

# אבחנה של אוטם שריר הלב בעידן בדיקת הטרופונין הרגישה

ד"ר זאזא יעקבשוילי<sup>1</sup>, פרופ' דורון זגר<sup>2</sup>

<sup>1</sup>מנהל השירות לטיפול דחוף בחולי לב, יחידת טיפול נמרץ לב, המערך הקרדיולוגי, בי"ח בילינסון, מרכז רפואי רבין, אוניברסיטת תל-אביב  
<sup>2</sup>מנהל יחידת טיפול נמרץ/ביניים לב, מרכז רפואי סורוקה, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

## בדיקת הטרופונין שרגישותה גבוהה (high sensitivity troponin)

המתאים, לגביהם נקבעת אבחנה של אוטם שריר הלב; וקבוצה שלישית של חולים שערכי הטרופונין אצלם גבוהים אך מעט מהאחוזון ה-99. בקרב חולים אלה, שרבים מהם סובלים מתעוקת חזה כרונית, איספיקת הלב ומצבים רבים נוספים, ישנה חשיבות מכרעת לבדיקות חוזרות, שעשויות להדגים עלייה של ממש ברמת הטרופונין עם הזמן, עלייה שרק היא תוכיח שלפנינו אוטם שריר הלב. הערך אשר מעליו הבדיקה החוזרת הופכת למיותרת וכן שיעור העלייה בבדיקות עוקבות הנחשב משמעותי, משתנים על-פי התבחין שבו נעשה שימוש בכל מעבדה ומעבדה ועל-פי גיל החולה, ואין עדיין הסכמה בספרות באשר לערכים הנכונים ביותר לאבחנה של אוטם שריר הלב במצבים גבוליים אלה. עדיין לא ברור גם אם באבחנת אוטם שריר הלב יש להעדיף את השינוי המוחלט או את השינוי היחסי ברמת ה-cTn. בעבודות אשר השוו שינויים של 10%, 20%, ו-30% ברמת cTn לאחר הקבלה, נמצא שלעלייה של 30% נודעת רגישות גבוהה יותר [5].

בקרב 1,818 חולים שנבדקו בחדר המיון בחשד לאוטם שריר הלב, נמצא שלערך הראשון של hs-cTn שנמדד, הייתה רגישות של 90.7% וסגוליות של 90.2% לאבחון אוטם שריר הלב ודיוק הבדיקה לא היה תלוי בזמן שעבר מהופעת הכאב בחזה [6].

Reichlin ו'חב' [7] השוו לאחרונה בין השינויים המוחלטים והשינויים היחסיים ברמות hs-cTn שהתקבלו שעה ושעתיים לאחר הפניה לחדר מיון בקרב 1,197 חולים שפנו עקב כאב בחזה והיה חשד כי מדובר באוטם שריר הלב. החוקרים בדקו את רמת הטרופונין בעזרת 2 ערכות מסחריות שרגישותן גבוהה ונערכו גם בבדיקות סטנדרטיות לרמת הטרופונין בקבלה וכעבור 6-9 שעות. האבחנה של אוטם שריר הלב נקבעה על-ידי 2 קרדיולוגים שלא היו מודעים לערכים שהתקבלו בבדיקת הטרופונין שרגישותה גבוהה,

והתבססה על ההגדרה האוניברסלית הקיימת ועל בדיקת הטרופונין הסטנדרטית. אוטם שריר הלב אובחן ב-108 מהחולים (13%). החוקרים מצאו כי השינויים המוחלטים והיחסיים ברמת ה-cTn שעה ושעתיים לאחר הקבלה במיון היו גדולים יותר במידה מובהקת בקרב חולים שאובחנו כסובלים מאוטם שריר הלב לעומת שאר המטופלים. הממצא העיקרי של העבודה הוא שלשינוי המוחלט ברמת ה-cTn

