)	Akutní bronchitida (24,7 %)
Pneumonie (10–18 %)	Srdeční selhání (16,1 %)	Akutní infekce horních cest dýchacích (9,7 %)
CHOPN (13 %)	Pneumonie (8,8 %)	Ostatní respirační infekce (6,5 %)
Asthma bronchiale (5–6 %)	Infarkt myokardu (5,3 %)	Asthma bronchiale (5,4 %)
Akutní koronární syndrom (3–4 %)	Fibrilace nebo flutter síní (4,9 %)	CHOPN (5,4 %)
Plicní embolie (2 %)	Maligní nádory (3,3 %)	Srdeční selhání (5,4 %)
Plicní nádory (1–2 %)	Plicní embolie (3,3 %)	Hypertenze (4,3 %)

Dušnost - definice

Dušnost je zcela individuální nepříjemný subjektivní prožitek obtížného dýchání za patologických stavů i za fyziologických situací.

Prožitek dušnosti je odvozen od interakce mnoha fyziologických, psychosociálních a enviromentálních faktorů a může vyvolávat druhotné fyziologické a behaviorální odpovědi.

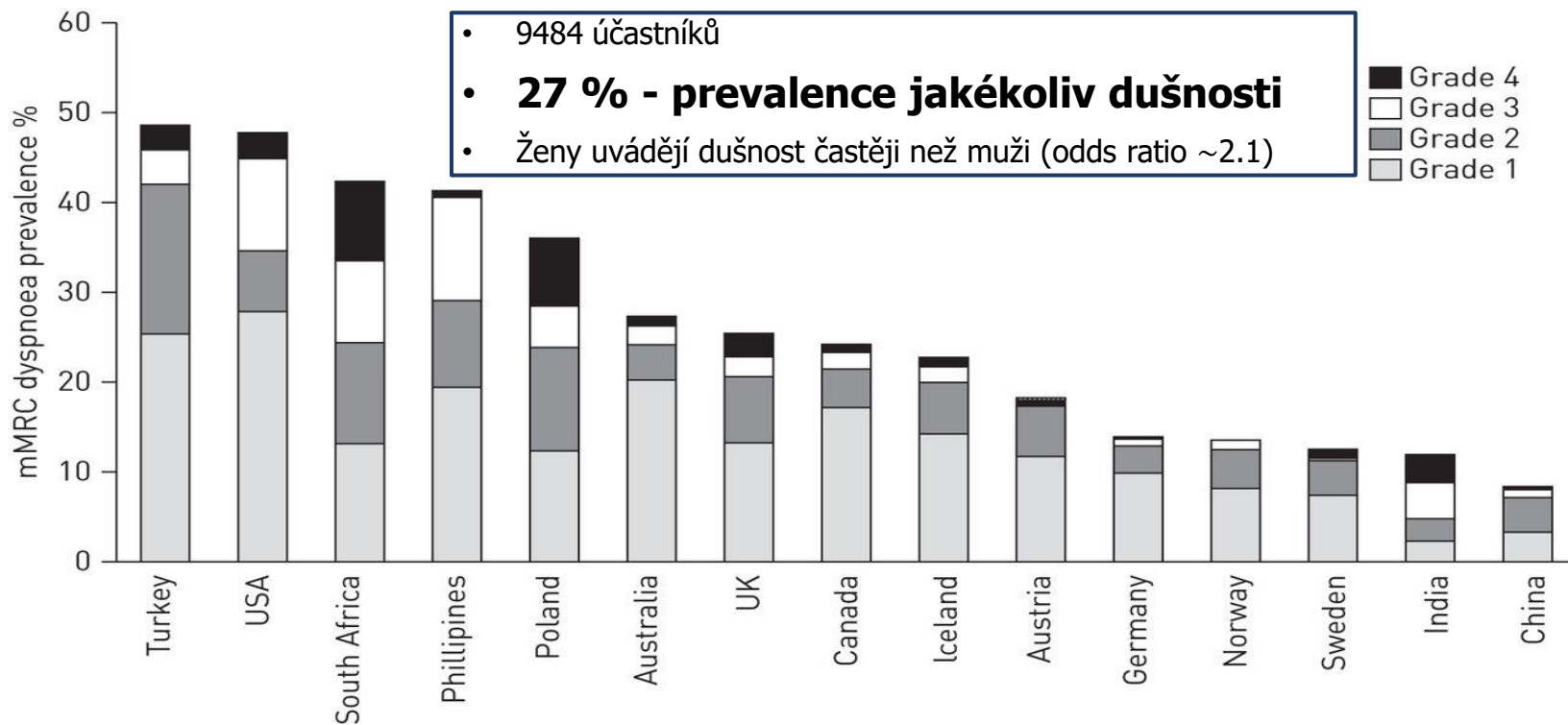
American Thoracic Society Documents

An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea

Mark B. Parshall, Richard M. Schwartzstein, Lewis Adams, Robert B. Banzett, Harold L. Manning, Jean Bourbeau, Peter M. Calverley, Audrey G. Gift, Andrew Harver, Suzanne C. Lareau, Donald A. Mahler, Paula M. Meek, and Denis E. O'Donnell; on behalf of the ATS Committee on Dyspnea

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, October, 2011

Prevalence dušnosti – BOLD study



Etiologie dušnosti

Intrathorakální	srdce	srdeční selhání, chlopenní vady, infarkt myokardu, arytmie, patologie perikardu
	bronchy	chronická bronchitida, astma bronchiale
	plicní parenchym	emfyzém, atelaktáza, pneumonie, fibróza
	pleura	pneumo-, hydro-, hemo-, fibrotorax, tumory pohrudnice
	plicní cévy	plicní embolie, plicní infarkt
	hrudník	obezita, kyfoslóza, trauma
Extrathorakální	porucha transportu O ₂	anemie, otrava CO
	metabolická acidóza	kompensační hyperventilace např. u dekompenzace diabetes mellitus, urémie
	CNS	encefalitida, tumor, CMP
	neuromuskulární	syndrom Guillain-Barré, paréza nervus phrenicus, amyotrofická laterální skleróza
	neorganické příčiny	psychogenní hyperventilace, hysterie, strach

Srdeční selhání



Symptomy	Známky
Typické	Specifičtější
Dušnost Ortopnoe Paroxysmální noční dušnost Snížená tolerance zátěže Únava, únavnost, delší doba nutná k zotavení po fyzické zátěži Otoky kolem kotníků	Zvýšená náplň krčních žil Hepatjugulární reflux Třetí srdeční ozva (cvalový rytmus) Hmatný úder hrotu posunutý laterálně a distálně

Symptomy	Známky
Méně typické	Méně specifické
Noční kašel Sípání Pocit nadmutí Ztráta chuti k jídlu Zmatenost (zvláště u starších osob) Deprese Palpitace Závratě Synkopa Dušnost v předklonu („bendopnea“)	Nárůst hmotnosti (> 2 kg/týden) Hubnutí (při pokročilém srdečním selhání) Celková sešlost, chátřání (kachexie) Srdeční šelest Otoky periferních tkání (kotníky, sakrální oblast, v oblasti skrota) Plicní krepitace Oslabené dýchání a ztemnělý poklep na plicních bázích (pleurální výpotek) Tachykardie Nepravidelný puls Tachypnoe Cheyneovo-Stokesovo dýchání Hepatomegalie Ascites Studené končetiny Oligurie Nízký pulsní tlak



Typ srdečního selhání	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
KRITÉRIA	1	Symptomy ± známky ^a	Symptomy ± známky ^a
	2	EFLK < 40 %	EFLK ≥ 50 %
	3	–	–
		Zvýšené hodnoty natriuretických peptidů ^b Alespoň jedno další kritérium: • významné strukturální onemocnění srdce (HLK a/nebo LAE) • diastolická dysfunkce (detaily viz oddíl 4.3)	Zvýšené hodnoty natriuretických peptidů ^b Alespoň jedno další kritérium: • významné strukturální onemocnění srdce (HLK a/nebo LAE) • diastolická dysfunkce (detaily viz oddíl 4.3)

Syndrom, při kterém mají nemocní typické **symptomy** a **známky**, které jsou **důsledkem abnormalit** srdeční struktury nebo funkce.

Hlavní **terminologie**, používaná k popisu srdečního selhání, je založena na stanovení EF LK. Pokud dojde ke zhoršení chronického stabilizovaného SS, popisuje se nemocný jako „**dekompenzovaný**“.

Nemocní, kteří mají SS již po nějakou dobu, mají „**chronické SS**“.

Nové SS (de novo) se může projevit *akutně*, např. jako důsledek infarktu myokardu.

Akutní srdeční selhání

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Termínem **akutní srdeční selhání** se označuje rychlý rozvoj symptomů nebo zhoršení symptomů a/nebo známek srdečního selhání.

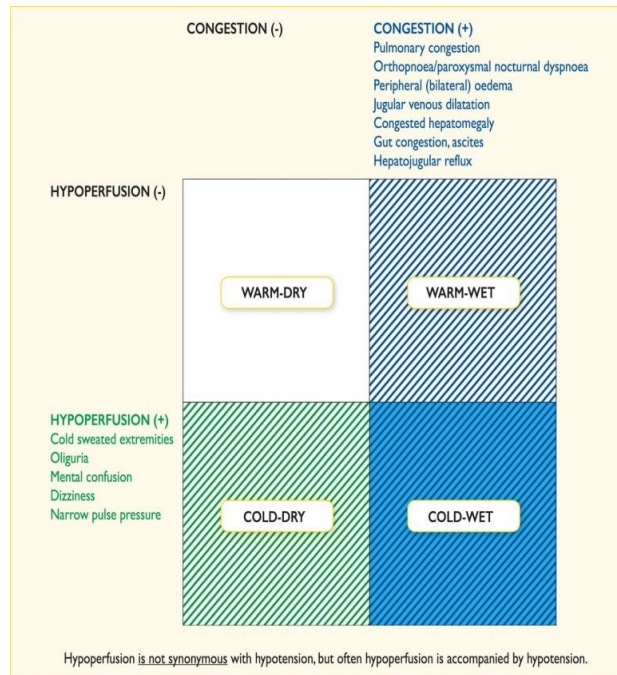
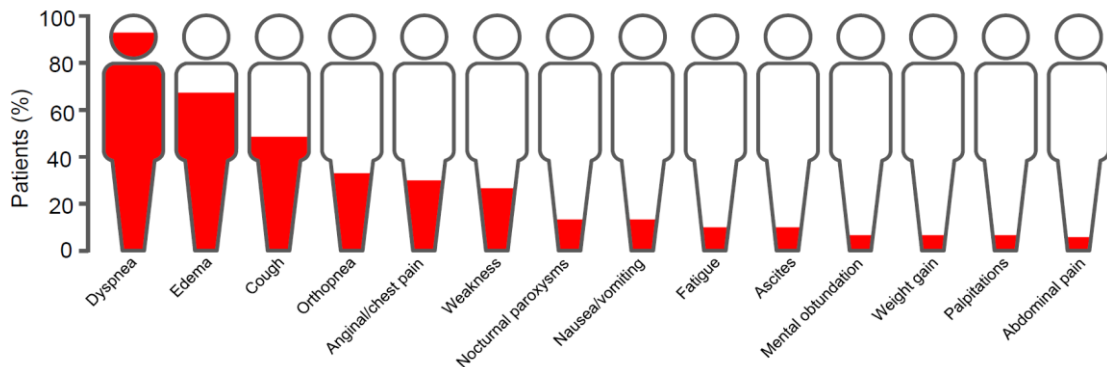
Akutní srdeční selhání se může rozvinout jako *první projev (**de novo**)* nebo jako důsledek *akutní dekompenzace* chronického srdečního selhání.

Může být způsobeno **primární srdeční dysfunkcí** nebo **provokováno** vnějšími faktory.

Tabulka 12.1 – Faktory spouštějící akutní srdeční selhání
Akutní koronární syndrom
Tachyarytmie (např. fibrilace síní, komorová tachyarytmie)
Nadměrné zvýšení krevního tlaku
Infekce (např. pneumonie, infekční endokarditida, sepse)
Nedodržování předepsaného příjmu soli/tekutin a užívání medikace
Bradyarytmie
Toxické látky (alkohol, rekreační drogy)
Léky (např. NSA, kortikosteroidy, negativně inotropní látky, kardiotoxická chemoterapeutika)
Zhoršení chronické obstrukční plicní nemoci
Plicní embolie
Operace a perioperační komplikace
Zvýšená aktivita sympatiku, kardiomyopatie v souvislosti se stresem
Metabolické/hormonální poruchy (např. dysfunkce štítné žlázy, diabetická ketoacidóza, dysfunkce nadledvin, abnormality v souvislosti s těhotenstvím a šestineděním)
Cerebrovaskulární příhoda
Akutní mechanická příčina: ruptura myokardu komplikující AKS (ruptura volné stěny, komorový septální defekt, akutní mitrální regurgitace), poranění hrudníku nebo intervence na srdci, akutní inkompetence nativní nebo umělé chlopně na podkladě endokarditidy, disekce nebo trombóza aorty

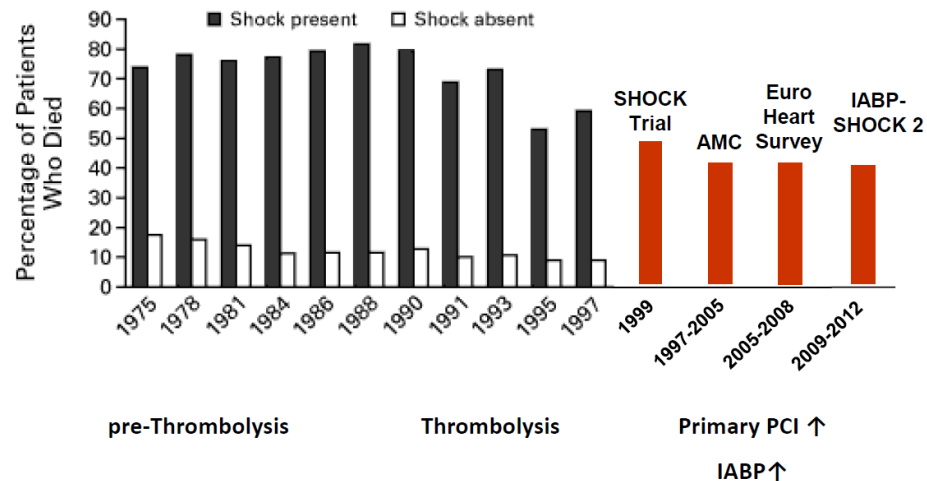
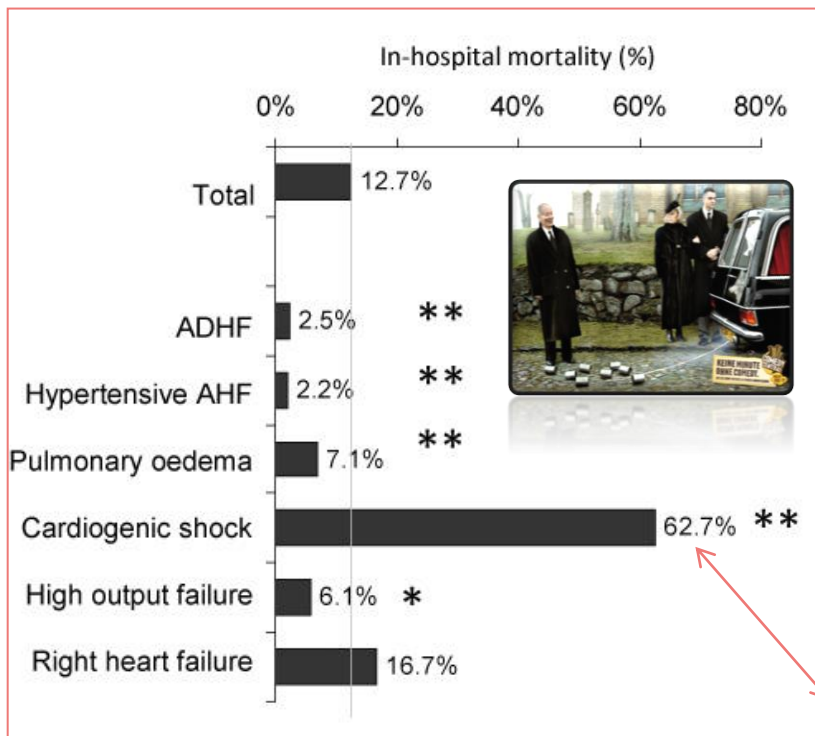
Srdeční selhání

Signs and symptoms in 4,537 residents of Worcester, Massachusetts, USA, hospitalized for acute HF between 1995 and 2000 (shaded area represents percentage of patients presenting with symptom)