טרופונין I ו-T (cTnI, cTnT) הם הסמנים הביוכימיים החשובים ביותר לאבחון נזק חד בשריר הלב והם משמשים בעיקר לאבחון אוטם חריף בשריר הלב, שהוא הסיבה העיקרית לנזק כזה. ההגדרה האוניברסלית של אוטם שריר הלב אומצה על-ידי כל האיגודים הקרדיולוגיים המובילים בעולם, וביניהם האיגוד הקרדיולוגי בישראל [1]. ההגדרה מתבססת על עלייה ו/או ירידה אופיינית של cTn בעת תרחיש קליני מתאים. עלייה משמעותית של טרופונין מוגדרת כערך הגבוה מהאחוזון ה-99 באוכלוסייה הבריאה, ובלבד שדיוק הבדיקה בנקודה זו יהיה מספק (ערך משתנה,  $\text{Coefficient of variation} < 10\%$ ). מומלץ לבדוק רמת cTn בדם בעת קבלת המטופל, ואם הבדיקה שלילית יש לחזור עליה כעבור 6-9 שעות על מנת להשיג רגישות מיטבית. עד כה הגישה לאבחון אוטם שריר הלב הייתה בינארית - מוגדר ערך סף לכל סוג של בדיקת טרופונין באוכלוסייה הבריאה וכל תוצאה מעל ערך זה נחשבת בלתי תקינה.

לאחרונה נכנסו לשימוש בתחני טרופונין שרגישותם גבוהה (high-sensitive hs-cTn) והם מאפשרים גילוי רמות נמוכות מאוד של cTn כמעט בכל נבדק בריא [2]. לפיכך, בניגוד לתבחני הטרופונין הקיימים שאין אפשרות לגלות בעזרתם טרופונין בדמם של נבדקים בריאים, הרי שבתבחנים החדשים, הרגישים יותר, ימצא ערך תקין באוכלוסייה הבריאה. יתרה מזו, בחולים הסובלים משורה ארוכה של מחלות חריפות שונות או מחלות לב כרוניות ניתן למצוא ערכים מוגברים מעט של טרופונין. כך למשל, באוכלוסיית החולים הסובלים מתעוקת חזה יציבה ותפקוד שמור של חדר שמאל נמצאו ערכי hs-cTn מעל סף הגילוי אצל 97.7% מהנבדקים וערכים מעל האחוזון ה-99 באוכלוסייה בריאה נמצאו אצל 11.1% מהנבדקים. ערכים נמוכים מהאחוזון ה-99 היו קשורים לתמותה קרדיווסקולארית ולא-יספיקת לב, אך לא לארועים של אוטם שריר הלב בעתיד [3]. מכאן שהרגישות המוגברת של התבחנים החדשים לגילוי אוטם שריר הלב מלווה בירידה של ממש בסגוליותם. הרגישות הגבוהה של התבחנים החדשים מאפשרת אבחנה של אוטמים קטנים יותר ואף אבחנה מוקדמת יותר שימוש בתבחני הטרופונין שרגישותם גבוהה מאפשר לשלול אוטם שריר הלב בתוך 2-3 שעות בלבד מעת פנייתו של המטופל לחדר מיון, לעומת 6-9 שעות בתבחנים הקיימים [4]. בעת השימוש בתבחני הטרופונין החדשים ניתן להבחין בין שלוש קבוצות עיקריות: חולים שהבדיקה שלהם נותרת תקינה (מתחת לאחוזון ה-99) 2-3 שעות לאחר קבלת החולה ואצלם הסבירות לאוטם שריר הלב נמוכה ביותר; חולים שנמצאו אצלם ערכים גבוהים בבירור, בהקשר הקליני

**"בדיקות טרופונין בעלות רגישות גבוהה מזהות מקרים רבים יותר של אוטם שריר הלב ומאפשרות אבחנה מוקדמת יותר מבדיקות הטרופונין הסטנדרטיות. סגוליותן של בדיקות אלה לאוטם שריר הלב נמוכה יותר, אך יש להן משמעות פרוגנוסטית רבה"**

מהם אובחנו כסובלים מאוטם שריר הלב. hs-cTnT חיובי בקבלה נמצא אצל 795 מהם (96%) בהשוואה ל-674 (82%) בלבד שנמצאו אצלם תוצאות חיוביות ל-cTnT באותה עת ( $P < 0.001$ ). כושר הדיוק של hs-cTnT היה גבוה יותר מזה של cTnT ( $AUC 0.949$ ) ( $P < 0.016$ ). היתרון של hs-cTnT על פני בדיקת הטרופונין הסטנדרטית היה בולט במיוחד בקרב חולים אשר נבדקו מוקדם (עד 4 שעות לאחר הופעת התסמינים). במודל רב משתני לחיזוי תמותה כעבור 6 חודשים נמצא כי בדיקת הטרופונין שרגישותה גבוהה היא מנבא בלתי תלוי לתמותה, בעוד שהבדיקה הסטנדרטית, cTnT, איבדה ממשמעותה הפרוגנוסטית.