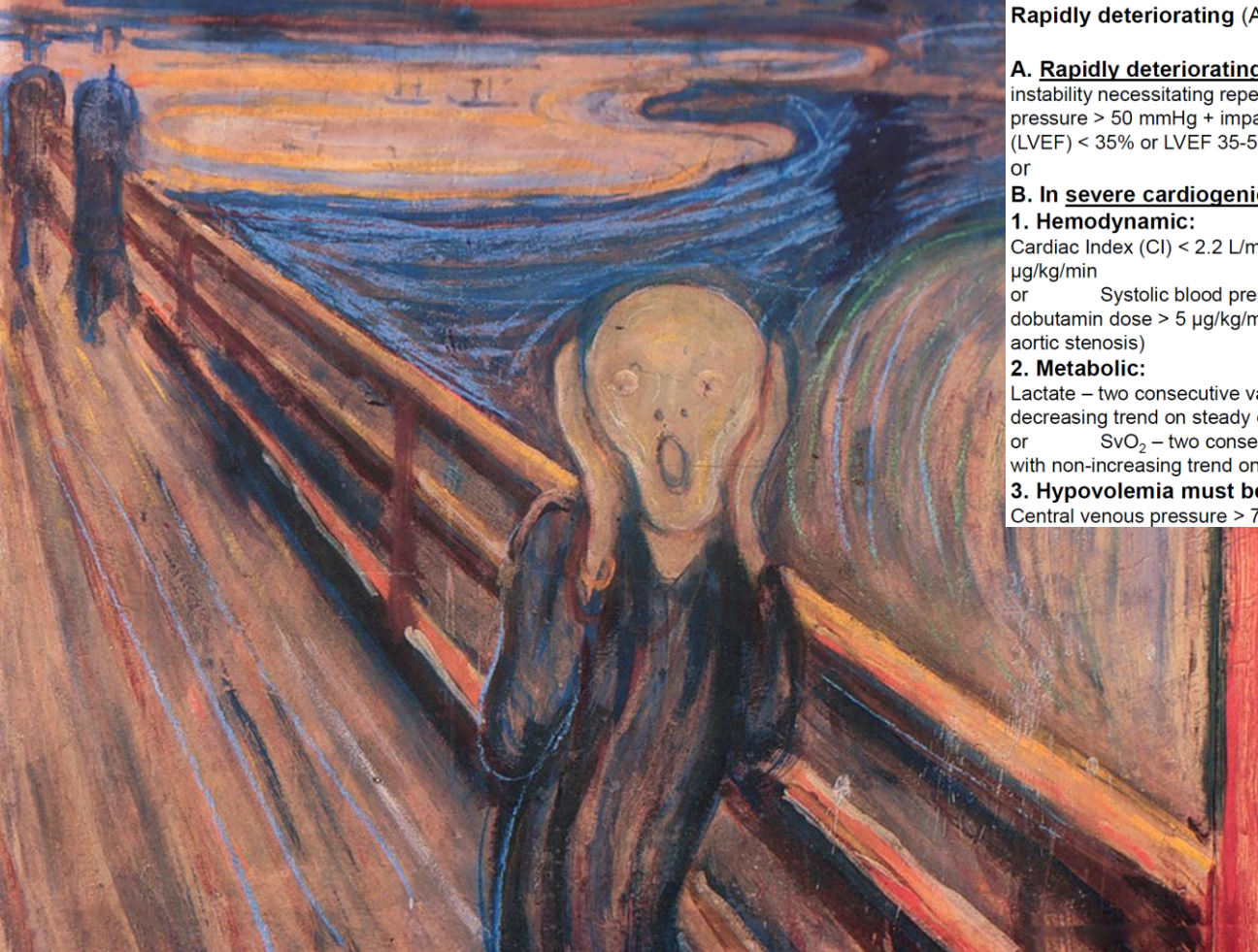


- Akutní **dušnost** je častou příčinou vyšetření na pohotovosti.
- **Srdeční selhání** (SS) je nečastější kardiální příčinou akutní dušnosti, ať už se jedná o nově vzniklé SS či o zhoršení již preexistujícího SS.
- Nemocní se mohou **prezentovat** celou řadou manifestací, počínaje *akutním plicním edémem* či *kardiogenním šokem*, přes *izolovanou dysfunkci pravé komory* až po SS komplikující AKS.

Mortalita akutního srdečního selhání



Admission site	Cardiac ICU/CCU		Emergency department		Pre-hospital setting	
	Euro-HF II n = 3580	EFICA n = 599	ADHERE n = 159 168	ATTEND n = 1100	Ducros et al. n = 207	Sporer et al. n = 319
Male (%)	61	59	49	59	41	47
Age (years)	70	73	73	72	81	77
SBP > 140 mmHg at admission (%)	63	60	74	71	75	77
CS or SBP < 90 mmHg (%)	3.9	29	3	NA	1	3
Initial SBP	135	126	144	147	170	167



Rapidly deteriorating (A) or severe (B) cardiogenic shock:

A. Rapidly deteriorating cardiogenic shock is defined as progressive hemodynamic instability necessitating repeated bolus administration of vasopressors to maintain mean arterial pressure > 50 mmHg + impaired left ventricle systolic function (Left ventricle ejection fraction (LVEF) $< 35\%$ or LVEF 35-55% in case of severe mitral regurgitation or aortic stenosis)

or

B. In severe cardiogenic shock all following criteria should be met:

1. Hemodynamic:

Cardiac Index (CI) < 2.2 L/min/m² + norepinephrine dose > 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ + dobutamin dose > 5 $\mu\text{g/kg/min}$

or

Systolic blood pressure < 100 mmHg + norepinephrine dose > 0.2 $\mu\text{g/kg/min}$ + dobutamin dose > 5 $\mu\text{g/kg/min}$ + (LVEF $< 35\%$ or LVEF 35-55% + severe mitral regurgitation or aortic stenosis)

2. Metabolic:

Lactate – two consecutive values ≥ 3 mmol/L (with at least 30 min between samples), with non-decreasing trend on steady doses of inotropes and/or vasopressors

or

SvO₂ – two consecutive values $< 50\%$ (with at least 30 min between measurements), with non-increasing trend on steady doses of inotropes and/or vasopressors

3. Hypovolemia must be excluded:

Central venous pressure > 7 mmHg or pulmonary capillary wedge pressure > 12 mmHg



Srdeční selhání - epidemiologie

USA: ročně 5 milionů pacientů ročně, 1 milion hospitalizací a 300 000 úmrtí

Odhadovaná **prevalence** 0,5-2% (5,5%)

Prevalence $\geq 10\%$ u osob ve věku **nad 70 let**

Nejméně **1/2 nemocných** se SS HFrEF

Nemocní s HFpEF mají o něco lepší **prognózu** než ti s HFrEF

Jediné kardiovaskulární onemocnění se **vzrůstající** prevalencí, incidencí, počtem hospitalizací, náklady na léčbu

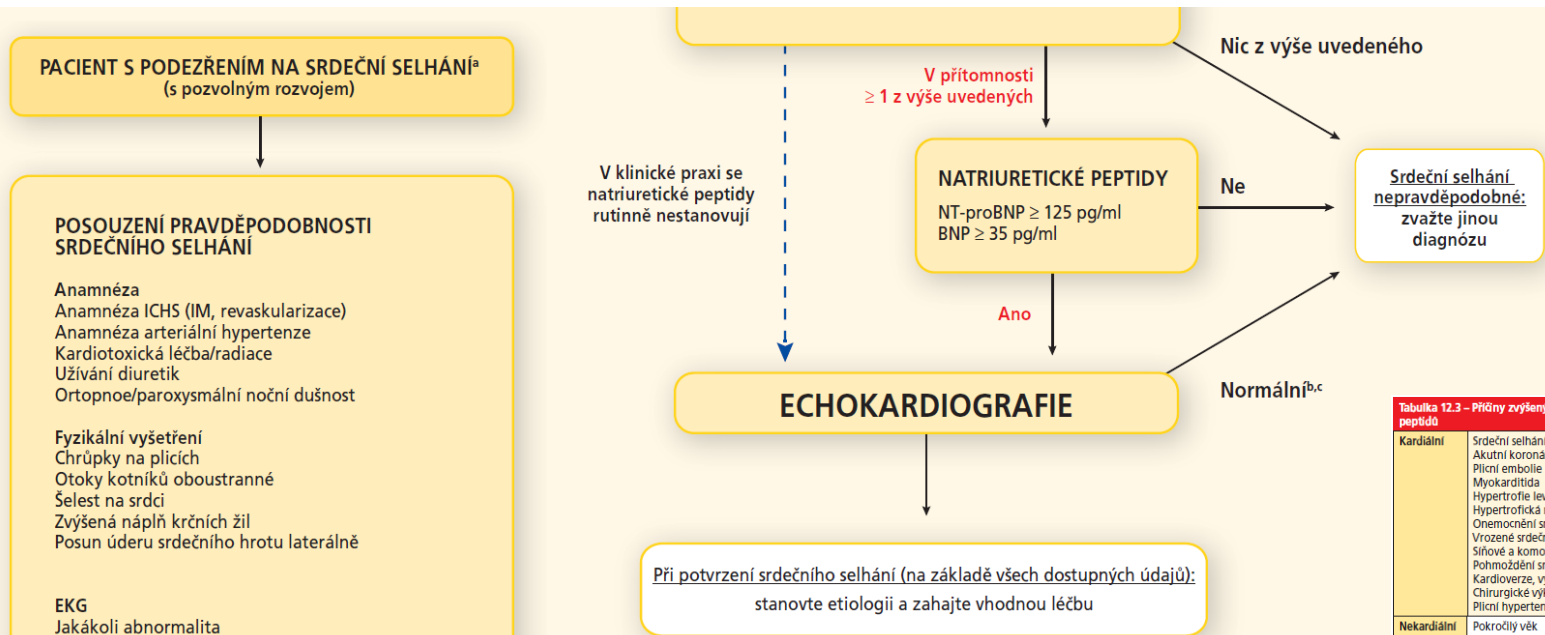


Srdeční selhání - příčiny

POŠKOZENÍ MYOKARDU			ZVÝŠENÁ ZÁTĚŽ MYOKARDU		
Ischemická choroba srdeční	Zjizvení myokardu		Hypertenze		
	Omráčení/hibernace myokardu		Strukturální defekty chlopní a myokardu	Získané Vrozené	Postižení mitrální, aortální, trikuspidální a plicní chlopně Defekty síňového a komorového septa a jiné (detaily v příslušných odborných dokumentech)
	ICHS postihující epikard		Postižení perikardu a endomyokardu	Perikard Endomyokard	Konstriktivní perikarditida, perikardiální výpotek HES, EMF, endomyokardiální fibroelastóza
	Abnormální mikrocirkulace v koronárním řečišti		Stavy s vysokým srdečním výdejem		Těžká anemie, sepse, tyreotoxikóza, Pagetova choroba, arteriovenózní píštěl, těhotenství
	Dysfunkce endotelu		Objemové přetížení		Renální selhání, iatrogenní přetížení tekutinami
Poškození toxickými látkami	Rekreační užívání drog	Alkohol, kokain, amfetamin, anabolické steroidy	ARYTMIE		
	Těžké kovy	Měď, železo, olovo, kobalt	Tachyarytmie		Síňové, komorové arytmie
	Léky	Cytostatika (např. antracykliny), imunomodulancia (např. interferony, monoklonální protilátky jako trastuzumab, cetuximab), antidepressiva, antiarytmika, nesteroidní antirevmatika, anestetika	Bradarytmie		Dysfunkce sinusového uzlu, poruchy převodu
	Radiace				
Poškození zprostředkované imunitním systémem	V souvislosti s infekcí	Bakterie, spirochety, houby, protozoa, paraziti (Chagasova choroba), Rickettsiae, vire (HIV/AIDS)			
	Bez souvislosti s infekcí	Lymfocytární myokarditida, obrovskobuněčná myokarditida, autoimunitní onemocnění (např. Gravesova choroba, revmatoidní artritida, poruchy funkce pojivových tkání, hlavně systémový lupus erythematodes), hypersenzitivita a eosinofilní myokarditida (syndrom Churga-Straussové)			
Infiltrace	V souvislosti s nádorovým onemocněním	Různé nádorové infiltrace a metastázy			
	Bez souvislosti s nádorovým onemocněním	Amyloidóza, hemochromatóza (železo), glykogen stírájící nemoci (např. Pompeho nemoc), lysosomální poruchy metabolismu glykosfingolipidů (např. Fabryho choroba)			
Metabolické poruchy	Hormonální	Onemocnění štítné žlázy, onemocnění přštítných tělísek, akromegalie, deficit GH, hyperkortizolemie, Connův syndrom, Addisonova choroba, diabetes mellitus, metabolický syndrom, feochromocytom, onemocnění v souvislosti s těhotenstvím a šestinedělím			
	Nutriční	Deficit thiaminu, L-karnitinu, selenu, železa, fosfátů, kalcia, komplexní malnutrice (např. nádorové onemocnění, AIDS, anorexia nervosa), obezita			
Genetické abnormality	Různé formy	HKMP, DKMP, non-kompaktní LK, ARVC, restriktivní kardiomyopatie (detaily v příslušných odborných dokumentech), svalové dystrofie a laminopatie			



Srdeční selhání – iniciační diagnostický algoritmus



Tabulka 12.3 – Příčiny zvýšených koncentrací natriuretických peptidů

Kardiální	Srdeční selhání Akutní koronární syndromy Plicní embolie Myokarditida Hypertrofie levé komory Hypertrofická nebo restriktivní kardiomyopatie Onemocnění středních chlopní Vrozené srdeční vady Síňové a komorové tachyarytmie Pohmoždění srdce Kardioverze, výboj ICD Chirurgické výkony na srdci Plicní hypertenze
Nekardiální	Pokročilý věk Ischemická cévní mozková příhoda Subarachnoidální krvácení Renální dysfunkce Dysfunkce jater (hlavně cirhóza jater s ascitem) Paraneoplastický syndrom Chronická obstrukční plicní nemoc Závažné infekce (včetně pneumonie a sepse) Závažné popáleniny Anemie Závažné metabolické a hormonální poruchy (např. tyreotoxikóza, diabetická ketoacidóza)

Echokardiografie představuje základní metodu pro zhodnocení funkčních a strukturálních změn, které mohou podmiňovat SS. TTE by měla být provedena krátce poté, co je vysloveno podezření na srdeční selhání jakožto příčinu akutní dušnosti. Rychlá diagnostika příčiny SS a odlišení SS podmíněného systolickou nebo diastolickou dysfunkcí jsou určujícími pro okamžitou volbu léčby v akutní situaci.

Echokardiografie

- Echokardiografie je jednou z **nejvýběžnějších diagnostických zobrazovacích metod**, kterou může lékař v moderních podmínkách emergentní/intenzivní péče využít.
- Tímto vyšetřením získané informace mají zásadní vliv na volbu dalšího **managementu** péče o nemocné s akutním kardiovaskulárním onemocněním.
- V rámci péče o kriticky nemocné pacienty lze použít echokardiografii k měření/monitoraci srdečního výdeje a ke stanovení abnormalit srdeční funkce a koronární perfuze, stejně tak poskytuje **anatomickou informaci o morfologii srdce** vztahující se k základní diagnóze.



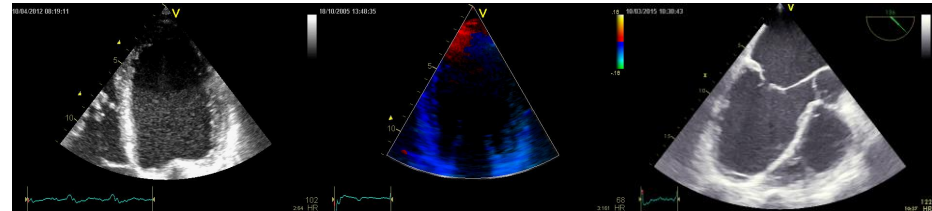
Echokardiografie v ESC doporučeních

1. Echokardiografie představuje základní metodu pro **zhodnocení funkčních a strukturálních abnormalit**, které mohou podmiňovat nebo být asociovány se SS.
2. Echokardiografie by měla být provedena **krátce poté**, co je vysloveno podezření na srdeční selhání jakožto příčinu akutní dušnosti.
3. Rychlá **diagnostika příčiny SS** a odlišení SS podmíněného systolickou nebo diastolickou dysfunkcí jsou určujícími pro okamžitou volbu léčby v akutní situaci.

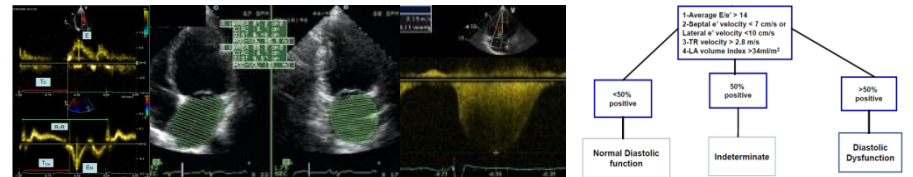
2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

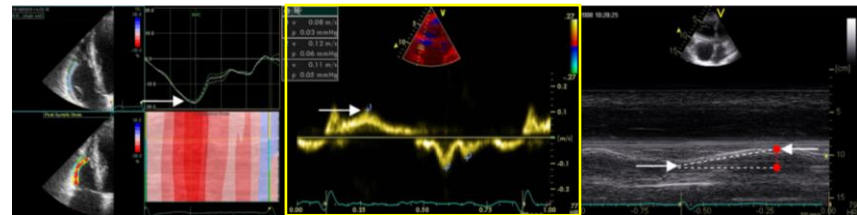
1. Assessment of LV systolic function

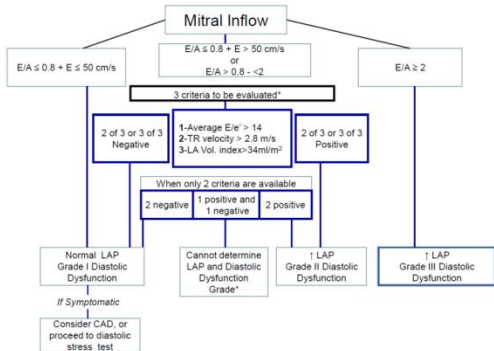


2. Assessment of LV diastolic function



3. Assessment of RV function and pulmonary arterial pressure





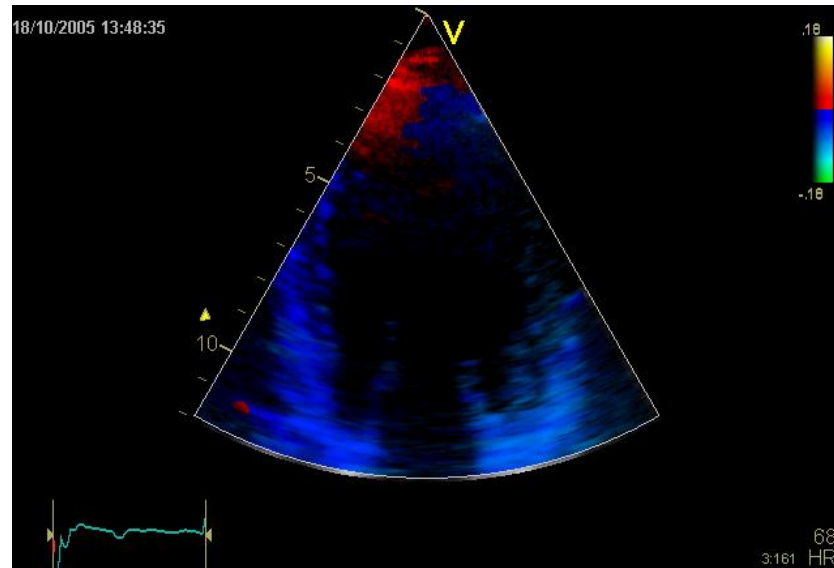
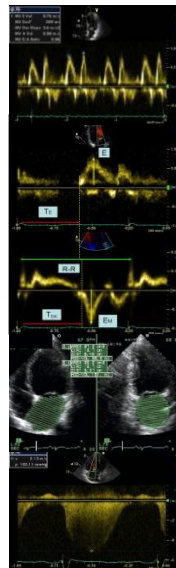
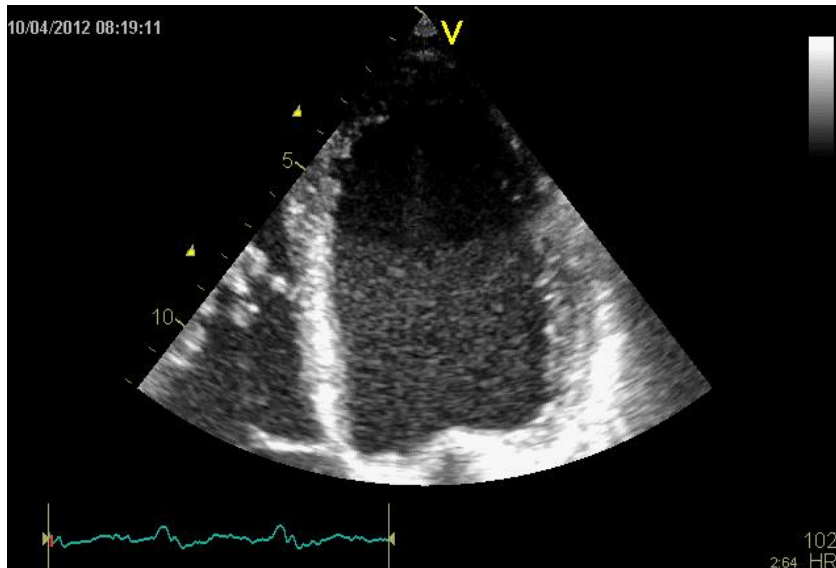
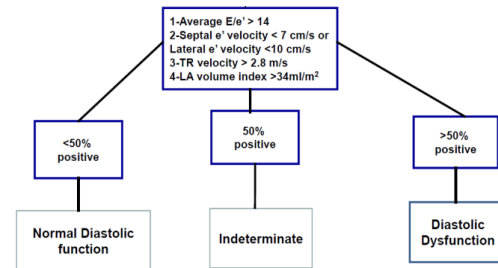
ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS

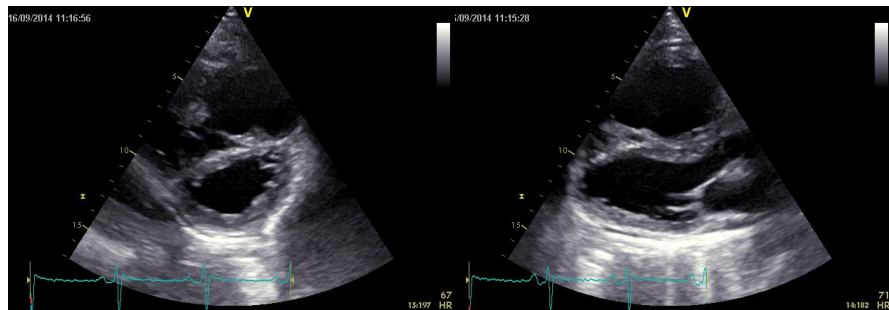
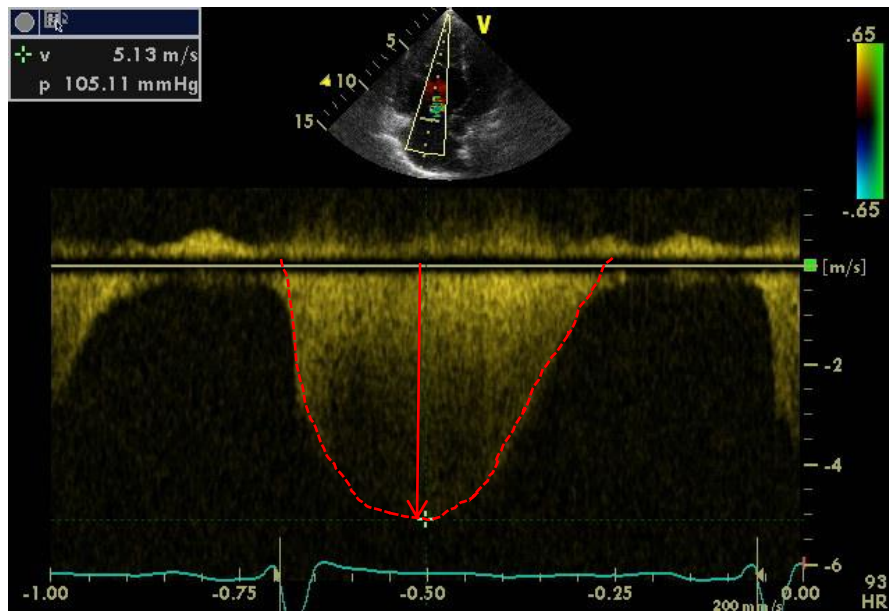
Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging

Sherif F. Nagueh, Chair, MD, FASE, ¹Olga A. Smolnik, Co-Chair, MD, PhD, ²Christopher P. Appleton, MD, ³Benjamin J. Bijn, III, MD, FASE, ⁴Hisham Dokainish, MD, FASE, ⁵Thor Edvardsen, MD, PhD, ⁶Frank A. Flachskampf, MD, PhD, FESC, ⁷Theory C. Gillebert, MD, PhD, FESC, ⁸Alan L. Klein, MD, FASE, ⁹Parvati Lankarani, MD, PhD, FESC, ¹⁰Paulo Martins, MD, FESC, ¹¹Jac S. Ch. Meuwissen, MD, PhD, FESC, FASE, ¹²Bogdan Alexandru Popescu, MD, PhD, FESC, FASE, ¹³and Alan D. Waggoner, MBS, RBCS, ¹⁴Hossein, Tezic, MD, Norway, Phoenix, Arizona, Nashville, Tennessee, Hamilton, Ontario, Canada, Uppsala, Sweden, Ghent and Leuven, Belgium, Cleveland, Ohio, Vienna, Italy, Rochester, Minnesota, Rochester, Minnesota, and St. Louis, Missouri

J Am Soc Echocardiogr 2016;29:277-314

Odhad PAWP - LAP - LVED





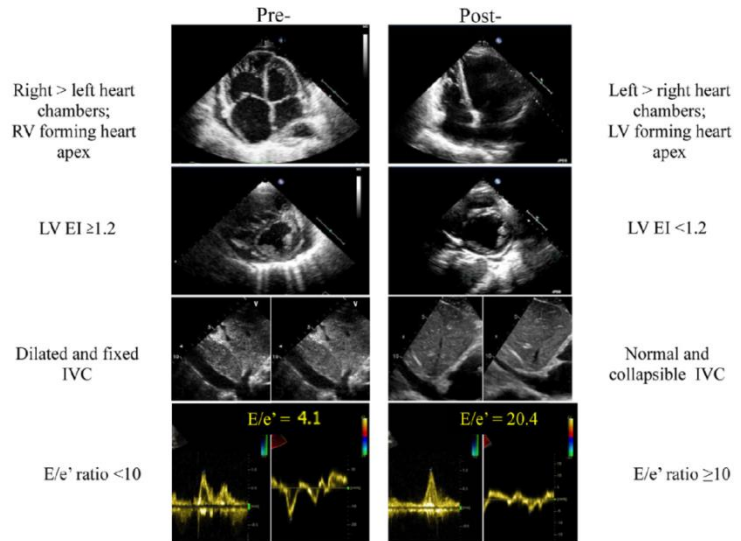
Peak tricuspid regurgitation velocity (m/s)	Presence of other echo 'PH signs' ^a	Echocardiographic probability of pulmonary hypertension
≤2.8 or not measurable	No	Low
≤2.8 or not measurable	Yes	Intermediate
2.9–3.4	No	
2.9–3.4	Yes	High
>3.4	Not required	

A: The ventricles ^a	B: Pulmonary artery ^a	C: Inferior vena cava and right atrium ^a
Right ventricle/left ventricle basal diameter ratio >1.0	Right ventricular outflow Doppler acceleration time <105 msec and/or midsystolic notching	Inferior vena cava diameter >21 mm with decreased inspiratory collapse (<50 % with a sniff or <20 % with quiet inspiration)
Flattening of the interventricular septum (left ventricular eccentricity index >1.1 in systole and/or diastole)	Early diastolic pulmonary regurgitation velocity >2.2 m/sec	Right atrial area (end-systole) >18 cm ²
	PA diameter >25 mm.	

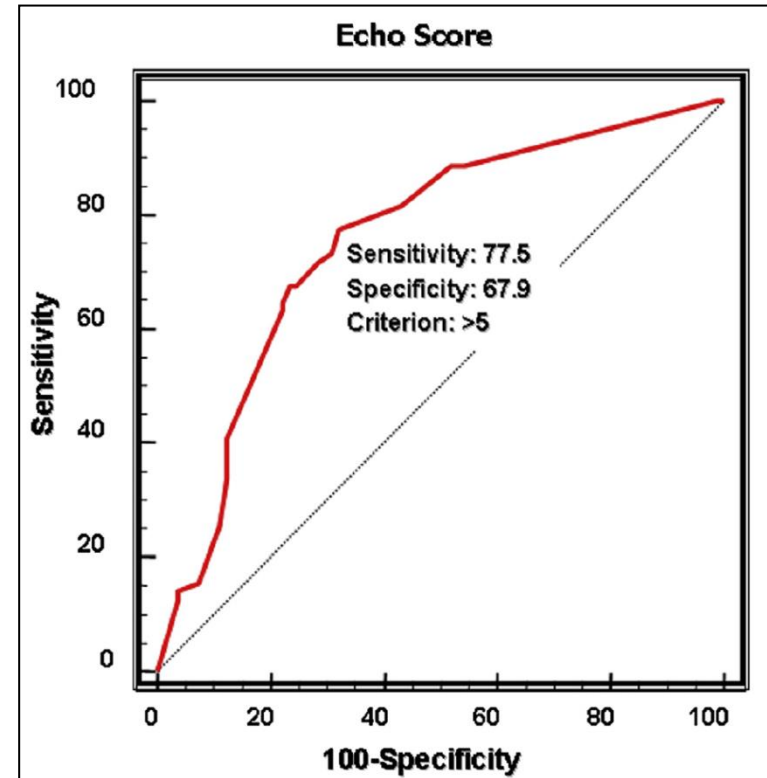
Diferenciální diagnóza pre/postkapilární PH

Echocardiographic Prediction of Pre- versus Postcapillary Pulmonary Hypertension

Michele D'Alto, MD, PhD, FESC, Emanuele Romeo, MD, PhD, Paola Argiento, MD, PhD, Adriana Pavlescu, MD, PhD, Christian Melot, MD, PhD, Antonello D'Andrea, MD, PhD, Anna Correrà, MD, Eduardo Bossoni, MD, PhD, Raffaele Calabrò, MD, Maria G. Russo, MD, and Robert Nacjic, MD, PhD, *Naples and Salerno, Italy, Brussels, Belgium*



Variable	Cutoff value	P	SE
Right > left heart chamber	1	.0018	0.34
EI	≥0.9	.0039	0.33
IVC	>20 mm, no collapse	.0076	0.39
E/E' ratio	≤10	.00001	0.38
RV forming apex	Present	.0144	0.35



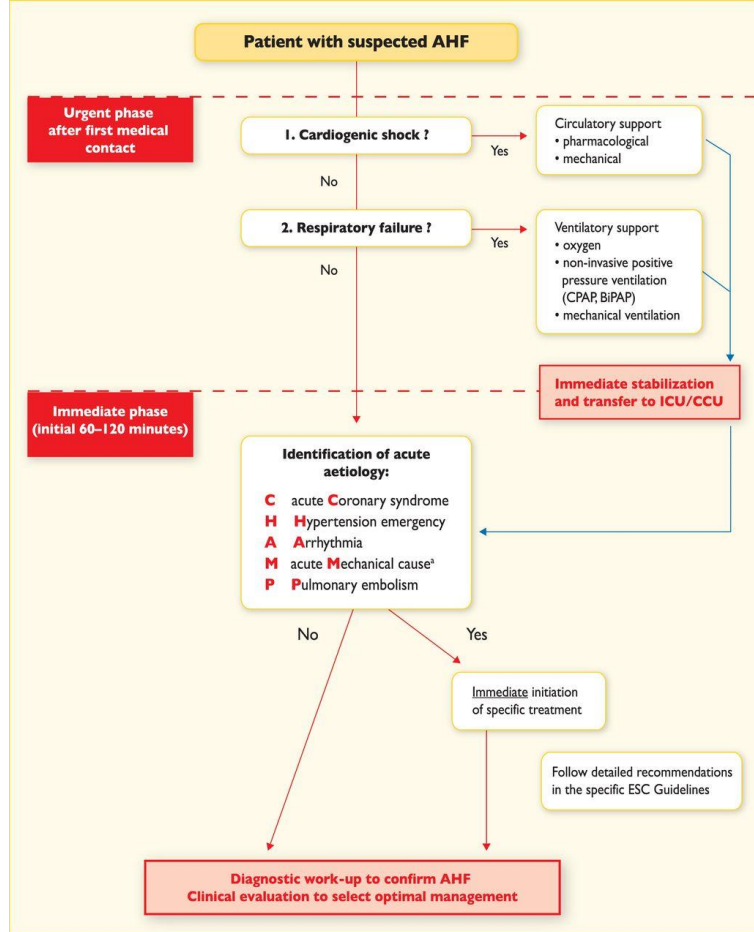
Jakou informaci od diagnostických metod očekáváme?

1. Diagnostickou

Morfologie, systolická/diastolická funkce LK/PK, plicní hypertenze, hemodynamika

Odhalení potenciálně reverzibilních kauzálních příčin srdečního selhání (hypovolémie, pneumotorax, plicní embolie, srdeční tamponáda, srdeční infarkt a komplikace)

2. Prognostickou



ČASOVÁNÍ PROVEDENÍ ECHOKARDIOGRAFIE



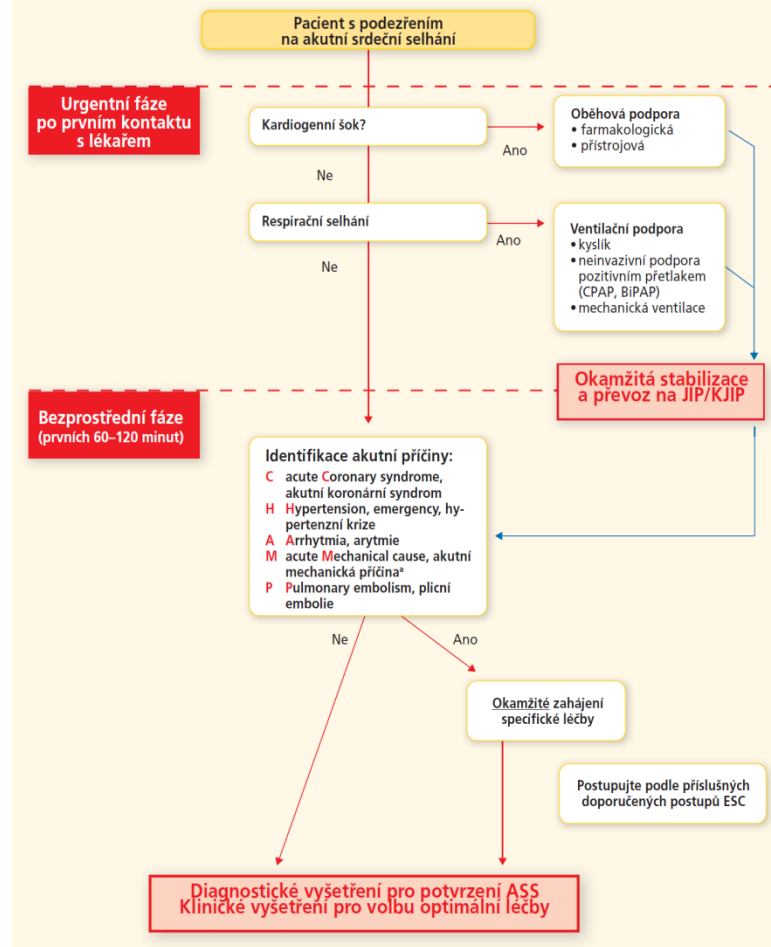
European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200
doi:10.1093/eurheartj/ehw128