### אבחון אוטם שריר הלב בקשישים בעזרת בדיקות hs-cTnT

הדיוק האבחנתי של בדיקות הטרופונין הרגישות בקרב קשישים טרם הובהר די צרכו. עלייה ברמת הטרופונין בגיל מתקדם נמצאה בקרב כ-22% מהקשישים האסימפטומטיים [9]. אבחון מוקדם ומדויק של אוטם שריר הלב בקרב קשישים הוא אתגר מיוחד, לאור ההופעה הקלינית הפחות טיפוסית בקבוצת חולים זו, השכיחות הגבוהה יחסית של תרשימי א.ק.ג. פתולוגיים והשכיחות הגבוהה של מצבים אחרים הגורמים לעלייה ברמות הטרופונין (איספיקת כליות ואיספיקת לב). יחד עם זאת, אבחון מדויק של קבוצת חולים זו הוא חשוב במיוחד לאור הסיכון הגבוה של הקשישים לסבול מסיבוכים איסכמיים ומסיבוכים הקשורים לטיפול התרופתי והפולשני.

Reiter וחב' [10] בחנו את היכולת של בדיקות הטרופונין שרגישותן גבוהה לאבחן מוקדם חולים מעל או מתחת לגיל 70 שפנו לחדר המיון עקב כאב חד בחזה. אבחנת האוטם בוצעה ללא תלות בבדיקות הטרופונין החדשות. בעבודה נבדקו 4 ערכות לבדיקת טרופונין (3 עם רגישות גבוהה – Roche hs-cTn, Siemens cTnI – ultra והבדיקה הסטנדרטית Roche cTnT Architect). מתוך 1,098 חולים (37%) היו בני יותר מ-70. אוטם שריר הלב אובחן אצל 24% מהחולים מעל גיל 70 ורק אצל 9% מאלו שגילם היה נמוך מ-70 ( $P < 0.001$ ). בחולים שאצלם נשללה בסופו של דבר אבחנת האוטם, הערך הראשון של cTnT בכל הבדיקות החדשות היה גבוה לעתים קרובות הרבה יותר בבדיקות מעל גיל 70 בהשוואה לצעירים יותר. עם זאת, לפי עקומות ROC, הדיוק של שלושת בדיקות הטרופונין הרגישות באבחון אוטם שריר הלב היה דומה מעל ומתחת לגיל 70 ( $AUC 0.94-0.95$ ) ועלה בכל מקרה על ערכה של הבדיקה הסטנדרטית cTnT –  $AUC 0.90$  ( $P < 0.001$ ). הדיוק של בדיקות הטרופונין החדשות היה גבוה גם בקרב חולים שהסתמנו מוקדם יחסית (עד 4 שעות מתחילת התסמינים). גם בעבודה זו חושבו ערכי cutoff מיטבי בדומה לאמור לעיל [7]. לבדיקת hs-cTnT הערך המיטבי של cutoff היה  $0.054 \mu\text{g/L}$  – כמעט פי 4 יותר מהאחוזון ה-99. לעומת זאת, ב-2 ערכות שבדקו hs-cTnI הייתה נקודת ה-cutoff קרובה לאחוזון ה-99 –  $0.032 \mu\text{g/L}$  (Roche cTnI Architect) ו- $0.045 \mu\text{g/L}$  – Siemens cTnI ultra. בקבוצת הצעירים ערך ה-cutoff היה קרוב לאחוזון ה-99 בכל הערכות שנבדקו. ממצאים אלה מדגישים את חשיבות ההיכרות עם הערכה הספציפית שבה נעשה שימוש בכל מרכז ואת חשיבות גיל הנבדק בפענוח ערכי טרופונין גבוליים. כל הבדיקות החדשות היו רגישות יותר לאבחון אוטם שריר הלב בקשישים לעומת צעירים יותר, אך בקרב מבוגרים, עלייה זו ברגישות לוותה בירידה משמעותית בסגוליות, שבלטה במיוחד בבדיקת