ESC GUIDELINES

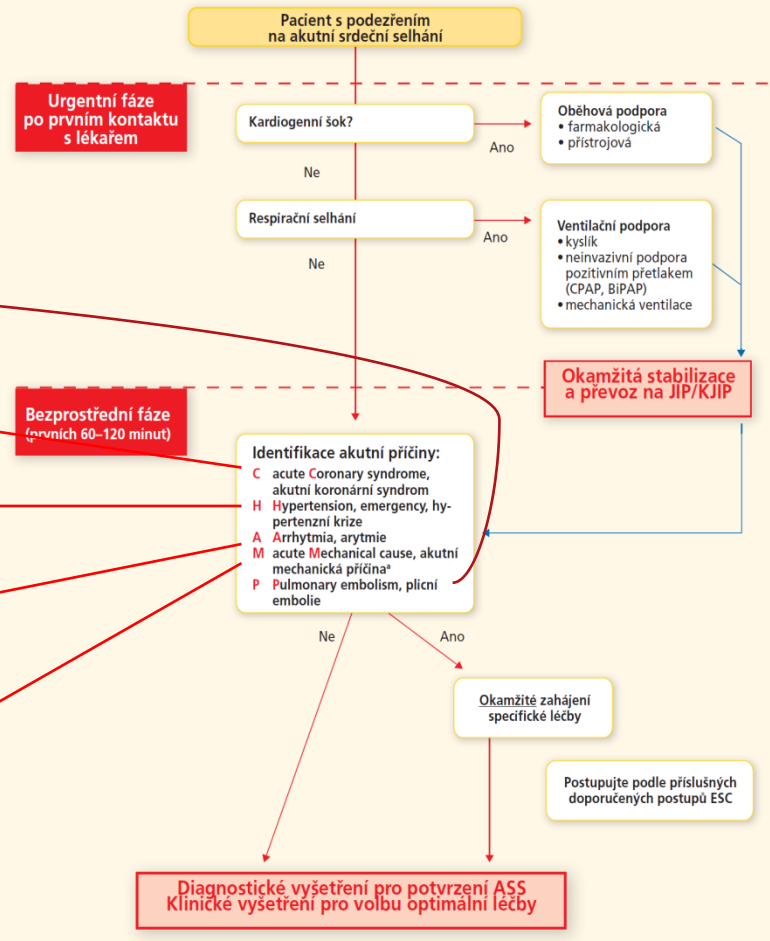
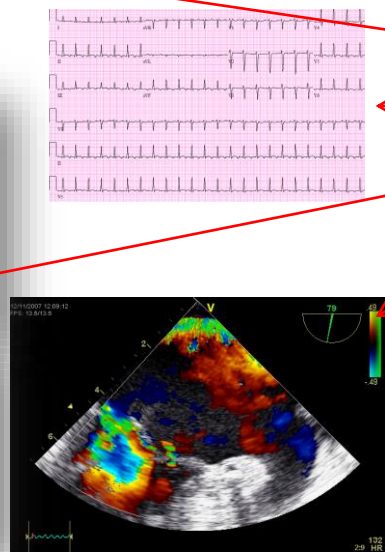
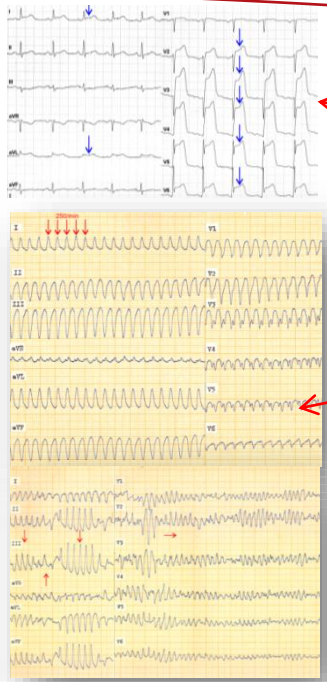
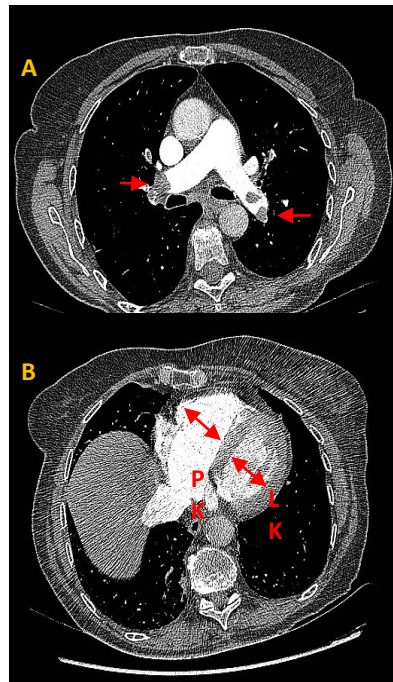
2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

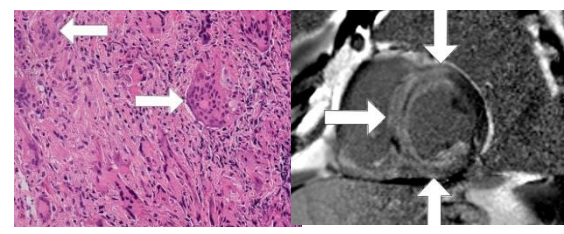
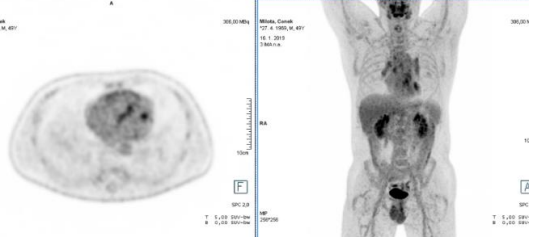
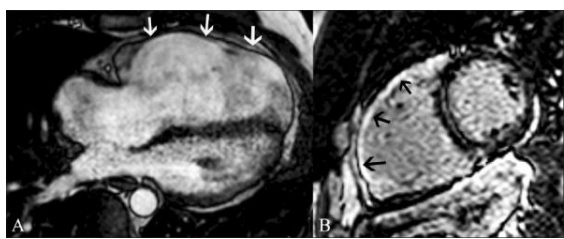
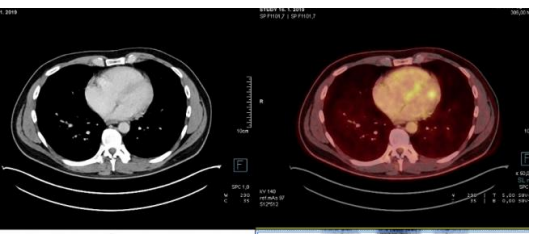
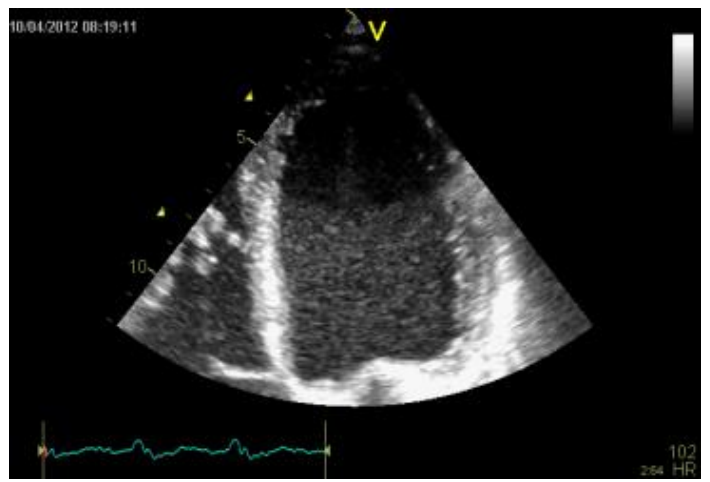
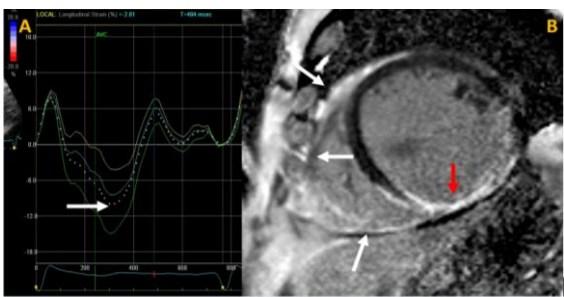
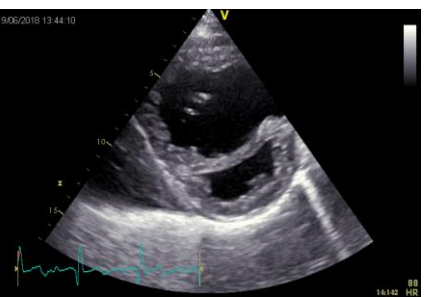
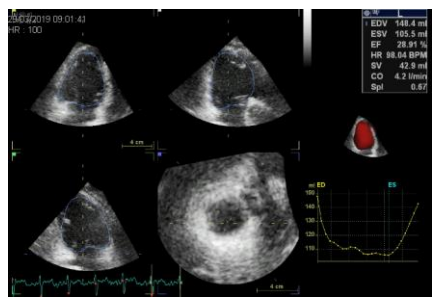
The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC



IDENTIFIKACE PŘÍČINY AKUTNÍHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ





Up to 50% of patients with **acute myocardial infarction** at postmortem show RV involvement. RV injury is more common in inferior infarcts, but also seen in anterior infarcts. After the acute ischemic event, the RV function tends to recover.

In **arrhythmogenic RV cardiomyopathy**, newer studies show preferential involvement of the RV basal inferior and anterior segments in early disease with the LV basal inferolateral segment. Microstructural abnormalities precede the electrical phase of the disease, challenging the conventional notion of electrical disease preceding structural disease.

In other **nonischemic cardiomyopathies**, RV dysfunction (EF \leq 45%) is present in 35-40% of patients. RV scarring is usually absent.

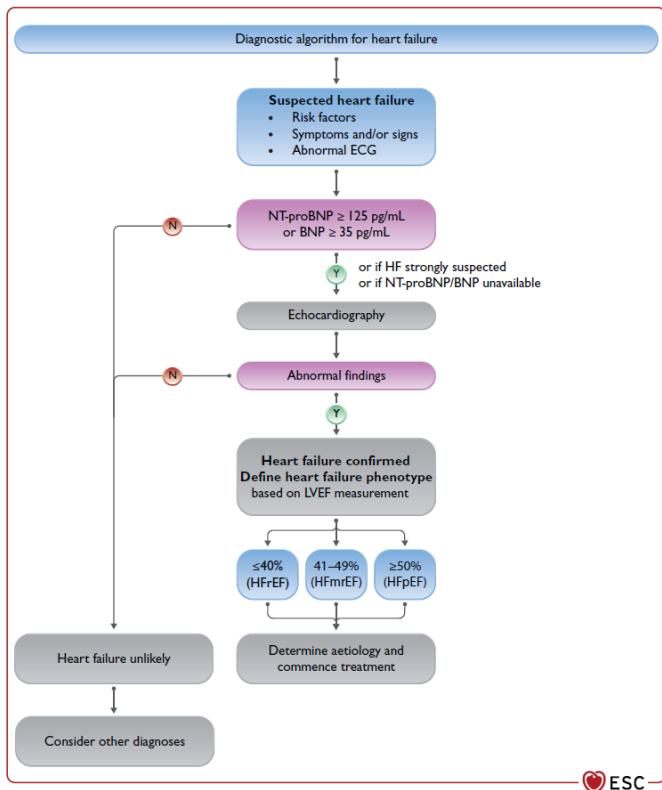
In **hypertrophic cardiomyopathy**, RV myocardial disarray and hypertrophy are seen in up to 30% of patients.

In **cardiac amyloidosis**, increased RV wall thickness and late enhancement are common. RV dysfunction is related to RV amyloid deposition and LV involvement.

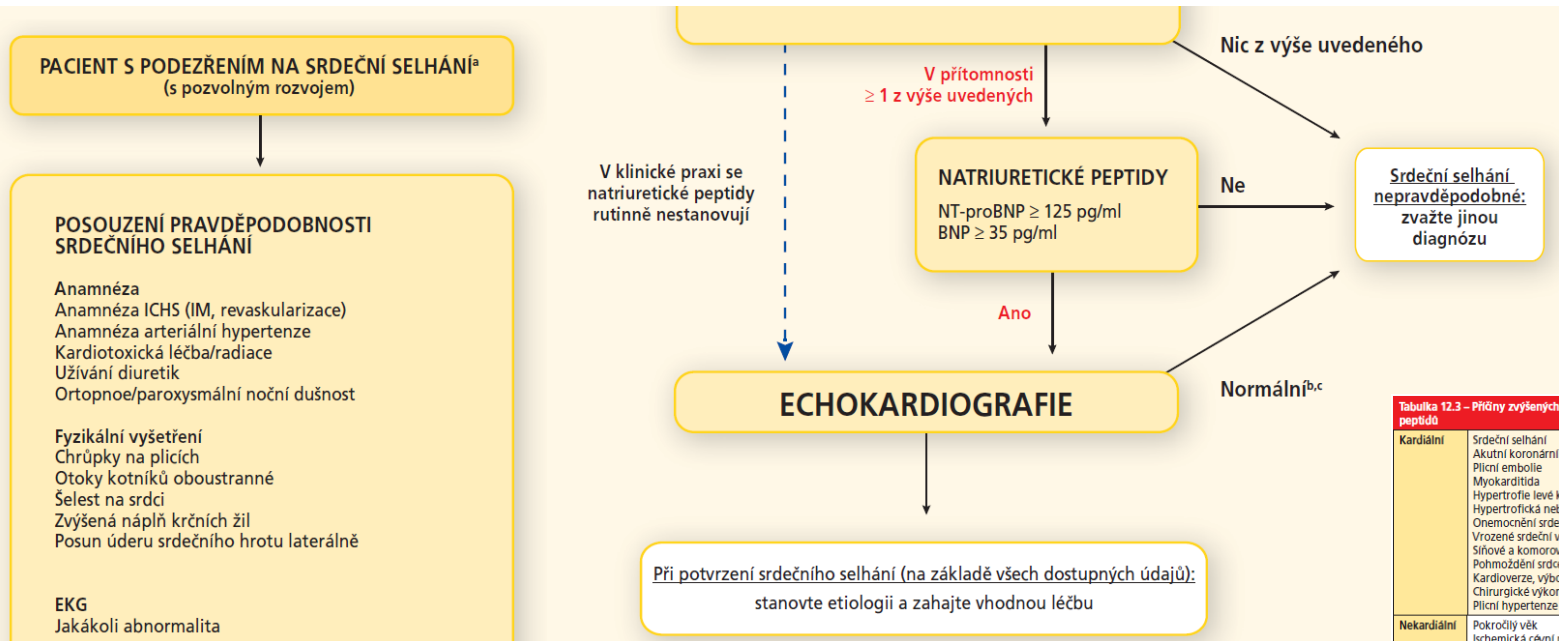
In **acute myocarditis**, approximately 20% of patients have RV free wall involvement and RV involvement signals worse outcomes.

In patients with proven extracardiac **sarcoidosis**, 15-20% show RV free wall or interventricular septum involvement. RV involvement is associated with a higher risk for mortality from ventricular tachyarrhythmias.

Srdeční selhání – iniciační diagnostický algoritmus



- Echokardiografie představuje základní metodu pro zhodnocení funkčních a strukturálních změn, které mohou podmiňovat nebo být asociovány se SS.
- TTE by měla být provedena krátce poté, co je vysloveno podezření na srdeční selhání jakožto příčinu akutní dušnosti.
- Rychlá diagnostika příčiny SS a odlišení SS podmíněného systolickou nebo diastolickou dysfunkcí jsou určujícími pro okamžitou volbu léčby v akutní situaci.

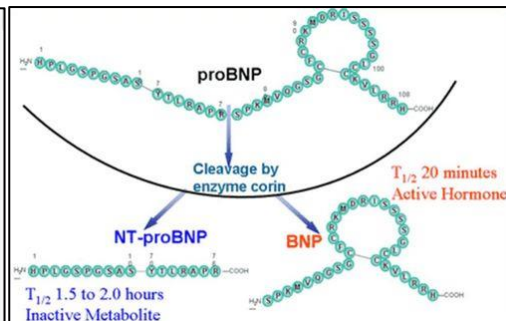
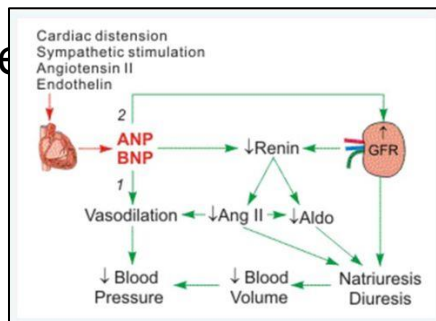


Tabulka 12.3 – Příčiny zvýšených koncentrací natriuretických peptidů

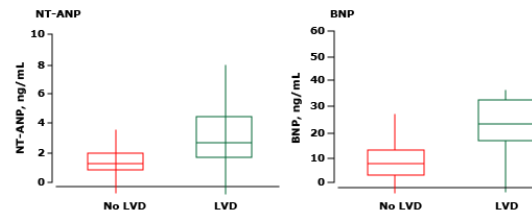
Kardiální	Srdeční selhání Akutní koronární syndromy Plicní embolie Myokarditida Hypertrofie levé komory Hypertrofická nebo restriktivní kardiomyopatie Onemocnění středních chlopní Vrozené srdeční vady Síňové a komorové tachyarytmie Pohmoždění srdce Kardioverze, výboj ICD Chirurgické výkony na srdci Plicní hypertenze
Nekardiální	Pokročilý věk Ischemická cévní mozková příhoda Subarachnoidální krvácení Renální dysfunkce Dysfunkce jater (hlavně cirhóza jater s ascitem) Paraneoplastický syndrom Chronická obstrukční plicní nemoc Závažné infekce (včetně pneumonie a sepse) Závažné popáleniny Anemie Závažné metabolické a hormonální poruchy (např. tyreotoxikóza, diabetická ketoacidóza)

Natriuretické peptidy

1. Mozkový natriuretický peptid (BNP) je natriuretický hormon původně identifikovaný v mozku, ale uvolňovaný primárně ze srdce, zejména z komor. Štěpením prohormonu pro-BNP vzniká biologicky aktivní 32 AMK BNP a také biologicky inertní 76 AMK NT-proBNP.
2. Plazmatické koncentrace BNP se zvyšují u pacientů s asymptomatickou a symptomatickou dysfunkcí levé komory, což umožňuje jejich použití při diagnostice.



Serum ANP and BNP correlate with LV dysfunction



Among 1252 subjects from the general population, median serum concentrations of N-terminal atrial natriuretic peptide (NT-ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) were significantly higher in those with left ventricular systolic dysfunction (LVD) as assessed with echocardiography. Among the patients with LVD, 77% were asymptomatic. Boxes are median concentrations and vertical lines are the ranges.

Data from McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. *Lancet* 1998; 351:9.

UpToDate®

Natriuretické peptidy

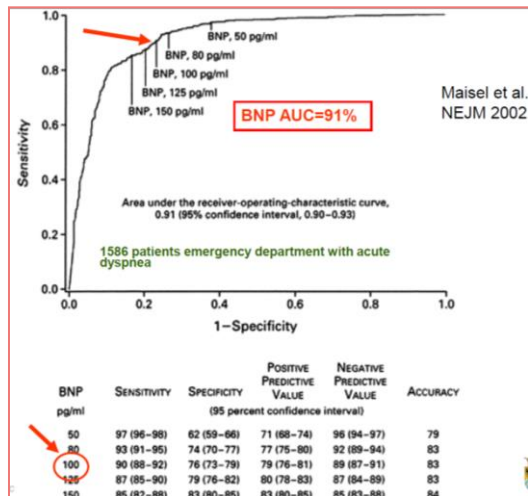
Mozkový natriuretický peptid (aktivní hormon, krátký poločas eliminace)
vs. NT-proBNP (neaktivní peptid, vyšší a stabilnější koncentrace in-vivo i in-vitro)

Význam pro:

1. Vyloučení klinicky významného srdečního selhání
2. Potvrzení srdečního selhání v kombinaci s objektivním průkazem srdeční porušené srdeční morfologie/funkce
3. Prognostickou stratifikaci
4. Monitoring léčby

Natriuretické peptidy – vyloučení/potvrzení srdečního selhání

1. Jako základní diagnostické vyšetření lze použít stanovení NP.
2. V **neakutních** případech je horní hranice normálních hodnot BNP 35 pg/ml a NT-proBNP 125 pg/ml; v **akutních** případech je třeba použít vyšší hodnoty (BNP 100 pg/ml, NT-proBNP 300 pg/ml).
3. NPH jsou velmi vysoké (94-98%), PPH jsou nižší jak v neakutních (44-57%), tak v akutních případech (66-67%).



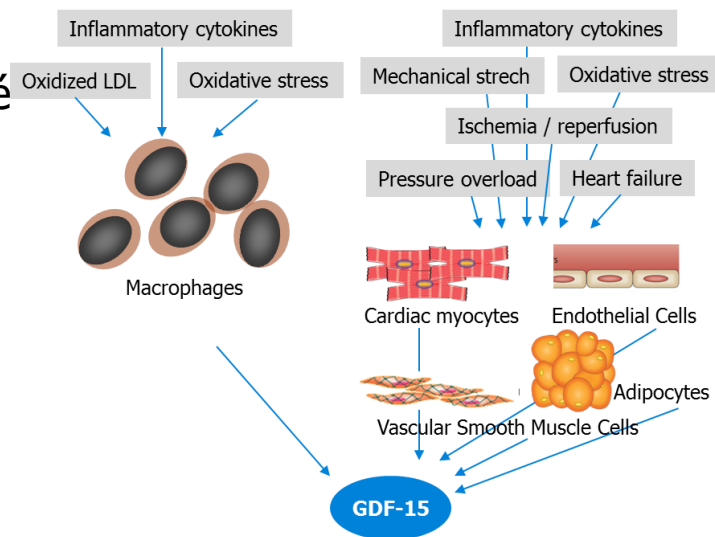
Source: *Heart* 2009; 9: 100-107
 NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 4256 patients
 The International Collaborative of NT-proBNP Study

Category	Optimal cut-point	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
Confirmatory ('rule in') cut-points						
< 50 years (n=184)	450 pg/mL	97	93	76	99	94
50-75 years (n=537)	900 pg/mL	90	82	83	88	85
> 75 years (n=535)	1800 pg/mL	85	73	92	55	83
Rule in, overall		90	84	88	66	85
Exclusionary ('rule out') cut-point						
All patients (n=1256)	300 pg/mL	99	60	77	98	83

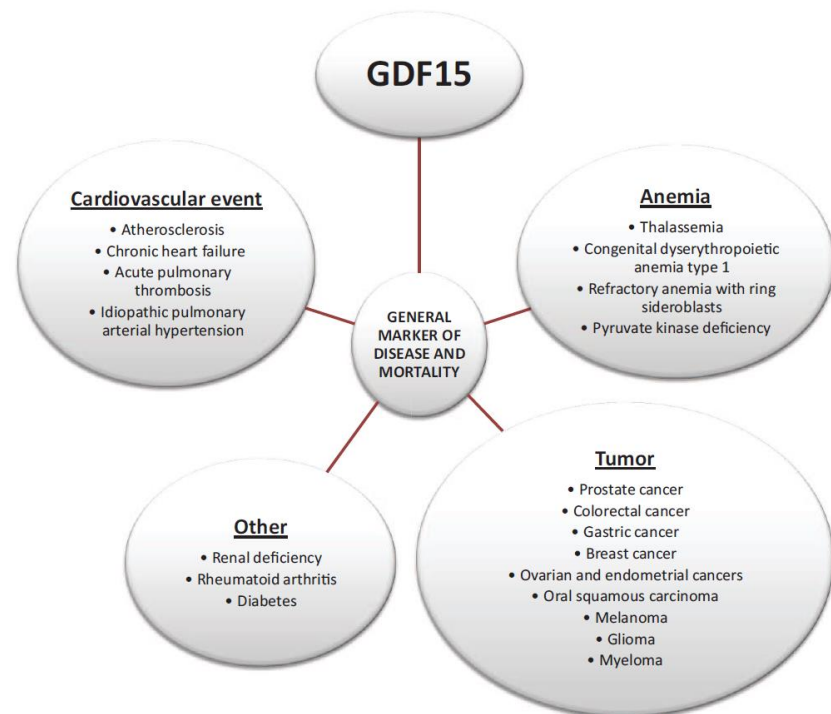
GDF-15

- **GDF-15** je protein, který patří do cytokinové skupiny transformujícího růstového faktoru β (TGF- β).
- GDF-15 se **zvýšeně uvolňuje** v důsledku tkáňového poškození, apoptózy nebo zánětlivé odpovědi.
- U pacientů po proběhlém **infarktu myokardu** je také prokázána jeho schopnost stratifikovat pacienty s vyšším rizikem krvácení.
- U pacientů s **fibrilací síní** je nezávislým prediktorem krvácivých komplikací a bylo verifikováno jeho použití v roli markeru ve skórovacím schématu lépe predikujícím individuální riziko krvácení při léčbě perorálními antikoagulancii.
- Na základě hladin GDF-15 lze **predikovat prognózu KV onemocnění** nezávisle na tradičních markerech/ rizikových faktorech (IM, věk, troponiny, BNP, CRP).

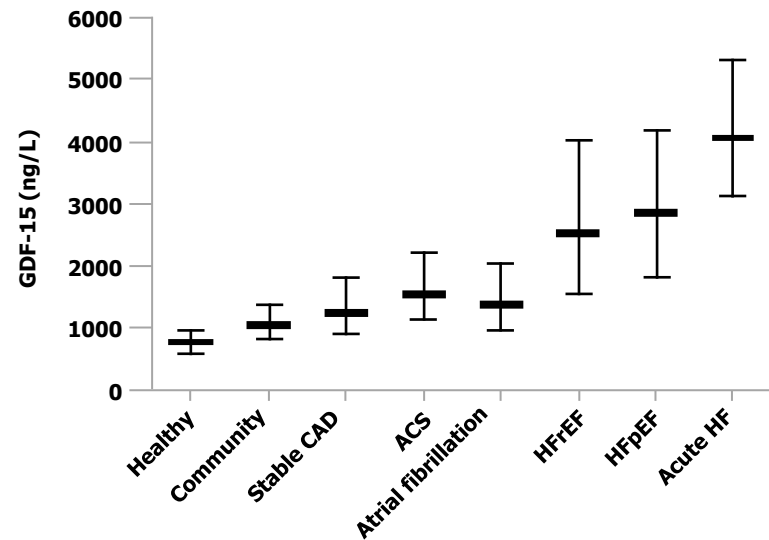
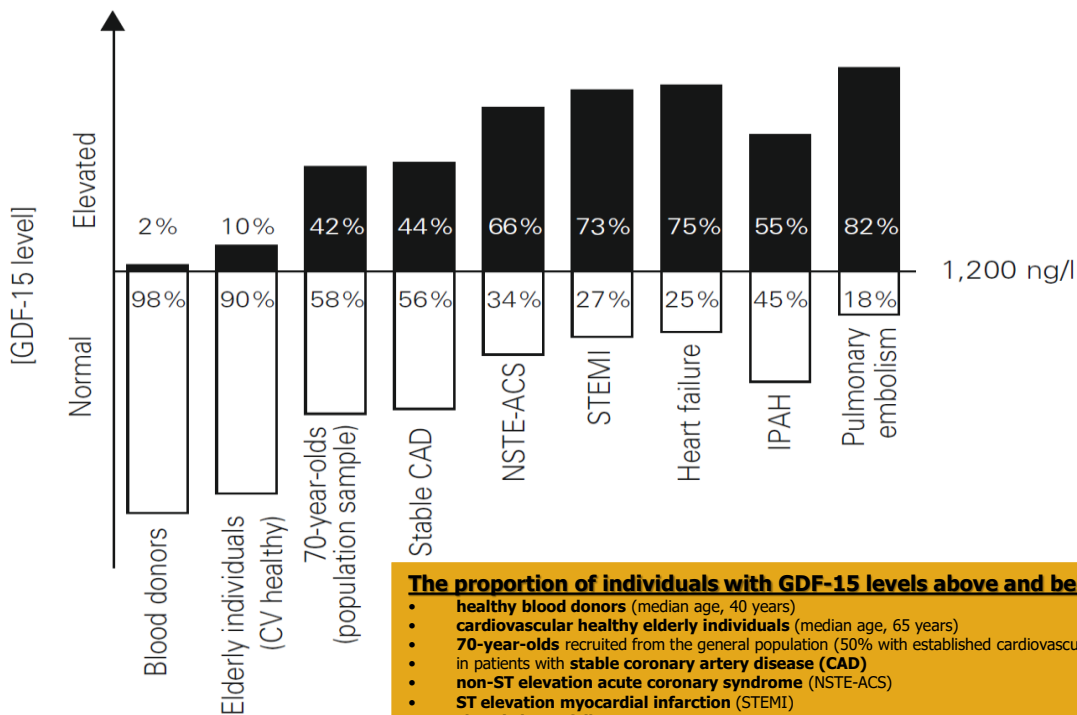
several independent pathways depend on tissue, cellular and signaling contexts¹



- **Vyskytuje se** v nízkých koncentracích v řadě orgánů včetně jater, ledvin, srdce nebo plic. Nejpravděpodobnější **úloha GDF-15** spočívá v regulaci metabolismu, popřípadě v regulaci cest zánětu, reparace buněk a v řízení apoptózy.
- **Fyziologicky se vyšší koncentrace GDF-15** vyskytují ve vyšším věku a v těhotenství, kdy jsou produkovány placentou.
- **Medián hodnot koncentrací GDF-15** v plazmě u zdravé dospělé populace je 762 ng/l (25.–75. percentil, 600–959 ng/l).



Distribuce GDF-15 od zdravých po nemocné

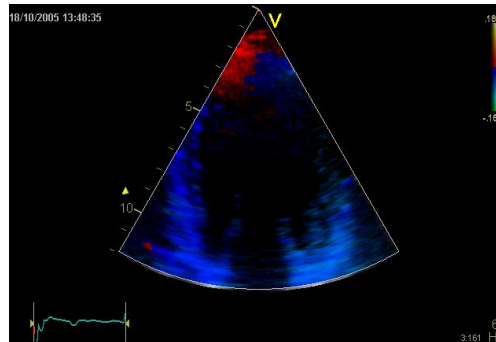
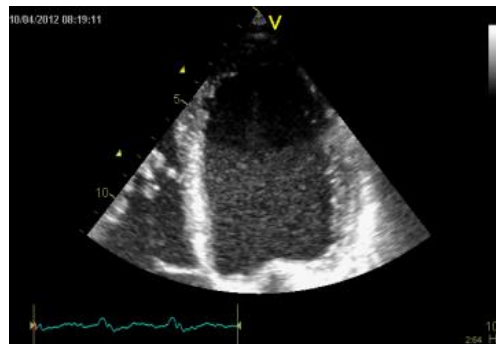


The proportion of individuals with GDF-15 levels above and below the upper limit of the reference interval (1200 ng/L):

- **healthy blood donors** (median age, 40 years)
- **cardiovascular healthy elderly individuals** (median age, 65 years)
- **70-year-olds** recruited from the general population (50% with established cardiovascular disease)
- in patients with **stable coronary artery disease (CAD)**
- **non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS)**
- **ST elevation myocardial infarction (STEMI)**
- **chronic heart failure**
- idiopathic **pulmonary arterial hypertension (iPAH)**
- **acute pulmonary embolism**

Stratifikace rizika u pacientů s chronickým srdečním selháním

1. Zvýšené hladiny GDF-15 jsou známkou vysoké mortality u pacientů s chronickým srdečním selháním se sníženou EF LK
2. GDF -15 je významný nezávislý biomarker pro identifikaci pacientů s chronickým srdečním selháním a HFmrEF nebo HFpEF, kteří mají horší prognózu.



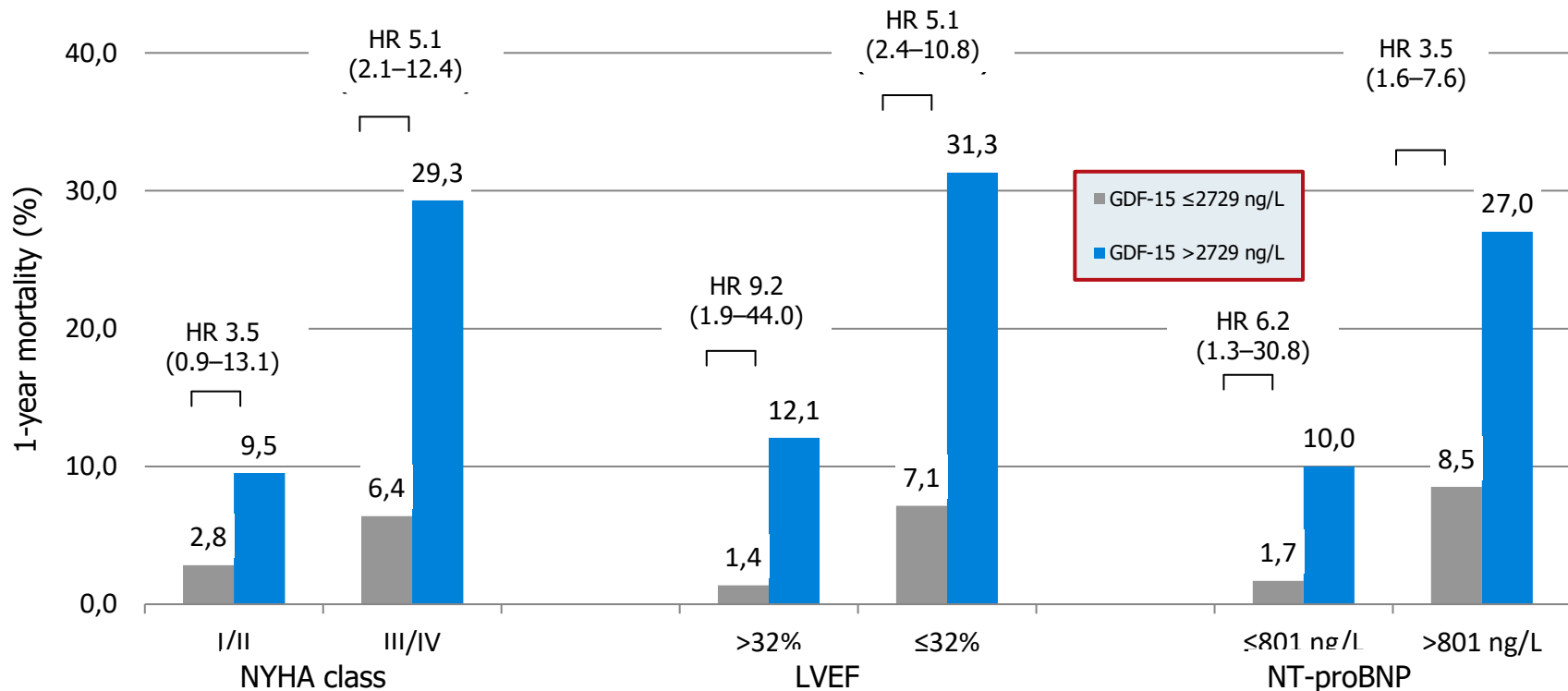
Anand IS. Serial measurement of growth differentiation factor-15 in heart failure. *Circulation* 2010;122:1387-1395.

Kempf T. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1054-1060.

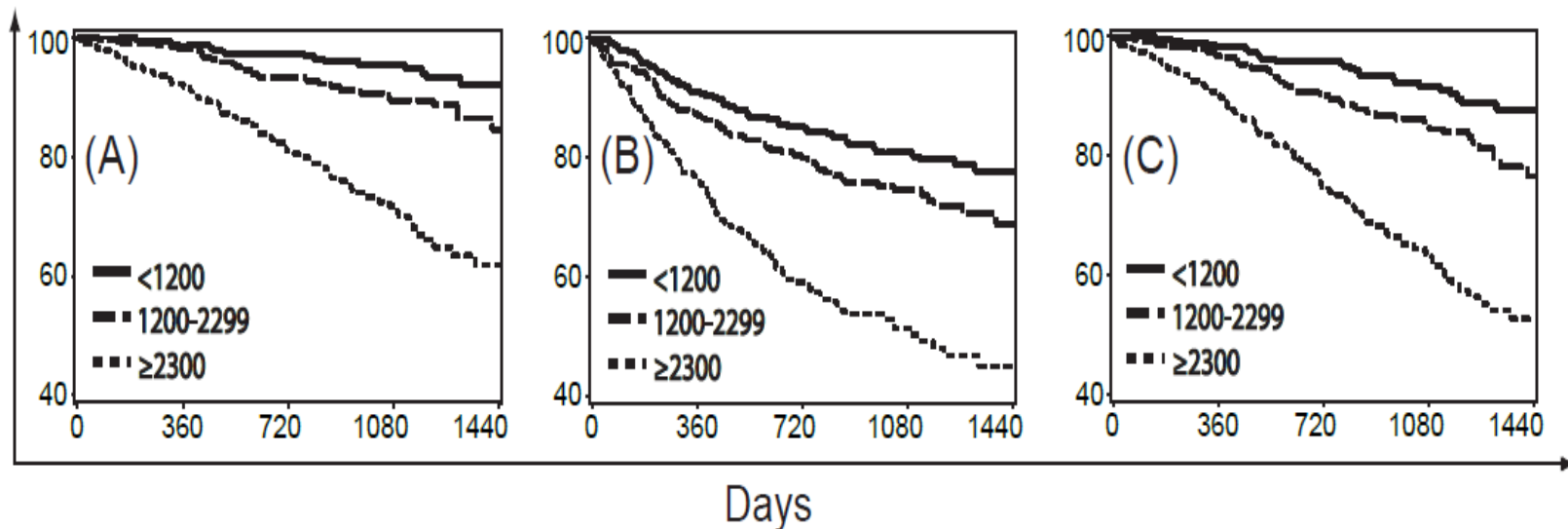
Jirak P. Expression of the Novel Cardiac Biomarkers sST2, GDF-15, suPAR, and H-FABP in HFpEF Patients Compared to ICM, DCM, and Controls. *J Clin Med*. 2020; 9(4).