כעבור שעה יש ערך אבחנתי משמעותי מאוד באבחנה של אוטם שריר הלב בשני התבחינים שנבדקו –  $AUC 0.93$ ; 95% CI 0.90–0.96 ו- $AUC 0.94$ , 95% CI 0.91–0.97 ל-cTnT ultra, גם בבדיקות שנערכו לאחר שעתיים העלו ממצאים דומים. שינויים מוחלטים אלה היו בעלי יכולת טובה יותר לאבחן אוטם שריר הלב מאשר השינוי היחסי, וזאת בשני התבחינים ובשתי נקודות הזמן שנבדקו. לפי עקומת ROC (receiver-operated curve) נקודת ה-cutoff המיטבית לשינוי מוחלט ברמת הטרופונין כעבור שעתיים הייתה  $0.007 \mu\text{g/L}$  עבור hs-cTnT ו- $0.020 \mu\text{g/L}$  עבור cTnI ultra. שימוש בערכי cutoff אלו הוביל לערכים הבאים עבור hs-cTnT: רגישות 89%, סגוליות 93, ניבוי חיובי 64% וניבוי שלילי 98% ועבור cTnI ultra: רגישות 93%, סגוליות 91%, ניבוי חיובי 58% וניבוי שלילי 99%. היתרון של השינוי המוחלט ברמת ה-cTnT נשמר ללא קשר למין החולים, לגילם או לקיום איספיקת כליות או איספיקת לב.

החוקרים סבורים כי ערך ה-cutoff המיטבי לשינוי המוחלט ברמת הטרופונין בבדיקה שרגישותה גבוהה, שעתיים לאחר קבלת החולה, הוא כמחצית מהערך של האחוזון ה-99 של אותה בדיקה. כך למשל עלייה של  $0.007 \mu\text{g/L}$  ברמת ה-cTnT, שערך האחוזון ה-99 שלו הוא  $0.014 \mu\text{g/L}$ , מעידה על אוטם שריר הלב.

לבדיקת הטרופונין נודע ערך פרוגנוסטי נוסף, מעבר לערכה באבחנה של אוטם שריר הלב. Weber וחב' [8] השוו את הערך האבחנתי והפרוגנוסטי של תבחין טרופונין T סטנדרטי לתבחין hs-cTnT בקרב קבוצה של חולים בארועים כליליים חדים ובקרב קבוצה אחרת של חולים הסובלים מכאב בחזה. כל החולים עברו בדיקות עוקבות בשתי השיטות ונתרו במעקב קליני במשך 6 חודשים. בקבוצת החולים הסובלים מאירוע כלילי חד נכללו 1,023 חולים, 826 (81%)

שבדיקות הטרופונין הסטנדרטיות שלהם היו חיוביות, טיפול תרופתי אגרסיבי ורהיזוסקולאריזציה מוקדמת הם בעלי ערך רב. ישנם מסקנות אלה בקרב חולים הסובלים מאוטמים קטנים עוד יותר אינו מובן מאליו.

## סיכום

בדיקות הטרופונין שרגישותן גבוהה נכנסות במהירות לשגררה הקלינית. בדיקות אלה מזהות מקרים רבים יותר של אוטם שריר הלב ומאפשרות אבחנה מוקדמת יותר מבדיקות הטרופונין הסטנדרטיות. סגוליותן של בדיקות אלה לאוטם שריר הלב נמוכה יותר, בעיקר בקשישים, אך יש להן משמעות פרוגנוסטית רבה. אחד היתרונות הגדולים של התבחינים החדשים הוא הערך המנבא השלילי הגבוה מאוד שלהם, המאפשר שלילה של אוטם שריר הלב בסבירות גבוהה ביותר כבר 2-3 שעות לאחר קבלת החולה. שימוש מושכל ב-hs-cTn מחייב היכרות עם הערכה שבה נעשה שימוש וכן שילוב נכון של כלל הממצאים הקליניים, האלקטרוקרדיוגרפיים והמעבדתיים של החולה. השימוש בבדיקות אלה ישפיע ככל הנראה באופן מהותי על ההגדרה המעודכנת של אוטם שריר הלב.

## ביבליוגרפיה

- Hod H, Halon D, Hammerman H, et al. The new universal definition of myocardial infarction. Harefuah. 2009;148: 60-64
- Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, Swaanenburg J, Wodzig W, van Dieijen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. Clin Chem. 2009;55:101-108.
- Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;361:2538-47.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. N Engl J Med. 2009;161:858-67
- Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. Clin Chem. 2009;55: 930 - 937.
- Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2009;363:868-77.
- Reichlin T, Irfan A, Twerenbold Ret al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation. 2011;124:136 -145.
- Weber M, Bazzino O, Estrada J, Net al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. Am Heart J. 2011;162:81-8.
- Apple FS. Edging closer to early optimal patient management with high sensitivity cardiac troponin assay. Circulation. 2011;124:127-129.
- Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. Eur Heart J. 2011;32:1379-1389.
- Mills NL, Churchhouse AMD, Lee KK, et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. JAMA. 2011;305:1210-16.

hs-cTnT – 49% במבוגרים לעומת 86% בחולים צעירים,  $P < 0.001$ . דיוק הבדיקה (ערך AUC) של כל התבחינים החדשים השתפר בעזרת בדיקות עוקבות אחרי שעה ושעתיים.