Mendez Fernandez. GDF-15 as mortality predictor in heart failure patients with non-reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure* 7.5 (2020): 2223-2229.

GDF-15 je prediktor mortality u srdečního selhání ...nezávisle na NYHA třídě, EF LK a **NT-proBNP**



GDF-15 predikuje prognózu HFrEF (ACTION HF)



- With two cut-offs 1200 pg/mL and 2300 pg/mL patients were grouped as high-, intermediate-, and low risk for all-cause- and CV-death as well as HF-hospitalization
- HFrEF patients with $GDF-15 \geq 2300$ pg/mL had 34% higher risk of all-cause death, 47% higher risk of CV death and 20% higher risk of HF-hospitalisation after correction for all other variables (clinical, demographic, NT-proBNP and TnT-hs)

...nezávisle na NT-proBNP (ACTION HF)

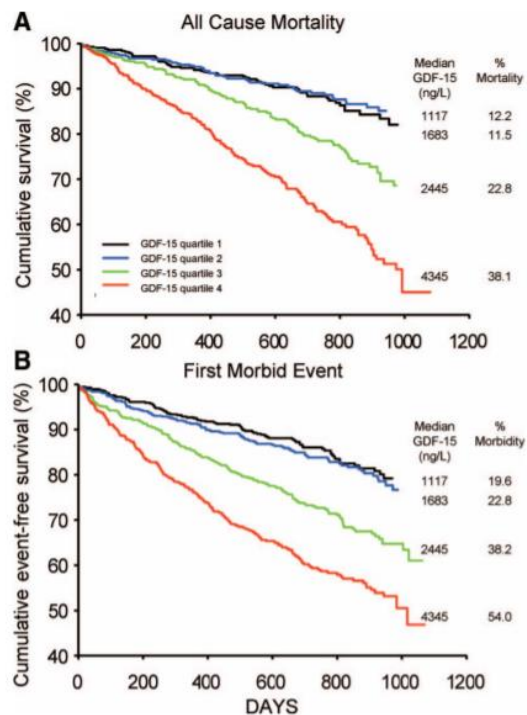


Figure 2. Kaplan–Meier curves for time to death (A) and first morbid event (B) according to quartiles of baseline GDF-15.

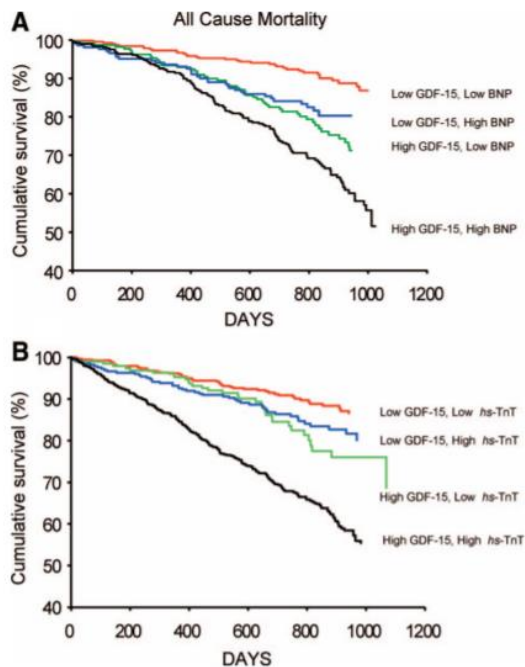


Figure 3. Kaplan–Meier curves for the time to death in subgroups of patients with GDF-15 and BNP above and below the medians (A) and subgroups with GDF-15 and hs-TnT above and below the medians (B).

GDF-15 má prognostický a diagnostický význam u pacientů s HFpEF...

RIZIKO ÚMRTÍ A REHOSPITALIZACE

	HR	95% CI	P Value
Death			
NT-proBNP	1.07	0.82-1.41	0.612
Hs-TnT	1.96	1.49-2.57	< 0.001
GDF-15	2.16	1.28-3.65	0.004
1stHF re-hospitalization			
NT-proBNP	1.09	0.95-1.27	0.222
hs-TnT	1.05	0.87-1.28	0.600
GDF-15	1.44	1.11-1.87	0.006

ASOCIACE MEZI ZMĚNOU GDF-15 A MORBITNĚ-MORTALITNÍ ENDPOINTEM

	HR	95% CI	P Value
% Change in GDF-15			
<i>Decrease >20% vs stable</i>	0.64	0.44-0.94	0.021
<i>Increase >20% vs stable</i>	1.68	1.15-2.45	0.007

- GDF-15 byl stanoven na začátku (n=1734) a po 12 měsících (n=1517) léčby u pacientů s HFpEF
- Vyšší hladiny spojené s horším průběhem srdečního selhání a biomarkery neurohormonální aktivity, zánětu, poškození myokardu a renální dysfunkce.
- Výchozí hodnota GDF-15 spojená se zvýšeným rizikem mortality úmrtnosti a dalším morbiditním endpointem
- V multivariátní analýze zahrnující BNP, hsCRP a hsTnT, zůstal GDF-15 nezávisle asociován s rizikem mortality
- Změna GDF-15 během 12 měsíců byly nezávisle spojeny s rizikem mortality a první morbidní příhody i po adjustaci na další faktory (BNP, hsCRP a hsTnT a jejich změny)

Interpretace výsledků GDF-15

- Hladiny GDF-15 se **musí interpretovat ve spojení** s anamnestickými údaji, klinickým vyšetřením a ostatními nálezy (např. zobrazovací, laboratorní nálezy, přidružené komplikace a účinky léčby).

Měřicí rozsah laboratorního testu: 400-20 000 ng/l

Hodnoty pod mezí detekce se vykazují jako <400 ng/l

Hodnoty nad měřicím rozsahem se vykazují jako >20 000 g/l

	<u>Pacienti s AKS-NSTEMI (pg/ml)</u>	<u>Pacienti se srdečním selháním (pg/ml)</u>
Normální hodnoty	<1 200	<1 200
Středně vysoké hodnoty	1 200 – 1 800	1 200 – 2 300
Vysoké hodnoty	>1 800	>2 300

*UCR/ Uppsala Clinical Research Center - Leading clinical Academic Research Organization (ARO) and the largest of the six Swedish centers for National Clinical Quality Registries in Sweden.

Gohar A, et al. Int J Cardiol 2017; 241:430–436.

Cheung CHL, et al. EBioMed 2019; 41:85–90.

Hamon SM, et al. Clin Chem Lab Med. 2019 Mar 26; 57(4):510-520.

Metodický list Elecsys GDF-15, ID 08946779500.

O'Connor CM, et al. HF-ACTION Trial. JAMA 2009;301(14):

Hijazi Z, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history) bleeding risk score for patients with atrial fibrillation - a derivation and validation study. Lancet. First published online: 4 April 2016, DOI: S0140673616007418

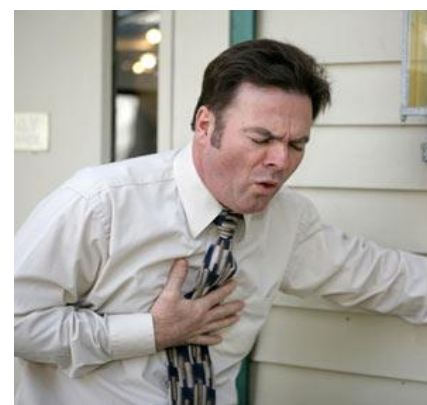
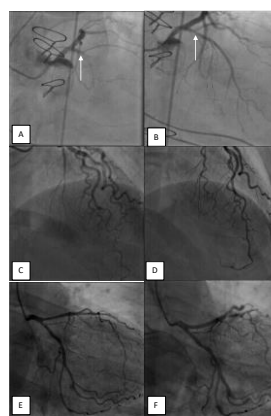
Zelniker TA, et al. Prognostic role of GDF-15 across the spectrum of clinical risk in patients with NSTEMI-ACS" CCLM, vol. 57, no. 7, 2019, pp. 1084-1092

Závěry

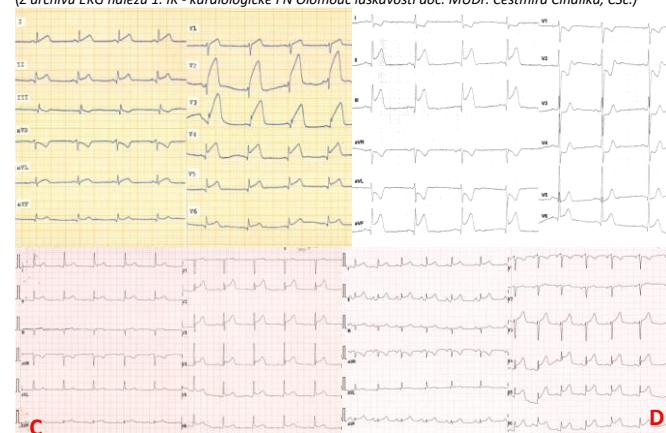
1. Srdeční selhání je syndrom se **závažnou prognózou**
2. Diagnóza je založena na **kompetentním zhodnocení** symptomů, objektivního nálezu a funkční/strukturální abnormality
3. Po diagnóze srdečního selhání je nutná **identifikace vyvolávajících faktorů** s cílem jejich odstranění a **zvážení kauzální léčby**.
4. **Natriuretické peptidy** mají screenigový význam a pouze negativní prediktivní hodnotu
5. **GDF-15** je v řadě případů velice nadějným biomarkerem, který je schopen přispět k odhadu klinického stadia řady onemocnění, průběhu dalšího vývoje nebo rizika komplikací.
6. Hladiny GDF-15 reflektují celkovou kondici a fragilitu organismu.



Příčiny	Onemocnění
a) Bolest hrudní stěny	
Muskuloskeletální příčiny	<p>Sy. přední hrudní stěny (kostochondritida): kostosternální sy., Tietzův sy., sternální syndrom, xifoidalgie, spontánní sternoklavikulární subluxace, algický syndrom dolních žebber.</p> <p>Sy. zadní hrudní stěny: herniace intervertebrálního disku v hrudním úseku páteře, dysfunkce kostovertebrálních kloubů</p> <p>Poranění hrudní stěny: svalová kontuze, fraktura/infrakce žebber nebo hrudní kosti, ponáhamově přetížení interkostálního svalstva, posttorakotomický sy.</p> <p>Revmatické nemoci: fibromyalgie, revmatoidní artritida, systémový lupus erytematoses, polymyalgia rheumatica, omartróza, periartitris humeroscapularis, osteoartrtida sternoklavikulárního kloubu, ankylozující a psoriatická spondylartritida, kyfoskolióza páteře, sternoklavikulární hyperostóza (sy. SAPHO), relaxující polychondritida,</p> <p>Nádorová postižení skeletu: mnohočetný myelom, metastázy do žebber a obratlových těl (Ca plic, prsu, prostaty aj.), primární nádory míchy a páteře</p> <p>Infekční zánět: bakteriální a TBC spondylodiscitida, Bornholmská nemoc (epidemická pleurodynie resp. myalgie (Coxsackie))</p> <p>Různé příčiny: osteoporóza, osteomalacie (komprese obratlů), onemocnění mamy, Scheuermannova choroba, abuzus kokainu aj.</p>
Neurogenní příčiny	<p>Herpes zoster thoracis (včetně postherpetické neuralgie), thorakální interkostální radikulární sy., kořenový útlak (spondylartróza, spondylodiscitida, diskopatie aj.)</p>
b) Hluboká nitrohrudní bolest z postižení srdce (kardiální bolest)	
Kardiovaskulární příčiny	<p>Akutní: infarkt myokardu s elevací a bez elevace úseku ST, komplikace AIM (ruptura volné stěny myokardu či septa, disekce věnčité tepny, embolie do věnčité tepny aj.), disekující aneuryzma hrudní aorty, plicní embolie, porucha rytmu (supraventrikulární a ventrikulární tachykardie), akutní perikarditida (virová, bakteriální, TBC, revmatická horečka), myokarditida.</p> <p>Chronické: chronické formy ICHS (angina pectoris, stp. infarktu myokardu), syndrom X, Prinzmetalova angina, Dresslerův sy., aortální stenóza, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie, plicní hypertenze, chronická perikarditida (urémie, myxedém, stp. perikardotomie).</p>
c) Hluboká nitrohrudní bolest nekardiální etiologie	
Plicní onemocnění	Tracheobronchitida, pneumonie, suchá pleuritida včetně pleuritis diaphragmatica, pneumotorax, plicní embolie (infarkt plic), nádor pleury, bronchogenní karcinom (Pancoastův tumor) aj.
Nemoci mediastina	Mediastinitida, nádory mediastina, postižení lymfatických uzlin
Choroby jícnu	Gastroezofageální reflux (refluxní ezofagitida), hiátová hernie, poruchy relaxace jícnu, jícnové spazmy, tumory jícnu, ruptura jícnu (Boerhaaveho sy.)
d) Bolest mimohrudní etiologie	
Gastrointestinální	<p>Žaludek: aerofagie, peptický vřed žaludku a dvanáctníku (penetrace a perforace), Malloryho-Weissův sy.</p> <p>Hepatobiliární systém: zvětšení jater, absces jater, biliární kolika, cholecystitida, akutní pankreatitida</p> <p>Tračník: dráždivý tračník</p> <p>Peritoneum: subfrenický absces</p>
Různé	Zvětšení sleziny, perisplenitida, infarkt sleziny, subfrenický absces, anémie
e) Psychogenní příčiny bolesti	
	Anxiózní syndrom, deprese, hyperventilační syndrom, panická ataka, neurastenie, neurocirkulační astenie (da Costův sy.)



A - akutní infarkt myokardu s elevací ST segmentu přední stěny, B - akutní infarkt myokardu s elevací ST segmentu spodní stěny, C - akutní perikarditida s difúzně lokalizovanými elevacemi ST segmentu, D - stresová Tako-tsubo kardiomyopatie. (Z archivu EKG náležů 1. IK - kardiologické FN Olomouc laskavosti doc. MUDr. Čestmíra Čihálka, CSc.)



Srdeční troponiny

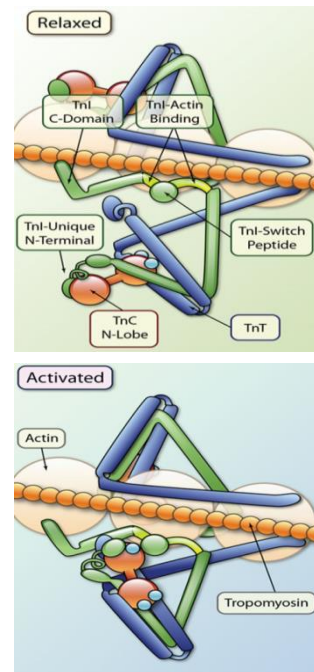
Měřitelnou hladinu srdečních troponinů nalezneme i u zcela **zdravých jedinců** jako výraz fyziologického metabolismu (obnova proteinů v myofibrilách) myokardu.

Předpokládá se, že asi 1% kardiomyocytů ročně podléhá **apoptóze** a jsou obnoveny z kmenových buněk.

Troponiny jsou v myocytu **vázané** především na myofilamenta, jen 3-8% je přítomno ve **volné formě** v cytozolu.

Při myokardiálních postiženích jsou nejprve **detekovány** troponiny volné, cytozolové, k dalšímu uvolňování dochází při poškození myofilament.

Použijeme-li **vysoce senzitivní metodu** stanovení, lze detekovat myokardiální nekrózu v periferní krvi se vzestupem cTn již po 30 minutách

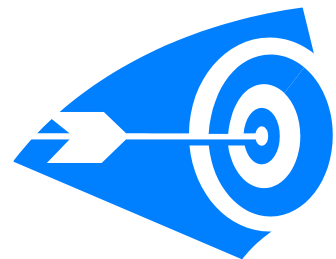


Jakou informací od vyšetření čekáme?

Diagnostickou

Rule-in

Rule-out



Prognostickou



Rozdíly mezi skupinami zdravých jedinců i pacientů s komorbiditami

Muži, pacienti s **diabetem** a **chronickým renálním selháním** mají fyziologicky vyšší hodnoty hs-cTn než ženy a s **věkem** koncentrace hs-cTn stoupá.

Kardiální troponiny patří mezi biomarkery s relativně malou *intraindividuální variabilitou* (< 5%), ale nezanedbatelnou *interindividuální variabilitou* (>50%), která se výrazně zvyšuje i u dalších chorobných stavů (100% u pacientů se srdečním selháváním, až 150% u hemodialyzovaných pacientů). U pacientů s komorbiditami (srdeční selhání, hemodialýza) spíše sledovat změny hs-cTn v čase.

Při **extrémní fyzické zátěži** typu maratonu dochází také ke zvýšení hs-cTn. Toto zvýšení pravděpodobně nesouvisí s dalším osudem pacienta, ale může být ukazatelem přiměřenosti zátěže pro organismus.

Aakre K M, et al. Weekly and 90-Minute Biological Variations in Cardiac Troponin T and Cardiac Troponin I in Hemodialysis Patients and Healthy Controls. *Clinical Chemistry* 2014;60:838-847.

Schindler EI, et al. Short- and Long-term Biologic Variability of Galectin-3 and Other Cardiac Biomarkers in Patients with Stable Heart Failure and Healthy Adults. *Clinical Chemistry* 2016; 62(2):360-366.