מבחינת פרוגנוסטית, רמת טרופונין בבדיקות hs-cTnT Ultra<sup>1</sup> מעל האחוזון ה-99, אצל חולים שנשללה לגביהם האבחנה של אוטם שריר הלב, ניבאה תמותה מוגברת, אך לא אוטם שריר הלב, במהלך המעקב. מתברר אם כך, שבקרב חולים הפונים לחדר המיון בשל כאב בחזה, ובעיקר בקרב קשישים, שכיח למצוא ערכים מוגברים של טרופונין בבדיקות שרגישותן גבוהה גם בקרב חולים שנשללת לבסוף האבחנה של אוטם שריר הלב לגביהם, ושיעור המקרים הללו נע בין 13% ל-51%. המשמעות העיקרית של תצפית זו היא שבקרב נבדקים שנמצאים אצלם ערכי טרופונין מוגברים במידה קלה יש חשיבות רבה הן לבדיקות חוזרות והן לתשומת לב רבה לתמונה הקלינית ולא.ק.ג. על מנת לבסס את האבחנה של אוטם שריר הלב. עם זאת, חשוב לחזור ולהדגיש כי השימוש בבדיקות טרופונין שרגישותן גבוהה מעלה את הדיוק באבחנה של אוטם שריר הלב ומאפשר אבחנה מוקדמת יותר ברוב המכריע של המקרים.

## כיצד משפיעה בדיקת הטרופונין שרגישותה גבוהה על התוצאה הקלינית?

Mills וחב' [11] בחנו כיצד השפיעה הכנסת בדיקה הטרופונין החדשה על התוצאות הקליניות של חולים שפנו לחדר המיון עקב כאב בחזה. החוקרים בדקו תחילה את הטרופונין באמצעות הבדיקה הרגילה מבלי לדווח על ממצאיהם לרופאים המטפלים. מאוחר יותר הוכנסה הבדיקה החדשה לשימוש קליני והחוקרים השוּוּ בין שתי התקופות. התברר כי השימוש בבדיקת הטרופונין הרגילה העלה את שיעור גילוי האוטם שריר הלב ב-29%.

החוקרים מצאו כי חולים שלקו באוטם שריר הלב בתקופת המחקר הראשונה, כפי שהתברר מבדיקת הטרופונין הרגילה, אך ערכי הטרופונין שלהם בבדיקה הסטנדרטית לא היו מוגברים ולכן הם לא אובחנו כחולי אוטם שריר הלב על-ידי הרופא המטפל, סבלו משיעורי תמותה גבוהים יותר ומשכיחות רבה יותר של אוטם שריר הלב חוזר בהשוואה לחולים שאובחנו אצלם אוטם שריר הלב על-ידי הרופאים המטפלים. זאת עקב שימוש מופחת בטיפולים אנטי-תרומבוטיים משולבים, באשפוז ביחידות לטיפול נמרץ, ביעוצים קרדיולוגיים ובריהיזוסקולאריזציה. תופעה זו נעלמה בחלקו השני של המחקר. מכאן שהשימוש בבדיקות הטרופונין החדשות עשוי לשפר את התחזית לגבי חולים שהאוטם שלהם ניתן לאבחון רק על פי הבדיקות החדשות.

## שאלות שאינן פתורות

מחקר רב דרוש עדיין על מנת ללמוד על מקומן הנכון של בדיקות ערכי הטרופונין החדשות בתהליך האבחון של אוטם שריר הלב והטיפול בו. הערכים שבהם ניתן לאבחן אוטם שריר הלב, בין אם על סמך ערך בודד ובין אם על סמך שינוי עם הזמן, אינם מוסכמים עדיין ודורשים הגדרה שונה לכל ערכה שבה נעשה שימוש. האבחנה בין מצבים אחרים הכרוכים ברמות טרופונין מוגברות לבין אוטם שריר הלב, בעיקר בקשישים, מהווה אתגר אבחנתי. המשמעות הטיפולית של מציאת אוטמים קטנים מאוד בעזרת בדיקות הטרופונין החדשות דורשת אף היא מחקר נוסף. מחקרים קודמים הראו כי בקרב חולים