Neilan TG et al. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation* 2016;114(22):2325-33.

RULE-IN

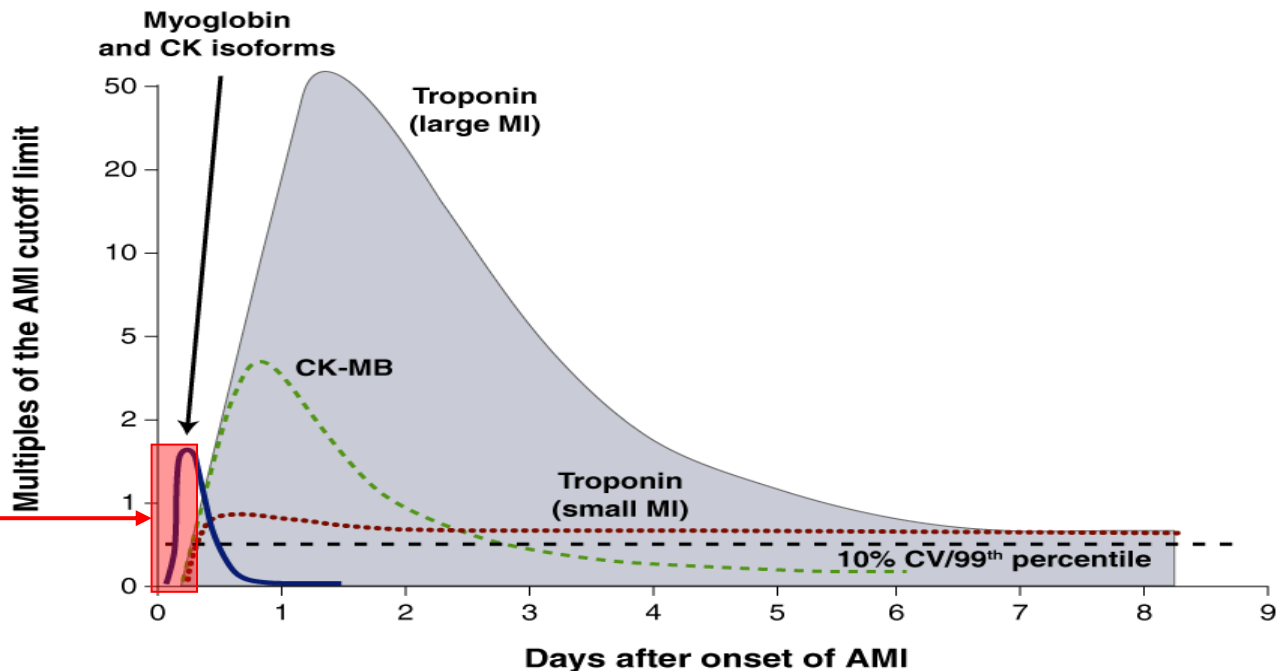
RULE-OUT

ČASOVÁNÍ

DIAGNÓZA AKUTNÍHO INFARKTU MYOKARDU

Kinetika kardiomarkerů při AIM

Optimální terapeutické okno pro revaskularizaci



Third universal definition of myocardial infarction

Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial

Definition of myocardial infarction

Criteria for acute myocardial infarction

The term acute myocardial infarction (MI) should be used when there is evidence of myocardial necrosis in a clinical setting consistent with acute myocardial ischaemia. Under these conditions any one of the following criteria meets the diagnosis for MI:

- Detection of a rise and/or fall of cardiac biomarker values [preferably cardiac troponin (cTn)] with at least one value above the 99th percentile upper reference limit (URL) and with at least one of the following:
 - ◆ Symptoms of ischaemia.
 - ◆ New or presumed new significant ST-segment–T wave (ST–T) changes or new left bundle branch block (LBBB).
 - ◆ Development of pathological Q waves in the ECG.
 - ◆ Imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality.
 - ◆ Identification of an intracoronary thrombus by angiography or autopsy.
- Cardiac death with symptoms suggestive of myocardial ischaemia and presumed new ischaemic ECG changes or new LBBB, but death occurred before cardiac biomarkers were obtained, or before cardiac biomarker values would be increased.
- Percutaneous coronary intervention (PCI) related MI is arbitrarily defined by elevation of cTn values ($>5 \times 99^{\text{th}}$ percentile URL) in patients with normal baseline values ($\leq 99^{\text{th}}$ percentile URL) or a rise of cTn values $>20\%$ if the baseline values are elevated and are stable or falling. In addition, either (i) symptoms suggestive of myocardial ischaemia or (ii) new ischaemic ECG changes or (iii) angiographic findings consistent with a procedural complication or (iv) imaging demonstration of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality are required.
- Stent thrombosis associated with MI when detected by coronary angiography or autopsy in the setting of myocardial ischaemia and with a rise and/or fall of cardiac biomarker values with at least one value above the 99th percentile URL.
- Coronary artery bypass grafting (CABG) related MI is arbitrarily defined by elevation of cardiac biomarker values ($>10 \times 99^{\text{th}}$ percentile URL) in patients with normal baseline cTn values ($\leq 99^{\text{th}}$ percentile URL). In addition, either (i) new pathological Q waves or new LBBB, or (ii) angiographic documented new graft or new native coronary artery occlusion, or (iii) imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality.

Criteria for prior myocardial infarction

Any one of the following criteria meets the diagnosis for prior MI:

- Pathological Q waves with or without symptoms in the absence of non-ischaemic causes.
- Imaging evidence of a region of loss of viable myocardium that is thinned and fails to contract, in the absence of a non-ischaemic cause.
- Pathological findings of a prior MI.

4.4 Recommendations for diagnosis, risk stratification, imaging and rhythm monitoring in patients with suspected non-ST-elevation acute coronary syndromes

It is recommended to measure cardiac troponins with sensitive or high-sensitivity assays and obtain the results within 60 min.	I	A
A rapid rule-out protocol at 0 h and 3 h is recommended if high-sensitivity cardiac troponin tests are available.	I	B
A rapid rule-out and rule-in protocol at 0 h and 1 h is recommended if a high-sensitivity cardiac troponin test with a validated 0 h/1 h algorithm is available. Additional testing after 3–6 h is indicated if the first two troponin measurements are not conclusive and the clinical condition is still suggestive of ACS.	I	B

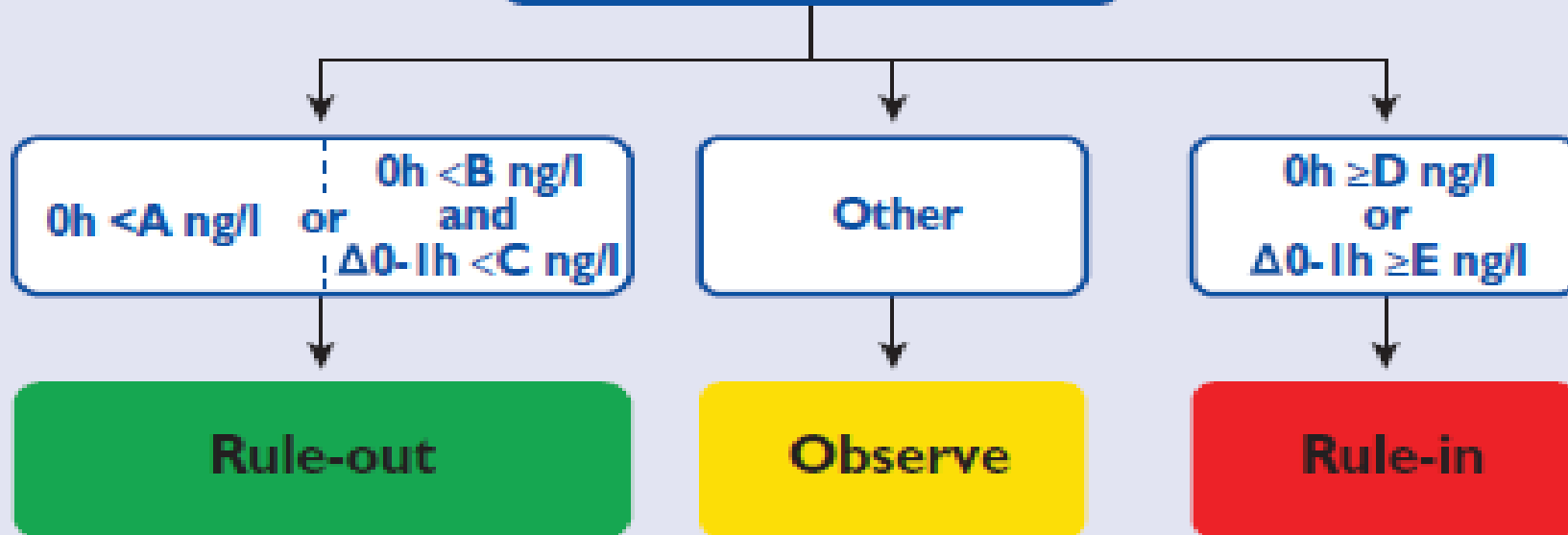


2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Marco Roffi^{*} (Switzerland), Carlo Patrono^{*} (Co-Chairperson) (Italy), Jean-Philippe Collet[†] (France), Christian Mueller[†] (Switzerland), Marco Valgimigli[‡] (The Netherlands), Felicita Andreotti (Italy), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Michael A. Borger (Germany), Carlos Brotons (Spain), Derek P. Chew (Australia), Baris Gencer (Switzerland), Gerd Hasenfuss (Germany), Keld Kjeldsen (Denmark), Patrizio Lancellotti (Belgium), Ulf Landmesser (Germany), Julinda Mehilli (Germany), Debabrata Mukherjee (USA), Robert F. Storey (UK), and Stephan Windecker (Switzerland)

Suspected NSTEMI



	A	B	C	D	E
hs-cTnT (Elecsys)	5	12	3	52	5
hs-cTnI (Architect)	2	5	2	52	6
hs-cTnI (Dimension Vista)	0.5	5	2	107	19

3 studie podporují TnT-hs 0/1-hodinový protokol

Validace u
>3000
pacientů
(n = 3038)

cTnT-hs hodnoty u pacientů s akutní bolestí na hrudi přijatých na ED

**0 h <12 ng/L and
Δ1 h <3 ng/L**

Rule out

Others

Observational zone

**0 h ≥52 ng/L or
Δ1 h ≥5 ng/L**

Rule in

60% of patients (n=259),
NPV: 100%
Sensitivity: 100%

23% of patients (n=101)
Prevalence of AMI: 8%

17% of patients (n=76)
PPV: 84%
Specificity: 97%

60% of patients (n=786),
NPV: 99.9%
Sensitivity: 99.6%

24% of patients (n=318)
Prevalence of AMI: 19%

16% of patients (n=216)
PPV: 78.2%
Specificity: 95.7%

63.4% of patients (n=813),
NPV: 99.1%
Sensitivity: 96.7%

22.2% of patients (n=285)
Prevalence of AMI: 22.5%

14.4% of patients (n=184)
PPV: 77.2%
Specificity: 96.1%

APACE-2012
Proposed algo¹,
2 countries, late
presenters (pain on-
set <12 hours) n= 436

APACE-2015
Prospective trial²,
3 countries, late
presenters (pain on-
set <12 hours) n=1320

TRAPID-AMI
Prospective trial³,
9 countries, early
presenters (<6 h) n=1282

1. Reichlin T et al. (2012). *Arch Intern Med* 172:1211-8
2. Reichlin T et al. (2015). *CMAJ* 187: E243-E52
3. Mueller C et al (2015). *Ann Emerg Med* .In press

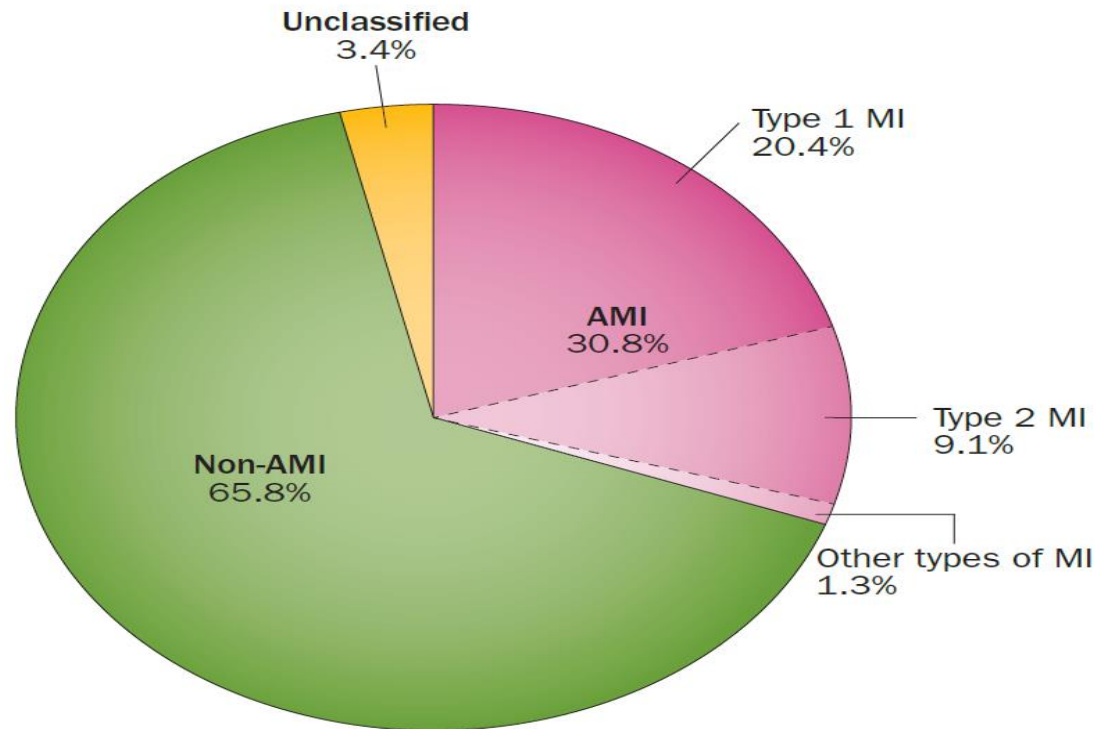
Vyšší prognostická hodnota TnT hs – *ESC guidelines 2015*

Beyond diagnostic utility, cardiac troponin levels add prognostic information in terms of short- and long-term mortality to clinical and ECG variables. While high-sensitivity cardiac troponin T and I seem to have comparable diagnostic accuracy, high-sensitivity cardiac troponin T has greater prognostic accuracy.^{89,90} The higher the high-sensitivity troponin levels at presentation, the greater the risk of death.^{6,8,10,39} Multiple biomarkers have been associated with

PROGNOSTICKÉ ASPEKTY

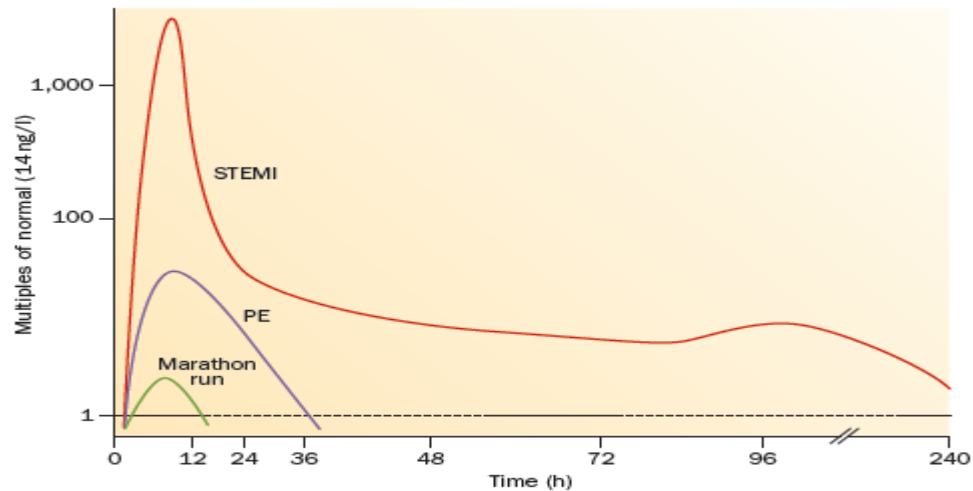
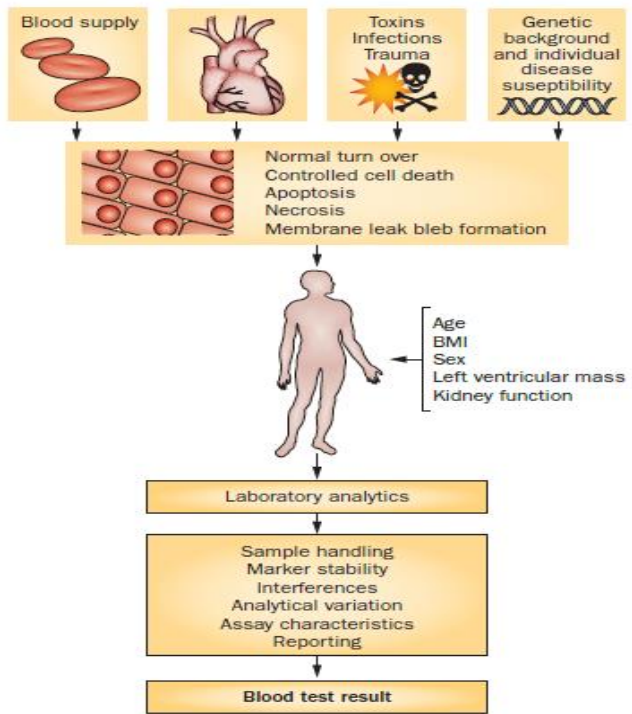
NEINFARKTOVÉ ELEVACE cTn

Prevalence a příčiny elevace cTnI



Javed, U. *et al.* Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **104**, 9–13 (2009).

Patofyziologie uvolnění troponoinu



Primárně ischemické poškození myokardu

- ruptura plátu
- intrakoronární trombus

Ischemické poškození myokardu v důsledku nerovnováhy mezi zásobením a potřebami myokardu

- tachy/brady arytmie
- disekce aorty nebo těžké postižení aortální chlopně
- hypertrofická kardiomyopatie
- kardiogenní, hypovolemický nebo septický šok
- těžké respirační selhání
- závažná anémie
- hypertenze s/bez hypertrofie levé komory
- koronární spasmus
- embolie koronární arterie, vaskulitida
- koronární endotelální dysfunkce

Neischemické poškození myokardu

- kontuze myokardu, chirurgické výkony, ablace, stimulace, výboj ICD
- rabdomyolýza s postižením myokardu
- myokarditida
- kardiotoxicita, např. antracykliny, herceptin
- preeklampsie a akutní tokolýza těhotných

Multifaktoriální nebo neurčená poškození myokardu

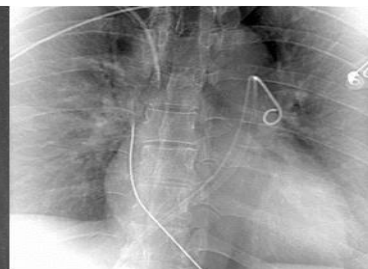
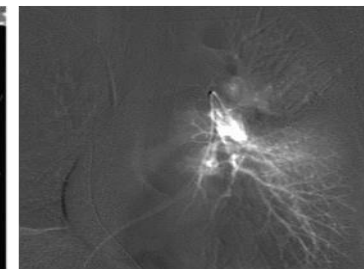
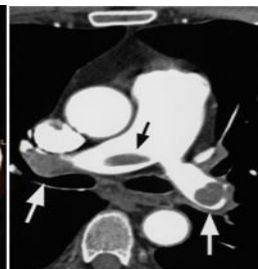
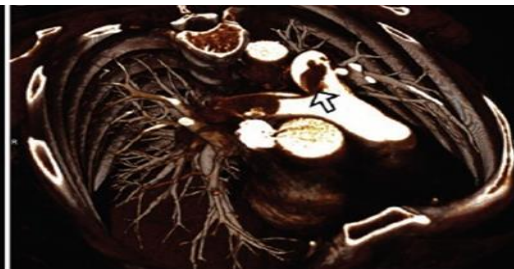
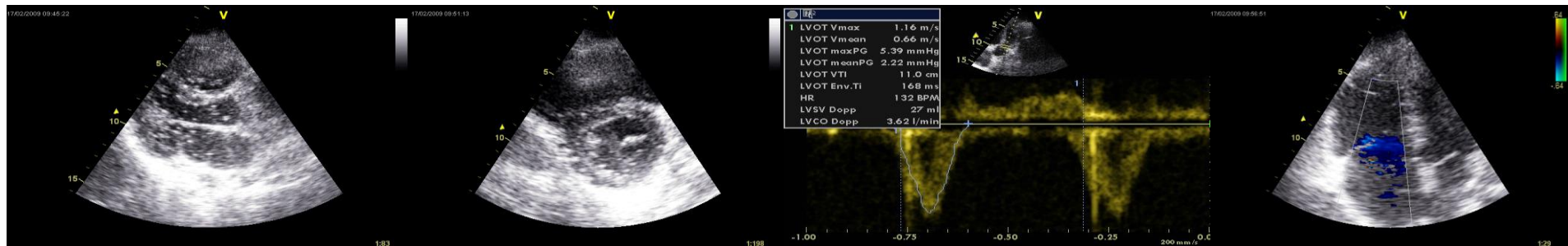
- srdeční selhání
- stresová (tako-tsubo) kardiomyopatie
- klinicky významná plicní embolizace nebo plicní hypertenze
- sepse, kritické stavy
- renální selhání
- závažná neurologická onemocnění, např. CMP, subarachnoidální krvácení
- infiltrativní procesy, např. amyloidóza, sarkoidóza
- extrémní fyzická zátěž

Srdeční selhání

Ve studii RELAX-AHF byl opakovaně stanovován hs-cTnT u 1074 nemocných s **akutním srdečním selháním** [Felker 2015]. Medián vstupního hs-cTnT byl 33 ng/l a 90% nemocných mělo hodnotu >99 percentil horního referenčního limitu. Vyšší hodnota vstupního hs-cTnT byla asociována se 180denní mortalitou na srdeční selhání či jiné KV komplikace [HR 1,36; 95%CI 1,15-1,60].

Troponin můžeme využít k rizikové stratifikaci i u nemocných s **chronickým srdečním selháním**. Při analýze 5284 nemocných s chronickým srdečním selháním ze Val-HeFT a studie GISSI-HF byl stanoven hs-cTnT při randomizaci a za 3 měsíce (GISSI-HF) a za 4 měsíce (Val-HeFT) a byla vyhodnocena změna hs-cTnT za toto časové období [Masson 2012]. Vzestup hs-cTnT byl asociován s celkovou mortalitou.

Akutní plicní embolie



ESC guidelines 2014

Riziko časného úmrtí		Rizikové parametry a skóre				Strategie léčby
		Šok nebo hypotenze	PESI třída III–V nebo sPESI $\geq 1^a$	Zobrazovací metoda s průkazem dysfunkce PK ^b	Laboratorní srdeční biomarkery ^c	
Vysoké		+	(+) ^d	+	(+) ^d	Reperfuční léčba
Střední	Vyšší střední riziko	-	+	Obojí pozitivní		Antikoagulace
	Nižší střední riziko	-	+	Buď jeden, (nebo žádný) pozitivní ^e		Antikoagulace
Nízké		-	-	Vyšetření fakultativní; pokud provedeno, obojí s negativním výsledkem ^e		Antikoagulace

PE – plicní embolie; PESI – index závažnosti PE; PK – pravá komora srdeční; sPESI – simplifikovaný PESI.

^a PESI třída III–V znamená střední až velmi vysoké riziko úmrtí do 30 dnů; sPESI ≥ 1 bod(y) znamená vysoké riziko úmrtí do 30 dnů.

^b Mezi echokardiografická kritéria dysfunkce PK patří dilatace PK a/nebo zvýšený poměr end-diastolického rozměru PS/LK (ve většině studií byla uváděna prahová hodnota 0,9 nebo 1,0); hypokineze volné stěny PK; zvýšená rychlost trikuspidálního regurgitačního proudu; případně kombinace výše uvedeného. Při vyšetření CT angiografií (zobrazení čtyř srdečních oddílů) je dysfunkce PKS definována jako zvýšený poměr průměrů PK/LK (s prahovou hodnotou 0,9 nebo 1,0).

^c Markery poškození myokardu (např. zvýšené plazmatické koncentrace srdečních troponinů I nebo T) nebo srdečního selhání v důsledku dysfunkce PK (zvýšené plazmatické koncentrace natriuretických peptidů).

^d U pacientů s hypotenzí nebo se šokem se nepovažuje za nutné vypočítávat PESI (nebo sPESI) ani provádět laboratorní testy.

^e Pacienty v PESI třídě I–II nebo s hodnotou sPESI 0 a se zvýšenými hodnotami srdečních biomarkerů nebo známkami dysfunkce PKS při vyšetření zobrazovacími metodami je rovněž nutno zařadit do kategorie s nižším středním rizikem. To se může týkat situací, kdy jsou výsledky vyšetření zobrazovacími metodami nebo biomarkerů k dispozici před vypočítáním indexu klinické závažnosti.

Plicní embolie

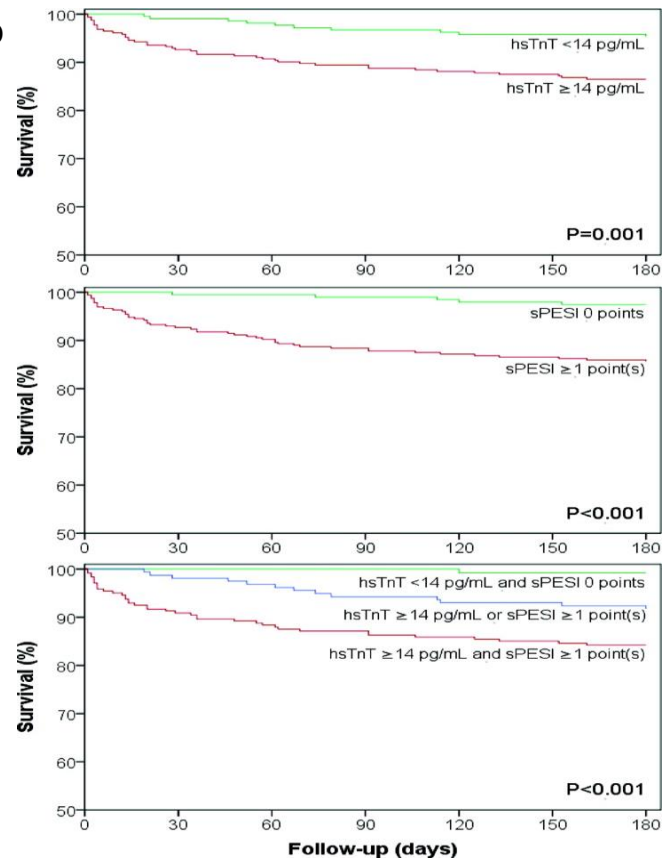
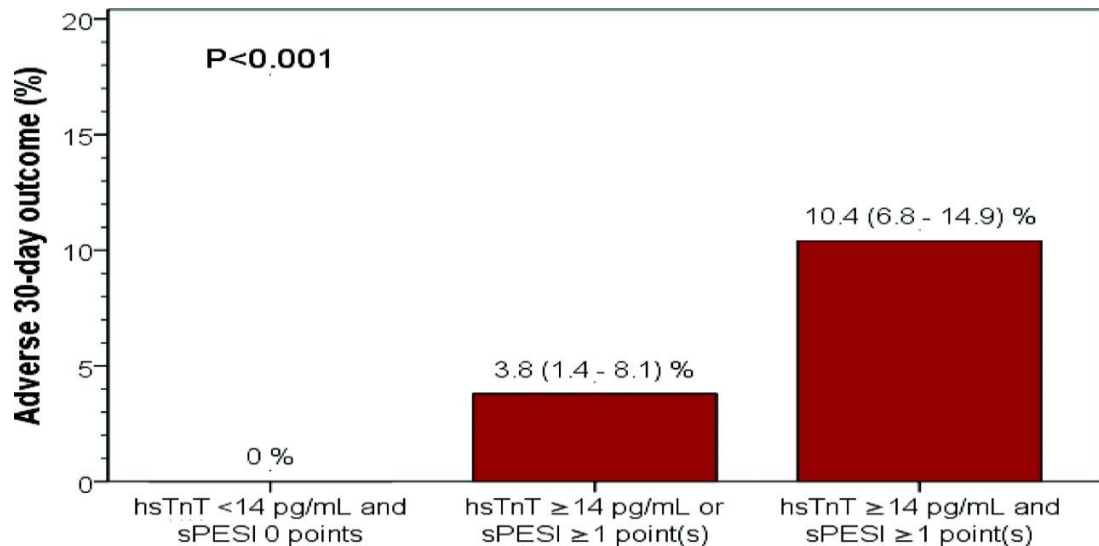
Pozitivita srdečních troponinů, zejména stanovených senzitivní metodou (hs-cTnT s cut-off 14 ng/L) identifikuje pacienty s **vyšším rizikem komplikací**.

Pozitivita hs-cTnT je **prokazována** u 64 % normotenzních pacientů, zatímco pozitivita troponinu T stanovených metodami nižší generace je přítomna u 50 % jedinců.

Při porovnání prognostické hodnoty vysoce senzitivní a konvenční metody stanovení troponinu T u normotenzních pacientů byla prokázána **superiorita hs-cTnT**. Pacienti s normální hodnotou hs-cTnT mají příznivou prognózu a hs-cTnT (na rozdíl od konvenčně stanoveného cTnT) diferencuje pacienty s nízkým a vyšším rizikem.

Vysoce senzitivní metody jsou v predikci prognózy pacientů s plicní embolií přesnější v porovnání s metodami předchozích generací.

Frequency of an adverse 30-day outcome according to baseline hsTnT levels and the sPESI.



Riziková stratifikace PE – kardiomarkery a echokardiografie

Natriuretické peptidy

Author	n	Biomarker and test used	Threshold	Positive (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	NPV (%)	PPV ^a (%)
Ten Wolde <i>et al.</i> ³	110	BNP ^b	21.7 pmol/L	33	86	73	99	18
Kucher <i>et al.</i> ⁴	73	NT-proBNP ^c	500 pg/mL	58	NA	NA	100	12
Kucher <i>et al.</i> ⁵	73	BNP ^d Triage	50 pg/mL	58	NA	NA	100	12
Pruszczyk <i>et al.</i> ⁶	79	NT-proBNP ^e	600 pg/mL	27	100	33	100	26
Binder <i>et al.</i> ⁷	124	NT-proBNP ^e	1000 pg/mL	54	100	49	100	10
Kostrubiec <i>et al.</i> ⁸	113	NT-proBNP ^e	NT-proBNP > 7500 pg/mL ^a	16	65	93	94	61

Markery poškození myokardu

Author	n	Biomarker and test used	Threshold	Positive (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	NPV (%)	PPV (%)
Troponins								
Giannitsis <i>et al.</i> ⁹	56	cTnT ^a	0.10 ng/mL	32	89	79	97	44
Konstantinides <i>et al.</i> ¹⁰	106	cTnI ^b	0.07 ng/mL	41	86	63	98	14
Konstantinides <i>et al.</i> ¹⁰	106	cTnT ^b	0.04 ng/mL	37	71	66	97	12
Janata <i>et al.</i> ¹¹	106	cTnT ^a	0.09 ng/mL	11	80	92	99	34
Pruszczyk <i>et al.</i> ¹¹	64	cTnT ^a	0.01 ng/mL	50	100	57	100	25
Douketis <i>et al.</i> ¹³	458	cTnI ^c	0.5 ng/mL	13.5	For all-cause 90-day mortality: odds ratio 3.5, 95% CI 1.0–11.9			100
Other markers of injury								
Pruszczyk <i>et al.</i> ¹⁴	46	Myoglobin ^a	58 ng/mL (women); 72 ng/mL (men)	46	100	64	100	33
Kaczynska <i>et al.</i> ¹⁵	77	H-FABP ^a	6 ng/mL	39	Hazard risk 1.03, 95% CI 1.01–1.05, P < 0.0001			96
Puls <i>et al.</i> ¹⁶	107	H-FABP ^d	6 ng/mL	27	100	83	100	37

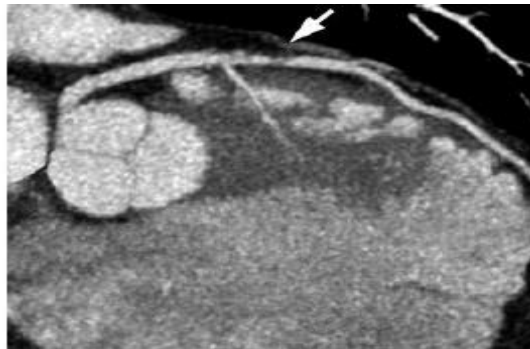
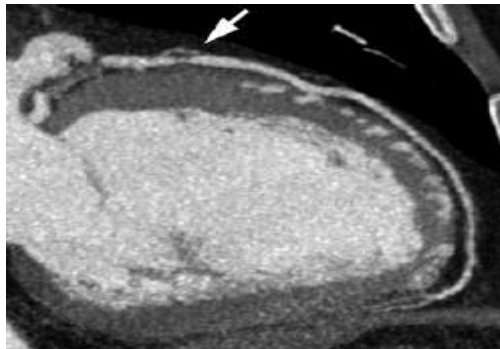
Natriuretické peptidy a troponiny

Author	n	Biomarker/ assay used	Threshold	Positive (%)	Endpoint	Sensitivity (%)	Specificity (%)	NPV (%)	PPV (%)
Kostrubiec <i>et al.</i> ¹⁷	100 with systolic blood pressure > 90 mmHg	NT-proBNP ^a , cTnT ^a	NT-proBNP < 600 pg/mL and cTnT < 0.07 μ/L	28	PE-related 40-day mortality	0 ^b	70	89	0
			NT-proBNP > 600 pg/mL and cTnT < 0.07 μ/L	54	PE-related 40-day mortality	25	44	87	4
			NT-proBNP > 600 pg/mL and cTnT > 0.07 μ/L	18	PE-related 40-day mortality	75	87	98	33

Troponiny a echokardiografie

Author	n	Troponin assay	Threshold	Echocardiography	Endpoint	Both tests positive (% of patients)	Parameter
Kucher <i>et al.</i> ¹⁸	91	cTnI ^a	> 0.06 ng/mL	At least moderate RVD	In-hospital mortality, catecholamines i.v., thrombolysis, CPR, intubation, embolectomy	26.3	Sensitivity 86% Specificity 91% NPV 96% PPV 75%
Binder <i>et al.</i> ⁷	124	cTnT ^b	≥ 0.04 ng/mL	RV > 30 mm Parasternal view	In-hospital mortality, catecholamines i.v., thrombolysis, CPR, intubation,	12.9	OR 10.00 (95% CI 2.1–46.8)
Scridon <i>et al.</i> ¹⁹	141	cTnI ^c	≥ 0.1 ng/mL	RV/LV > 0.9	All-cause 30-day mortality	32	OR 7.17 (95% CI 1.6–31.9)

Triple-Rule-Out CT Angiography for Evaluation of Acute Chest Pain and Possible Acute Coronary Syndrome¹



Závěry

Téměř 1/4 pacientů akutně vyšetřených na OUP má pozitivní troponin, ale většina je způsobena „neinfarktovými“ důvody

Příčiny těchto elevací jsou multifaktoriální a zahrnují ischemii myokardu, zátěž myokardu, trauma myokardu, zhoršenou clearance troponinu, aktivovanou myokardiální apoptozu a nejasné mechanismy

hs-cTn metody umožňují rychlé potvrzení a vyloučení NSTEMI

Interpretace je nutná vždy v klinickém kontextu včetně věku

Tzv. mírné nedynamické elevace hs-troponinu přinášejí negativní prognostickou informaci



DĚKUJEME ZA POZORNOST

FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC



KOMPLEXNÍ
KARDIOVASKULÁRNÍ CENTRUM
FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC