

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

# **DISERTAČNÍ PRÁCE**

Doktorský studijní program  
**Vnitřní nemoci**

## **Rozhodovací protokoly u seniorů s bolestmi na hrudi**

### **Decision aid rules in elderly patients with chest pain**

**MUDr. Juraj Hrečko**

Školitel: prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.

Hradec Králové, 2023

## **Prohlášení autora**

---

### **Prohlášení:**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy, Praha.

**Hradec Králové, 2023**

**Juraj Hrečko**

## Poděkování

Na prvním místě bych chtěl poděkovat svému školiteli, panu prof. MUDr. Radku Pudilovi, Ph.D., za veškerou pomoc a vedení během celého postgraduálního studia, za ochotu a cenné připomínky při tvorbě publikací a této disertační práce.

Rád bych vyjádřil velké poděkování paní RNDr. Evě Čermákové z Ústavu lékařské biofyziky Lékařské fakulty v Hradci Králové za pomoc se statistickou analýzou a interpretací dat.

Dále bych chtěl poděkovat kolegům a celému kolektivu I. interní kardiologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové za příjemné a inspirující pracovní prostředí. Obzvláště velké díky patří panu MUDr. Jiřímu Dokoupilovi za pomoc při sběru dat, jazykovou revizi a cenné připomínky při tvorbě publikací.

V neposlední řadě děkuji celé mojí rodině a manželce Veronice.

# Obsah

<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....</b>	<b>6</b>
<b>SOUHRN .....</b>	<b>7</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>9</b>
<b>1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY .....</b>	<b>11</b>
<b>1.1. BOLESTI NA HRUDI .....</b>	<b>11</b>
1.1.1. DEFINICE.....	11
1.1.2. FYZIOLOGIE A PATOFYZIOLOGIE BOLESTI.....	11
1.1.3. EPIDEMIOLOGIE BOLESTI NA HRUDI.....	13
1.1.4. PŘÍČINY A KLASIFIKACE BOLESTI NA HRUDI.....	15
1.1.5. ŽIVOT OHROŽUJÍCÍ PŘÍČINY BOLESTÍ NA HRUDI.....	19
<b>1.2. DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA BOLESTÍ NA HRUDI .....</b>	<b>27</b>
1.2.1. ANAMNÉZA .....	27
1.2.2. FYZIKÁLNÍ VYŠETŘENÍ .....	29
1.2.3. ELEKTROKARDIOGRAFIE .....	30
1.2.4. LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ .....	33
1.2.5. ZOBRAZOVACÍ METODY .....	38
1.2.5.1. ECHOKARDIOGRAFIE.....	38
1.2.5.2. RTG A VÝPOČETNÍ TOMOGRAFIE.....	39
1.2.6. INVAZIVNÍ KORONÁRNÍ ANGIOGRAFIE .....	40
1.2.7. ZÁTĚŽOVÉ TESTY .....	41
<b>1.3. SPECIFIKA BOLESTÍ NA HRUDI U PACIENTŮ VE VYŠŠÍM VĚKU.....</b>	<b>42</b>
<b>1.4. ROZHODOVACÍ PROTOKOLY PRO DIAGNOSTIKU AKUTNÍHO KORONÁRNÍHO SYNDROMU.....</b>	<b>44</b>
1.4.1. TIMI SKÓRE.....	46
1.4.2. GRACE SKÓRE .....	48
1.4.3. ASPECT .....	51
1.4.4. ADAPT .....	51
1.4.5. EDACS.....	52
1.4.6. NORTH AMERICAN CHEST PAIN RULE (NACPR) .....	53
1.4.7. THE NO OBJECTIVE TESTING RULE .....	54
1.4.8. VANCOUVER CHEST PAIN RULE.....	55
1.4.9. HEART SKÓRE .....	56
1.4.10. T-MACS SKÓRE .....	58
<b>2. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE .....</b>	<b>60</b>
<b>3. METODY A SOUBOR NEMOCNÝCH .....</b>	<b>61</b>
3.1. DESIGN STUDIE .....	61
3.2. SBĚR DAT.....	61
3.3. ROZHODOVACÍ PROTOKOLY POUŽITÉ VE STUDII.....	62
3.4. CÍLOVÉ UKAZATELE .....	63
3.5. STATISTICKÁ ANALÝZA .....	63
<b>4. VÝSLEDKY .....</b>	<b>64</b>
4.1. ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA SOUBORU .....	64
4.2. PRIMÁRNÍ CÍLOVÉ UKAZATELE .....	65
4.3. PŘÍČINY BOLESTÍ NA HRUDI .....	66
4.4. RIZIKOVÝ PROFIL PACIENTŮ PODLE PŘÍTOMNOSTI AKUTNÍHO INFARKTU MYOKARDU .....	68
4.5. PREDIKTORY VÝSKYTU VELKÝCH KARDIÁLNÍCH PŘÍHOD .....	70
4.6. RIZIKOVÁ STRATIFIKACE SOUBORU S POUŽITÍM ROZHODOVACÍCH PRAVIDEL .....	71

4.7. SROVNÁNÍ DIAGNOSTICKÉ PŘESNOSTI ROZHODOVACÍCH PRAVIDEL .....	75
4.8. POROVNÁNÍ RIZIKOVÉHO PROFILU A PREDIKTORŮ KARDIÁLNÍCH PŘÍHOD U PACIENTŮ VE STŘEDNÍM RIZIKU .....	80
<b>5. DISKUSE.....</b>	<b>82</b>
5.1. DISKUSE NAD RIZIKOVÝMI FAKTORY A PREDIKTORY KARDIÁLNÍCH PŘÍHOD .....	82
5.2. POROVNÁNÍ NAŠICH VÝSLEDKŮ A DEMOGRAFIE S VÝSLEDKY PŮVODNÍCH VALIDAČNÍCH STUDIÍ ROZHODOVACÍCH PRAVIDEL ..	86
5.3. DISKUSE K VLIVU VĚKU NA CELKOVÉ KARDIÁLNÍ RIZIKO .....	88
5.4. DISKUSE NAD VÝSLEDKY ROZHODOVACÍCH MODELŮ VE STUDII .....	89
5.5. DISKUSE NAD VÝSLEDKY PACIENTŮ VE STŘEDNÍM RIZIKU KARDIÁLNÍCH PŘÍHOD .....	90
5.6. SROVNÁNÍ VÝSLEDKŮ S PRACEMI, KTERÉ POROVNÁVALY VÍCE RIZIKOVÝCH MODELŮ .....	91
5.7. DISKUSE NAD PRACOVNÍMI HYPOTÉZAMI .....	92
5.8. LIMITACE PRÁCE .....	93
<b>6. ZÁVĚRY.....</b>	<b>94</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....</b>	<b>96</b>

## Seznam použitých zkratk

AIM - akutní infarkt myokardu

AKS - akutní koronární syndrom

AMI - z angličtiny acute myocardial infarction, akutní infarkt myokardu

AP - angina pectoris

APE - akutní plicní embolie

ASA - kyselina acetylosalicylová

AVNRT - atrioventrikulární nodální reentry tachykardie

AVRT - atrioventrikulární reentry tachykardie

CCS - Canadian Cardiovascular Society

CT - z angličtiny computer tomography, výpočetní tomografie

DM - diabetes mellitus

eGFR - z angl. estimated glomerular filtration rate, odhadovaná glomerulární filtrace

EKG - elektrokardiogram

FN HK - Fakultní nemocnice Hradec Králové

hs-TnT - vysoce senzitivní troponin T

ICHS - ischemická choroba srdeční

IVUS - z angl. Intravascular ultrasound, intravaskulární ultrazvuk

LBBB - z angl. Left Bundle Branch Block, blokáda levého Tawarova raménka

LGE - z angl. Late gadolinium enhancement, pozdní sycení gadolínem

MINOCA - infarkt myokardu s neobstruktivní koronární aterosklerózou

NAP - nestabilní angina pectoris

NSTE-AKS - akutní koronární syndrom bez perzistujících elevací ST úseků

NSTEMI - akutní infarkt myokardu bez perzistujících elevací ST úseků

NTG - nitroglycerin

OCT - z angl. Optical coherence tomography, optická koherence tomografie

RBBB - z angl. Right Bundle Branch Block, blokáda pravého Tawarova raménka

SCAD - spontánní koronární disekce

STE-AKS - akutní koronární syndrom s perzistujícími elevacemi ST úseků

STEMI - akutní infarkt myokardu s perzistujícími elevacemi ST úseků

TnT - troponin T

UA - z angličtiny unstable angina, nestabilní angina pectoris

## Souhrn

Akutní bolest na hrudi je častým důvodem pro vyšetření ve zdravotnickém zařízení. Diferenciální diagnostika je poměrně široká. Stanovit definitivní diagnózu při jednom vyšetření často není možné. Cílem vyšetření na urgentním příjmu by mělo být rychlé vyloučení život ohrožujících stavů jako akutní koronární syndrom, plicní embolie nebo disekce aorty. Typické stenokardie ve spojení s elevacemi ST úseků na elektrokardiogramu jsou jasnou indikací k urgentnímu provedení koronární angiografie a následné hospitalizaci. Pacienty s bolestí na hrudi při absenci ST elevací je potřeba stratifikovat podle míry rizika. Pacienti ve vysokém věku mají často atypické symptomy, nespecifické změny na elektrokardiogramu a zvýšené hladiny srdečních biomarkerů z rozličných kardiálních i nekardiálních příčin, což diagnostický proces komplikuje. Velké randomizované studie potvrdily, že strukturované rozhodovací protokoly jsou velice přesné a dokážou urychlit diagnostický proces. Použití těchto protokolů na urgentním příjmu v nemocnicích v České republice ale podle našich znalostí není běžné. Kvůli chybějícímu zastoupení seniorů v klinických studiích nemáme dostatečná data o použití rozhodovacích protokolů v této věkové kategorii.

Cílem této práce je: 1) popsat klinické charakteristiky a výskyt kardiálních příhod u seniorů vyšetřených na urgentním příjmu pro akutní bolest na hrudi, 2) identifikovat rizikové faktory pro vznik kardiálních příhod a 3) porovnat efektivitu a bezpečnost vybraných rozhodovacích protokolů pro rychlou diagnostiku akutního infarktu myokardu v populaci starších pacientů.

Provedli jsme analýzu pacientů starších 70 let, kteří byli vyšetřeni během jednoho roku na oddělení urgentní medicíny Fakultní nemocnice Hradec Králové pro akutní bolesti na hrudi. Ze studie byli vyřazeni pacienti s obrazem elevací ST úseků na elektrokardiogramu. Hodnotili jsme výskyt kardiálních příhod (akutní infarkt myokardu, revaskularizace myokardu a smrt z jakýchkoliv příčin) během jednoho měsíce od vyšetření.

Celkem jsme do analýzy zařadili 250 pacientů s věkovým mediánem 78 let s mnohočetnými komorbiditami (42 % ischemická choroba srdeční, 58 % dyslipidémie, 83 % hypertenze, 29 % diabetes mellitus). Při vyšetření na urgentním příjmu 61 % pacientů nemělo typické stenokardie, 2/3 souboru neměly nové ischemické změny na EKG a průměrná hodnota troponinu (hs-TnT) byla jenom mírně zvýšená (16 ng/l). Během 30 dní od vstupního vyšetření 19 % pacientů prodělalo akutní infarkt myokardu (AIM), 11 % podstoupilo revaskularizaci myokardu a 4 pacienti (1,6 %) zemřeli. Multivariantní analýzou jsme identifikovali tyto nejvýznamnější rizikové faktory pro vznik kardiálních příhod: nevolnost nebo zvracení při



bolesti, typický charakter bolesti a ústup bolesti po nitrátech. Naopak palpační charakter bolesti, vazba na dýchání a absence nových ischemických repolarizačních změn na elektrokardiogramu se jeví jako protektivní faktory.

V druhé části práce jsme porovnali efektivitu a bezpečnost 6 vybraných rozhodovacích protokolů: T-MACS, HEART, EDACS, TIMI, GRACE a ADAPT, a rovněž naši vlastní hypotetickou strategii rozhodování založenou pouze na jediném parametru - koncentraci srdečního troponinu. Nejlepší výsledky pro vyloučení a potvrzení AIM v populaci seniorů měl protokol T-MACS. Pro potvrzení infarktu myokardu lze dobře použít i TIMI skóre, naopak nejnižší specifitu měl ADAPT protokol. Pro vyloučení infarktu jsou velmi bezpečné i modely HEART a EDACS, naopak nehodí se modely GRACE, ADAPT a strategie rozhodování pouze na základě hladiny troponinu (solo TnT strategie), které nesplnily předdefinovaná kritéria bezpečnosti a účinnosti.

Výsledky této práce potvrzují, že pacienti s akutní bolestí na hrudi ve vysokém věku mají často atypické symptomy, normální nebo jen nespecifické změny na elektrokardiogramu a vysoké zastoupení komorbidit. Tito pacienti mají rovněž zvýšené kardiovaskulární riziko a vysoký výskyt kardiálních příhod, i když i v této věkové kategorii dominují nekardiální příčiny bolesti na hrudi. Naše práce ukazuje, že použití vybraných rozhodovacích protokolů u seniorů s bolestmi na hrudi na urgentním příjmu je bezpečné a efektivní.

## Summary

Acute chest pain is a common reason for examination in a medical facility. The differential diagnosis is quite broad. It is often not possible to establish a definitive diagnosis in a single examination. The aim of the examination at the emergency department should be to quickly rule out life-threatening conditions such as acute coronary syndrome, pulmonary embolism, or aortic dissection. Typical angina pectoris with ST-segment elevations on the electrocardiogram is a clear indication for urgent coronary angiography and hospital admission. Patients with chest pain and without ST segment elevations need to be stratified according to the level of risk. Elderly patients often have atypical symptoms, nonspecific changes on the electrocardiogram, and elevated levels of cardiac biomarkers from various cardiac and noncardiac causes, which complicates the diagnostic process. Large randomized trials have confirmed that structured decision aid rules are very accurate and can accelerate the diagnostic process. However, the use of these decision aids at emergency departments in the Czech Republic is not common. Due to the lack of representation of the elderly in clinical trials we do not have sufficient data for the use of decision aids in this age category.

The aim of this work is: 1) to describe the clinical characteristics and occurrence of cardiac events in seniors examined at the emergency department for acute chest pain, 2) to identify risk factors for major cardiac events and 3) to compare the effectiveness and safety of selected decision aid rules for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction in the population of elderly.

We performed an analysis of patients older than 70 years who were examined within one year at the Department of Emergency Medicine of the University Hospital Hradec Králové for acute chest pain. Patients with ST segment elevations on the electrocardiogram were excluded from the study. We assessed the occurrence of major cardiac events (acute myocardial infarction, myocardial revascularization, and death from any cause) within one month after the examination.

We included 250 patients with a median age of 78 years with multiple comorbidities (42 % ischemic heart disease, 58 % dyslipidaemia, 83 % hypertension, 29 % diabetes mellitus). At the emergency department, 61 % of the patients had atypical chest pain, 2/3 of patients had no new ischemic changes on the ECG and the average troponin value (hs-TnT) was only slightly elevated (16 ng/l). Within 30 days after the initial examination, 19 % of patients had an acute myocardial infarction (AMI), 11 % underwent myocardial revascularization, and 4 patients (1.6 %) died. By using multivariate analysis, we identified the following most

significant risk factors for major cardiac events: typical anginal chest pain, vomiting and relief of pain after nitrates. On the contrary, pain produced by palpation, pain worsened by respiration and absence of new ischemic changes on ECG were found to be protective factors.

In the second part of the thesis, we compared the effectiveness of 6 selected decision-making protocols: T-MACS, HEART, EDACS, TIMI, GRACE and ADAPT, as well as our own hypothetical strategy of decision-making based on only one parameter – level of troponin. The T-MACS protocol had the best results for rule-out and rule-in AMI in the elderly population. The TIMI score can also be used to confirm a myocardial infarction. On the contrary, the ADAPT protocol had the lowest specificity in rule-in diagnostics of AMI. HEART and EDACS models are also very safe to rule out myocardial infarction, on the other hand, GRACE score, ADAPT model and the strategy of decision-making based only on the troponin level (solo TnT strategy) are not suitable, as they did not meet the predefined safety and efficacy criteria.

The results of this work confirm that patients with acute chest pain in old age often have atypical symptoms, normal or only non-specific changes on the electrocardiogram and a high prevalence of comorbidities. These patients also have an increased cardiovascular risk and a high incidence of cardiac events, even though non-cardiac causes of chest pain predominate in this age group as well. Our work shows that the use of decision protocols in the elderly with chest pain in the emergency department is safe and effective.

# 1. Úvod do problematiky

## 1.1. Bolesti na hrudi

### 1.1.1. Definice

Bolest je subjektivní symptom, který lze těžce objektivizovat a přesně definovat. Poslední definice Mezinárodní společnosti pro studium bolesti z roku 2020 (1) říká, že: „Bolest je nepříjemná smyslová a emocionální zkušenost spojená se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně nebo podobná té, která je se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně spojena.“ Bolest je fyziologický ochranný mechanismus.

Bolest na hrudi je možné definovat jako bolestivý vjem, který vzniká nebo se propaguje do přední části trupu mezi krkem a bránicí (2). Bolest na hrudi je často nemocným popisována jako pocit bodání, pálení, tlačení, sevření či pocit tíhy na hrudníku. Někdy ji nemocný nedokáže blíže popsat, jindy zase nevnímá přímo bolest ale nepříjemný či zvláštní pocit. Pak je lepší mluvit o hrudním diskomfortu. S tímto všeobecnějším termínem se setkáváme hlavně v anglosaské literatuře.

### 1.1.2. Fyziologie a patofyziologie bolesti

Bolest je smyslová senzace pocíťovaná při dráždění receptorů bolesti – nociceptorů. Nociceptory jsou volná nervová zakončení, která se nacházejí v kůži, v podkoží a ve vnitřních orgánech. Podráždit receptory bolesti mohou adekvátní mechanické, termické nebo chemické podněty. Příkladem chemického dráždění jsou vodíkové, draslíkové nebo kalciové ionty, proteolytické enzymy a zánětlivé mediátory, které se uvolňují při ischemii myokardu.

Základní patofyziologické dělení bolesti je na bolest somatickou a bolest viscerální. Somatická bolest vzniká drážděním nociceptorů v kůži, podkoží, svalech, periostu či nástěnné pleuře. Nervové impulzy jsou vedeny aferentními vlákny pseudounipolárních neuronů, jejichž těla se nacházejí ve spinálních gangliích (viz obrázek 1). Dále impulzy bolesti pokračují synaptickým přenosem na druhý neuron dráhy bolesti v zadních rožích míchy (pro oblast hrudníku v oblasti hrudní míchy). Odtud se informace dostávají ascendentními dráhami míchy do mozkového kmene a dále až do sensorických a asociačních center mozkové kůry, kde dochází k uvědomění si bolesti (3). Jeden míšný segment přijímá aferentní signály z definované části těla, kterou označujeme dermatom. Somatická bolest bývá přesně lokalizovaná do konkrétního dermatomu (4). U somatické bolesti ještě rozlišujeme povrchovou a hlubokou

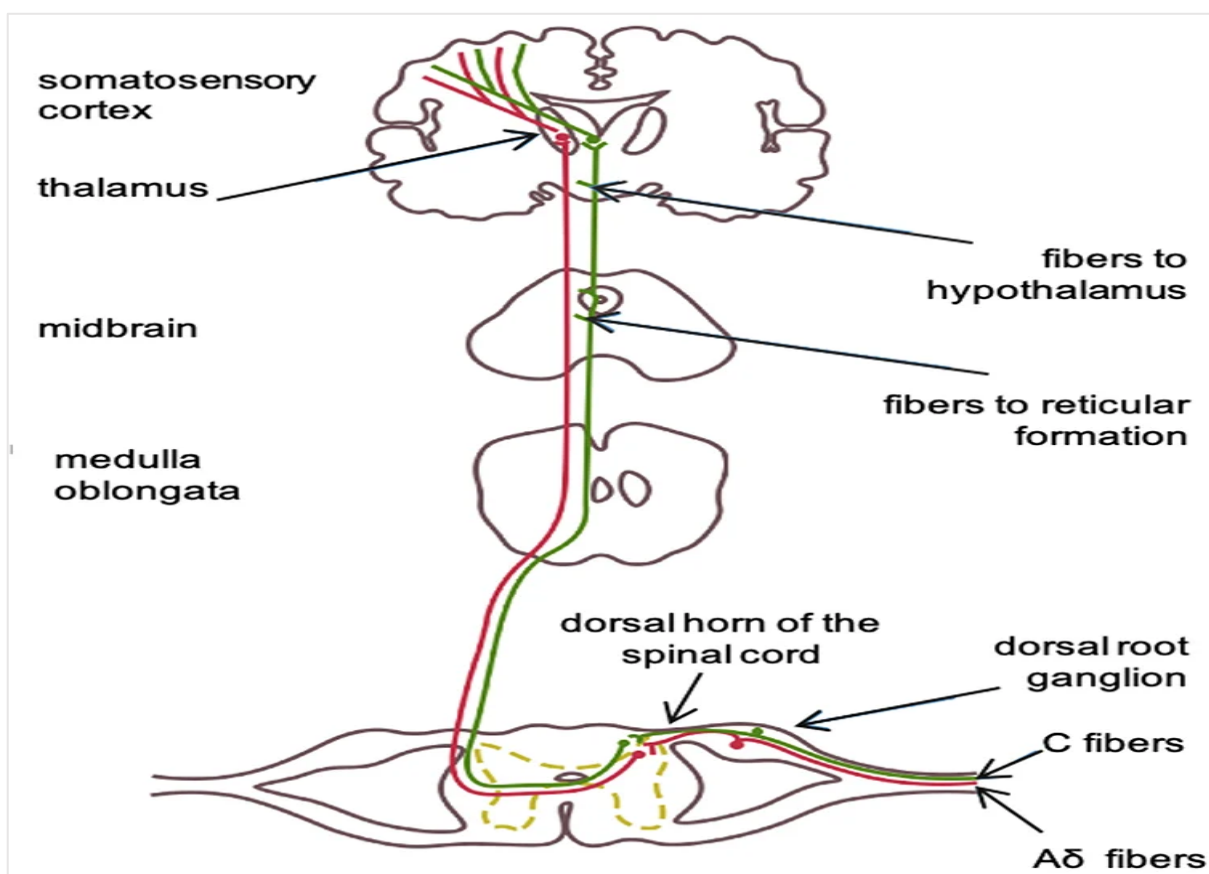
somatickou bolest. Povrchová somatická bolest pochází z kůže, je přesně lokalizovaná a cítíme ji jako ostrou nebo píchavou bolest. Tento typ bolesti se přenáší rychle vedoucími myelinizovanými A-delta vlákny, proto má bolest velmi rychlý nástup ale i krátké trvání. Hluboká somatická bolest vzniká drážděním receptorů v podkoží, ve svalech, kloubech či pouzdrech vnitřních orgánů. Impulzy vedou pomalu vedoucí nemyelinizovaná C vlákna, proto se bolest objevuje s odstupem, ale trvá déle než povrchová bolest. Hluboká bolest je více difuznější, palčivá a úporná (3). Příkladem hluboké somatické bolesti na hrudi je pleuritická bolest při zánětu pohrudnice.

Viscerální bolest vychází z vnitřních orgánů. Impulzy z visceroreceptorů jsou přenášeny aferentními vlákny autonomního nervového systému do center v míše a mozkovém kmeni (3). Pacienti tento typ bolesti vnímají jako tupou, pálivou nebo tlakovou. Rozsah bolesti je difuzní a bolest není přesně ohraničená. Příkladem viscerální bolesti je bolest při ischemii myokardu. Pro viscerální bolest je typická vegetativní reakce a hyperestézie. Bolest vyvolaná ischemií myokardu může být spojená s nevolností a zvracením v důsledku současné aktivace efektorových vláken parasimpatikového nervového systému, nebo s pocením a tachykardií při aktivaci sympatiku. V důsledku křížení somatických a viscerálních aferentních nervových vláken v míše, může být viscerální bolest pocíťovaná v jiných částech těla, než by odpovídalo anatomické lokalizaci. Tomuto fenoménu říkáme přenesená bolest a lze jím vysvětlit propagaci bolesti z hrudníku do krku, končetin nebo břicha při akutním infarktu myokardu.

Výše popsaný mechanismus vzniku a vedení bolestivých impulzů je značně zjednodušený, protože do drah bolesti je zapojeno velké množství interneuronů. Interneuron funguje jako odbočka a spojka, která posílá informace do jiných neuronů ve stejných segmentech míchy, descendními dráhami do nižších segmentů míchy a ascendentními dráhami do vyšších segmentů míchy a do center v mozkovém kmeni a mozkové kůře. Kromě toho se informace z interneuronů dostává k somatomotorickým efektorovým vláknům se zakončením na kosterní svaly (podklad obranných míšních reflexů) a na visceromotorická efektorová vlákna autonomního nervového systému (podmiňují vegetativní reakce na bolest).

Nocicepce je uniformní proces, který zahrnuje vznik a přenos signálu o bolesti a je společný pro všechny lidi. Začíná podrážděním receptorů bolesti a pokračuje přenosem této informace do centrálního nervového systému. Podstatou tohoto neurohumorálního děje jsou elektrické impulzy, signální molekuly, synaptická spojení a jejich vzájemná interakce. Na rozdíl od univerzálního procesu nocicepce je vnímání bolesti (senzace) a uvědomění si bolesti (percepce) pro každého člověka individuálním dějem. Konečný vjem bolesti je subjektivní, protože již nezávisí na charakteru původního podnětu, ale pouze na jeho individuálním

zpracování v korových centrech. Projekční neurony v primárních sensorických korových oblastech přijímají informace z periferních receptorů bolesti a zabezpečují senzaci – vnímání bolestivých podnětů v místě jejich působení. Asociační korové oblasti jsou zodpovědné za percepci – identifikaci a interpretaci bolestivých impulzů, tedy za rozpoznání a uvědomění si pocíťovaných podnětů. V polymodálních asociačních centrech se informace o bolesti porovnávají s předešlými historickými podněty a integrují se zde informace z různých smyslů do komplexního vnímání. Součástí tohoto složitého procesu v mozkové kůře je i emocionální zpracování bolesti. Sensorické vstupy získávají emocionální podbarvení ve strukturách limbického systému, které pak ovlivňují i výstupní odpověď, tedy chování člověka (3).



**Obrázek 1 Schéma neuronální dráhy bolesti.** Impulzy z periferních receptorů bolesti jsou vedeny aferentními dráhami přes spinální ganglia do zadních rohů míchy a dále ascendentními dráhami do mozkového kmene a mozkové kůry. A-delta jsou rychle vedoucí vlákna, C vlákna vedou podněty pomalu. Převzato z (5).

### 1.1.3. Epidemiologie bolesti na hrudi

Náhle vzniklá bolest na hrudi je častým důvodem pro návštěvu lékaře. Počet jedinců vyšetřených pro tento symptom v rozvinutých zemích neustále narůstá (6). Zásahu na tom

jistě má i zlepšené povědomí společnosti o příznacích a časné léčbě akutního infarktu myokardu (AIM). Jen malé množství pacientů, kteří se prezentují s náhlou bolestí na hrudi má akutní infarkt myokardu (7, 8). Více než polovina pacientů má nekardiální bolesti na hrudi. V kategorii nekardiálních bolestí dominují tzv. nespecifické bolesti na hrudi, kdy se nezjistí jasně definovaná patologická příčina stavu (9). Naopak u části pacientů není akutní infarkt myokardu správně rozpoznán a přibližně dvě procenta pacientů propuštěných z urgentního příjmu odchází domů s nepoznaným infarktem myokardu. Nepoznaný infarkt myokardu má horší prognózu, dvojnásobně vyšší morbiditu a mortalitu během 30 dní (10). Větší riziko nesprávné diagnózy mají ženy, nebělošské rasy, mladší pacienti a pacienti bez typických symptomů (10, 11).

Neúrazové bolesti na hrudi jsou po úrazech druhou nejčastější příčinou pro vyšetření na urgentním příjmu. Přesnou epidemiologii a výskyt bolestí na hrudi celosvětově lze jen odhadovat. Asi největší informace máme z registrů amerických zdravotních pojišťoven. Akutní bolesti na hrudi jsou příčinou pro 5-12 % všech návštěv urgentních příjmů a podmiňují asi 25 % hospitalizací ročně (6, 7, 12). Odhadovaná incidence je 700-3000 nových případů bolestí na hrudi na 100 000 obyvatel ročně (13, 14), předpokládaná prevalence je 2000-5000 pacientů na 100 000 obyvatel ročně a roční mortalita všeobecné populace pacientů s bolestmi na hrudi se odhaduje na 3 % (15, 16). Podle registru CZECH-3 byla v roce 2015 odhadovaná incidence akutního koronárního syndromu (AKS) v České republice 2,2 případů na 1000 obyvatel na rok (17). Podle informací Ústavu zdravotnických informací a statistiky bylo v roce 2017 v České republice hospitalizováno pro akutní infarkt myokardu 15 000 pacientů, z toho 59 % pro akutní infarkt myokardu s ST elevacemi (STEMI) (18).

I když je většina případů bolestivých stavů způsobená nekardiální příčinou, koronární nemoc má stále vysokou prevalenci a zůstává vedoucí příčinou smrti celosvětově. Podle statistik Eurostatu v Evropské unii v roce 2019 umřelo na kardiovaskulární onemocnění 1,7 milionu lidí (36,7 % všech úmrtí). Kardiovaskulární nemoci byly ve stejném roce v České republice příčinou až 42 % úmrtí. Česká republika nadále patří mezi státy s nejvyšší úmrtností na koronární nemoc srdce a akutní infarkt myokardu. Standardizovaná mortalita na koronární nemoc činí u mužů 322 a u žen 200 jedinců na 100 000 obyvatelů, mortalita na akutní infarkt myokardu je u mužů 56 a u žen 27 na 100 000 obyvatelů (19). Bolest na hrudi je nejčastějším symptomem koronární nemoci. Během života zažije bolest na hrudi odhadem 30% populace, více ženy než muži (20, 21).

#### 1.1.4. Příčiny a klasifikace bolesti na hrudi

Bolest na hrudi je symptomem, za kterým se ukrývá široké spektrum onemocnění a stavů. Většina pacientů s bolestmi na hrudi nemá závažné onemocnění a nevyžaduje hospitalizaci. Stanovení přesné diagnózy při jednom vyšetření může být někdy nemožné a pak se musíme snažit o vyloučení život ohrožujících onemocnění. Ty nejzávažnější příčiny bolesti na hrudi, na které bychom neměli nikdy v diagnostice zapomenout jsou: akutní koronární syndrom, disekce aorty, plicní embolie, pneumotorax a ruptura jícnu. Nepoznaná nebo špatně stanovená diagnóza těchto stavů může ohrozit pacienta na zdraví a životě.

Podle časového hlediska můžeme bolesti na hrudi dělit na akutní a chronické. Bolest je považovaná za akutní při trvání do 24 hodin od začátku nebo pokud se změní intenzita, charakter a trvání bolesti v porovnání s předešlými stabilními epizodami bolesti u pacientů s recidivujícími obtížemi. U chronické bolesti jsou symptomy stabilní a spouštěny vždy stejnými precipitujícími faktory (například tělesná zátěž nebo emoční stres) (22).

Z klinického pohledu se rutinně užívá dělení na kardiální a nekardiální bolesti na hrudi. Nejčastější příčiny kardiálních a nekardiálních bolestí na hrudi jsou uvedeny v tabulce 1. U kardiálních příčin je jasná spojitost bolesti s postižením srdce a velkých cév v okolí srdce. Kardiální bolesti na hrudi můžeme ještě rozdělit na dvě velké skupiny: koronární a nekoronární bolesti na hrudi.

Koronární bolesti jsou spojeny s postižením věnčitých tepen a prakticky zahrnují všechny akutní koronární syndromy. Základní formou koronární bolesti na hrudi je stenokardie. Akutní koronární syndromy můžeme dělit na podskupiny podle různých kritérií: a) podle elektrokardiografických nálezů na AKS s elevacemi ST úseků (STE-AKS) a bez elevací ST úseků (NSTEMI-AKS), b) podle biochemického průkazu akutního myokardiálního poškození na akutní infarkt myokardu a nestabilní anginu pectoris (NAP), c) podle patofyziologického mechanismu na ischemii myokardu při obstrukční koronární ateroskleróze (tzv. klasický infarkt nebo infarkt myokardu 1. typu) a ischemii myokardu bez nálezu obstrukční koronární aterosklerózy (INOCA/MINOCA). Detailně se problematikou akutních koronárních syndromů zabývá speciální podkapitola.

Druhou velkou podskupinou jsou kardiální nekoronární bolesti na hrudi, které zahrnují různé spektrum onemocnění. Akutní záněty osrdečníku a srdečního svalu patří mezi běžné příčiny kardiálních nekoronárních bolestí na hrudi. I přes svoji těsnou anatomickou polohu mají záněty perikardu a myokardu úplně jiný charakter bolesti – u perikarditidy se jedná o



somatický typ bolesti, u myokarditidy o viscerální typ bolesti. Tento odlišný fenotyp je způsoben odlišnou aferentní inervací.

Bolesti na hrudi u tako-tsubo syndromu mají charakter stenokardií, jsou spojené se změnami na EKG a s laboratorním průkazem akutního myokardiálního poškození. Při primárním vyšetření je prakticky nemožné tento stav odlišit od akutního infarktu myokardu a tyto pacienti jsou často směřováni k urgentní koronární angiografii, kde nacházíme nepostižené koronární cévy nebo jen nevýznamné a stav nevysvětlující změny. Definitivní diagnóza je stanovena podle zobrazovacích metod (echokardiografie, ventrikulografie, magnetická rezonance srdce), kde vidíme typickou lokální poruchu kinetiky apikálních segmentů levé komory a sníženou celkovou systolickou funkci levé komory. Tato dysfunkce je většinou reverzibilní a s odstupem několika dní až týdnů se většinou úplně znormalizuje. Přesná patofyziologie syndromu není zcela objasněna, ale víme, že významnou úlohu zde sehrávají endogenní katecholaminy, které jsou uvolněny do oběhu po závažné stresující životní události (z toho i název syndrom zlomeného srdce nebo stresová kardiomyopatie).

Další příčinou kardiálních bolestí na hrudi mohou být poruchy srdečního rytmu. Nejčastěji se setkáváme s bolestmi na hrudi při fibrilaci nebo flutteru síní. Ale bolestí se mohou manifestovat i komorové tachykardie nebo paroxysmální supraventrikulární tachykardie typu atrioventrikulární nodální reentry tachykardie (AVNRT) a atrioventrikulární reentry tachykardie (AVRT). Bolesti na hrudi jsou častým symptomem u pacientů s tachykardií, zde je hlavním patofyziologickým mechanismem sekundární ischemie myokardu při nepoměru mezi zvýšenou spotřebou a omezenou nabídkou kyslíku. Tachykardie zkracuje srdeční diastolu, zkracuje plnění srdce a dobu koronární perfuse, která se odehrává dominantně v diastole. U starších pacientů často situaci zhoršuje i přidružené strukturální onemocnění srdce na podkladě koronární nemoci nebo chlopenních vad. S bolestmi na hrudi se setkáváme i u pomalých srdečních rytmů a předčasných stahů – extrasystol. Sekundární ischemie myokardu je rovněž podkladem bolestí na hrudi u akutního srdečního selhání a hypertenzní krize. U aortální stenózy a obstruktivní hypertrofické kardiomyopatie jsou bolesti na hrudi vázané na námahu a jsou způsobeny nedostatečným vzestupem srdečního výdeje při statickém zúžení aortální chlopně či při dynamické obstrukci ve výtokovém traktu levé komory. Dále se uplatňuje i pokles koronární perfuse a subendokardiální ischemie myokardu navozená hypertrofií myokardu. Do skupiny kardiálních bolestí na hrudi přiřazujeme i akutní plicní embolizaci a akutní aortální syndromy, i když jsou de facto způsobeny postižením velkých cév v okolí srdce. O těchto stavech je blíže pojednáno v samostatných podkapitolách závažných příčin bolesti na hrudi.

Nekardiální příčiny představují dominantní část bolestí na hrudi na urgentním příjmu. I když u některých lékařů panuje přesvědčení, že nekardiální bolesti na hrudi nejsou závažné a nevyžadují další došetření, i v této skupině nacházíme některé život ohrožující stavy, ale také nemoci, které výrazně omezují kvalitu života jedince. Nekardiální bolesti na hrudi můžeme rozdělit na několik samostatných skupin podle původu na příčiny: plicní, gastroenterologické, muskuloskeletální, psychogenní a nespecifické bolesti na hrudi.

Bolesti na hrudi původem z trávicího ústrojí patří mezi nejčastější příčiny bolestí na hrudi vůbec. Bolesti při refluxní nemoci jícnu se zhoršují po jídle a v poloze v leže a svým charakterem (pálivé, retrosternální bolesti) jsou často podobné bolestem při akutním koronárním syndromu. Jícnové spazmy jsou funkčním onemocněním, kdy symptomy jsou velmi podobné angině pectoris a úlevu přináší nitroglycerinový sprej. Obtíže jsou ale často vázané na příjem horké nebo naopak chladné stravy. Do oblasti hrudníku se často promítají i bolesti při vředové chorobě žaludku a jícnu, a také při akutním zánětu žlučníku a slinivky. Tyto bolesti mají často peritoneální charakter a specifické nálezy při fyzikálním a laboratorním vyšetření.

Bolesti na hrudi z plicních příčin jsou často spojené s dušností. Při zánětu průdušek a astmatu jsou bolesti vázané na úporný kašel. Velmi charakteristickým typem bolesti je bolest pleuritická. Vzniká aktivací senzitivních nervových zakončení parietální pleury mechanickou nebo chemickou iritací. Bolest při pleuritidě má somatický charakter – je přesně lokalizovaná, ostrá a bodavá. Je vázaná na respiraci, zhoršuje se při hlubokém nádechu a v poloze vleže. Na obdobném principu vznikají bolesti při zánětu osrdečníku – perikarditidě. V obou případech kromě typické anamnézy pomůže v diagnostice fyzikální nález třetího šelestu, který se vyskytuje v iniciálních fázích nemoci. Při pneumonii se kromě kašle uplatňuje i dráždění pohrudnice a lokální dráždění bakteriálními toxiny a chemickými mediátory zánětu. Akutní bolest na hrudi může být i prvním projevem dosud nepoznaného nádoru plic a hrudní stěny.

Další četnou skupinou jsou bolesti, jejichž zdrojem je pohybový aparát. Mnohdy se jedná o nezávažné stavy, které ale narušují kvalitu života nemocného. Patří sem zánětlivé, funkční a degenerativní postižení hrudní páteře, kostosternálního skloubení (Tietzův syndrom), přetížení svalů a šlach v oblasti hrudníku po nadměrné nebo déletrvající zátěži a úrazy hrudní stěny. Společným znakem této skupiny je bolest vyvolatelná palpací a dobrá reakce bolesti na běžná analgetika či rehabilitační techniky.

U pásového oparu v oblasti hrudníku se bolesti vyskytují v průběhu mezižeberního prostoru. Typický exantém se může objevit se zpožděním několika dní po začátku bolesti. U některých jedinců však mohou přetrvávat i několik měsíců a let po vymizení exantému jako

postherpetická neuralgie. Psychogenní bolesti se vyskytují u predisponovaných jedinců a mají velmi variabilní symptomatologii bez objektivního organického korelátu. Pacientem jsou vnímány jako pocit tíhy na hrudi, nemožnost dodechnout a pocit úzkosti. Vyskytují se obzvláště u panických atak, při depresích a neurózách.

Nespecifická bolest na hrudi je bolest, kdy se nezjistí jasně definovaná patologická příčina stavu (23). Často se setkáváme i s označením nekardiální bolest na hrudi, které je ale pojmem širším a vyjadřuje, že v diagnostickém procesu byly u pacienta vyloučeny známé kardiální příčiny. Pacient s nekardiální bolestí ale může mít jinou jasně definovanou příčinu jako například zánět dolních dýchacích cest. Většinu nespecifických bolestí na hrudi tvoří psychosomatické příčiny, muskuloskeletální bolesti a gastroezofageální refluxní nemoc, které nebyly dostatečně diagnostikovány (24). Mnoho informací o epidemiologii a průběhu u pacientů s nespecifickými bolestmi na hrudi nemáme, obzvláště kvůli nejasné definici pojmu a nutnosti interdisciplinárního přístupu v diagnostice. Pacienti s chronickými nespecifickými bolestmi na hrudi jsou nadměrně vyšetřováni, neefektivně léčeni, mají zhoršenou kvalitu života a pro zdravotní systém představují nemalé finanční náklady.

<b>Kardiální příčiny</b>	<b>Nekardiální příčiny</b>
Akutní koronární syndrom (STEMI, NSTEMI, NAP)	Gastroezofageální refluxní nemoc
Akutní perikarditida, tamponáda srdeční	Vředová choroba gastroduodena
Akutní myokarditida	Akutní cholecystitida
Nekorigovaná hypertenze, hypertenzní krize	Akutní pankreatitida
Takotsubo syndrom (stresová kardiomyopatie)	Pneumonie, bronchitida, astma bronchiale
Poruchy srdečního rytmu, hlavně tachyarytmie	Pleuritida, fluidotorax, pneumotorax
Hypertrofická kardiomyopatie	Plicní hypertenze
Aortální stenóza	Úraz hrudníku
Akutní srdeční selhání	Kostochondritida, fraktura žeber
Akutní aortální syndrom (disekce aorty, intramurální hematoma, aortální vřed)	Spondylóza, spondylartritida
Akutní plicní embolizace	Pásový opar
Kontuze srdce	Psychogenní bolest

**Tabulka 1** Klinická klasifikace akutních bolestí na hrudi podle příčiny. Upraveno podle (25).

Příčiny bolesti na hrudi se liší v prostředí urgentního příjmu, kde je mnohem vyšší výskyt závažnějších kardiálních příčin, a jiné jsou v primární péči prvního kontaktu, kde se potkáváme hlavně s muskuloskeletálním typem bolesti, s onemocněním plic, trávicího ústrojí a s úzkostnými stavy (26). Nejpočetnější skupinu bolestí na hrudi na urgentním příjmu jsou

nespecifické bolesti na hrudi, podle některých statistik mohou tvořit až 50 % všech vyšetření pro akutní bolest na hrudi (7). Život ohrožující příčiny bolesti lze zjistit pouze u 5 % pacientů, v této kategorii je dominujícím stavem akutní koronární syndrom (27). U pacientů přijatých do nemocnice je pouze u jedné čtvrtiny diagnostikován akutní koronární syndrom, další čtvrtina pacientů hospitalizovaných pro bolesti na hrudi má jinou kardiální příčinu a zbylá polovina má nekardiální bolesti na hrudi a nespecifické bolesti na hrudi (2, 27). U mladých pacientů byly nejčastější závažnou příčinou bolestí na hrudi poruchy srdečního rytmu, zatímco u pacientů ve vysokém věku se hlavně jednalo o koronární nemoc srdce (7).

### **1.1.5. Život ohrožující příčiny bolestí na hrudi**

#### **Plicní embolie**

Akutní plicní embolie (APE) je náhle vzniklá částečná nebo úplná obstrukce v plicním arteriálním řečišti způsobená krevní sraženinou (nebo vzácně jinou hmotou), která je zde přinesena krevním proudem. V 80-90 % případů je zdrojem plicní embolizace trombóza hlubokých žil dolních končetin. Predisponující rizikové faktory žilní trombózy a plicní embolizace popisuje známá Virchovova triáda: poruchy cévní stěny, poruchy koagulační kaskády a zpomalení toku krve.

Žilní trombembolizmus je celosvětově třetím nejčastějším akutním kardiovaskulárním onemocněním. Incidence plicní embolie se pohybuje v rozmezí 0,3–1,1 nových případů na 1000 obyvatel (28). Incidence plicní embolizace narůstá s věkem a vrchol dosahuje v sedmé až osmé dekádě života. Pacienti ve vysokém věku mají rovněž nejvyšší mortalitu (29).

Typické projevy plicní embolizace jako dušnost a pleuritické bolesti má jenom 70 % pacientů, ve věku nad 70 let pouze 35 % pacientů (30). U pacientů s plicní embolizací se můžeme setkat s dvojitým charakterem bolestí na hrudi: jednak pleurální bolesti při současném plicním infarktu a dále bolesti charakteru stenokardií při ischemii pravé komory. Závažnými projevy APE jsou synkopa, hypotenze, šok a oběhová zástava.

V diagnostice plicní embolie se využívá stanovení předtestové pravděpodobnosti pomocí Wellsova a Geneva skóre (31, 32). Základem diagnostiky pro pacienty v nízkém až středním riziku je stanovení hladiny D-dimerů. Specificita tohoto testu ale s věkem klesá. Proto se u pacientů nad 50 let doporučuje užívat pro rozhodování cut-off hladinu adjustovanou na věk (věk x 10 µg/l) (33). U pacientů se zvýšenou hladinou D-dimerů a s vysokou předtestovou pravděpodobností diagnózu potvrdí nebo vyloučí CT plicní angiografie. Problémem může být alergie na kontrastní látku nebo onemocnění ledvin, jehož výskyt s věkem narůstá. V těchto

případech může být alternativou perfuzní scintigrafie plic, která má ale omezenou dostupnost. U hemodynamicky nestabilních pacientů (hypotenze, šok, oběhová zástava) stačí k potvrzení diagnózy a zahájení léčby echokardiografie (34). Základními modalitami léčby plicní embolie jsou antikoagulancia, fibrinolytika jsou určena pro pacienty s oběhovou nestabilitou. Pacienti ve vyšším věku mají zvýšené riziko krvácení. U pacientů s kontraindikací antikoagulační léčby nebo s vysokým rizikem krvácení lze uvažovat o endovaskulární léčbě či o chirurgické trombembolektomii plicnice.

### **Disekce aorty**

Při akutní disekci aorty (DA) vzniká trhлина v intimální vrstvě aorty, přes kterou proudí krev do cévní stěny, čímž vzniká falešné lumen. Falešné lumen se může šířit proximálně i distálně od iniciální trhliny (tzv. entry), komprimuje pravé lumen a vede k hypoperfuzi tepen odstupujících z aorty. V nejtěžších případech může dojít až k ruptuře aorty, což má za následek masivní krvácení. Zatímco hlavní příčinou disekce aorty u mladších pacientů bývá vrozené onemocnění pojiva, u seniorů dominuje arteriální hypertenze. Odhadovaná incidence DA je 6/100 000 obyvatel, incidence narůstá s věkem a maximum výskytu je v sedmé dekádě (35). Akutní disekce aorty je závažné onemocnění s vysokou mortalitou, 20 % pacientů umírá během transportu do nemocnice a 30 % v průběhu přijetí do nemocnice.

Charakteristickým symptomem DA je náhle vzniká ostrá bolest na hrudi nebo v zádech. Bolest je často velmi intenzivní, pacienti ji popisují jako šlehání bičem nebo pocit, že se něco trhá v hrudníku. Tato tzv. aortální bolest je specifická pro celou skupinu akutních aortálních syndromů, kam můžeme kromě disekce aorty zařadit i penetrující vřed aorty, intramurální hematom aorty a symptomatické aneurysma hrudní aorty. Dalšími symptomy může být synkopa, ložiskové neurologické projevy z mozkové hypoperfuze nebo akutní končetinová ischemie. Ve fyzikálním vyšetření můžeme najít hypotenzi nebo hypertenzi, asymetrii periferního pulzu, oslabené srdeční ozvy při tamponádě (u 20 % pacientů) nebo diastolický šelest při aortální insuficienci (u 50-75 % pacientů s disekcí ascendentní aorty) (36). Elektrokardiogram bývá často abnormální, žádný nález ale není patognomický pro disekci aorty. Pokud intimální trhлина obturuje odstupy koronárních tepen může se stav manifestovat jako akutní infarkt myokardu s repolarizačními změnami na elektrokardiogramu. Transtorakální echokardiografie má nízkou senzitivitu a specifitu pro vyloučení disekce aorty (37). Přesnější je jícnová echokardiografie, jejím nedostatkem je omezená dostupnost na urgentním příjmu a větší požadavky na zkušeného vyšetřujícího. U pacientů s nízkým rizikem je možné užít pro vyloučení disekce normální hodnotu D-dimerů. U ostatních pacientů je

potřeba provést CT angiografii aorty. Jedná se o relativně běžně dostupné, rychlé a neinvazivní vyšetření, které může vyloučit i jiné příčiny bolestí na hrudi. Léčba akutní disekce aorty závisí od lokalizace: při postižení ascendentní aorty (typ A dle Stanfordské klasifikace) je nezbytná emergentní operace, v ostatních případech (typ B dle Stanfordské klasifikace) se začíná s farmakologickou kontrolou krevního tlaku a bolesti, při jejich selhání je možné uvažovat o endovaskulární léčbě, která spočívá v implantaci potaženého stentu (tzv. stentgraft).

### **Pneumotorax**

Pneumotorax je stav, kdy dojde k vniknutí vzduchu do pleurální dutiny. Podle příčiny rozlišujeme pneumotorax spontánní, traumatický a iatrogenní pneumotorax. Spontánní pneumotorax vzniká při méněcennosti plicní tkáně. U primárního spontánního pneumotoraxu je tato insuficience pojiva alveolů vrozená, onemocnění postihuje mladé muže a často recidivuje. U starších pacientů se více setkáváme se sekundárním pneumotoraxem, který vzniká při postižení plicní tkáně u jiných onemocnění plic jako bronchiální astma, chronická obstrukční plicní nemoc, plicní fibróza a při ruptuře plicních cyst. Nahromadění vzduchu v pohrudniční dutině vede ke kolapsu plíce s omezením ventilace a oxygenace.

Běžnými symptomy spontánního pneumotoraxu je unilaterální bolest na hrudi. Bolest na hrudi má náhlý začátek, často má pleurální charakter a je spojená s dušností a kašlem. Tyto typické projevy má ale jenom 20 % pacientů ve vyšším věku (38). U seniorů se častěji můžeme setkat se sekundárním pneumotoraxem při jiném onemocnění. V závažných případech může vzniknout tenzní pneumotorax, kdy nahromaděný vzduchu vede k přesunu plic a mediastina na nepostiženou stranu hrudníku s útlakem velkých cév, které vstupují a vystupují ze srdce. Tenzní pneumotorax se projevuje extrémní dušností, hypotenzí, tachykardií a neléčený vede k obstrukčnímu šoku a srdeční zástavě. Diagnostika pneumotoraxu se opírá o fyzikální nález oslabeného nebo vymizelého dýchání na postižené straně plic, zlatým standardem je prostý RTG snímek hrudníku, v nejasných a hraničních případech potvrdí diagnózu výpočetní tomografie. V posledních letech nabývá na významu ultrazvukové vyšetření hrudníku a pleury. Léčba pneumotoraxu spočívá v oxygenoterapii a dekompresi vzduchu hrudní drenáží.

### **Ruptura jícnu**

Ruptura jícnu je vzácná, život ohrožující situace s vysokou morbiditou a mortalitou (kolem 20-35 %). Nejčastějším symptomem je bolest na hrudi s propagací do krku a zad, zhoršující se s polykáním, spojená se zvracením nebo hematemézou. Klasická symptomatologie ale chybí u třetiny pacientů, obzvláště ve vysokém věku. Při fyzikálním

vyšetření nacházíme projevy sepse, horečky, tachykardii, podkožní krepitus nebo peritoneální dráždění. Nejčastější formou bývá iatrogenní ruptura jícnu, která vzniká po operačních nebo endoskopických výkonech, úrazech, poškozením cizími tělesy nebo nádory jícnu. Spontánní ruptura jícnu po opakovaném zvracení (Boerhaaveho syndrom) tvoří asi jednu čtvrtinu případů (39). Diagnostika ruptury jícnu je založená na fyzikálním vyšetření a potvrdí ji výpočetní tomografie. V léčbě se uplatňuje komplexní terapie sepse, tekutinová resuscitace a širokospektrá antibiotika, ve většině případů je nezbytné operační řešení. Nejlepších výsledků se dosahuje při včasném provedení operace do 12 hodin od ruptury jícnu, s časovou prodlevou výrazně stoupá mortalita.

### **Akutní koronární syndrom**

Akutní koronární syndrom je klinický termín užívaný pro heterogenní skupinu onemocnění se společným dominujícím příznakem. Tímto příznakem je akutní bolest na hrudi způsobená sníženým průtokem krve koronárním řečištěm, tedy ischemií myokardu (25). Akutní koronární syndrom je spíše pracovní diagnóza používána v přednemocniční péči a na urgentním příjmu pro pacienty s akutní bolestí na hrudi a s podezřením na ischemii myokardu. V dalším průběhu může AKS vyústit do akutního infarktu myokardu (AIM), nestabilní anginy pectoris (NAP) nebo může být ischemie myokardu zcela vyloučena.

Patofyziologickým podkladem akutního koronárního syndromu je v typickém případě ruptura nestabilního aterosklerotického plátu s nasedající intrakoronární trombózou. Vzniklý trombus se může rozpustit spontánně nebo vlivem antitrombotické léčby, může dojít k organizaci trombu s následnou progresí dosud hemodynamicky nevýznamného plátu do stabilní významné léze, nebo může intrakoronární trombóza progredovat a způsobit částečnou redukci nebo úplné zastavení průtoku krve postiženou cévou (29). Další vývoj závisí na mnoha faktorech: na délce trvání a závažnosti redukce koronárního průtoku, přítomnosti kolaterálního řečiště a stupni adaptace myokardu na chronickou nebo opakovanou ischemii. V tom nejlepším případě může dojít k přechodnému omezení funkce (myokardiální omráčení – stunning) a v nejhorším případě k nekróze srdeční tkáně, která je zásobená postiženou cévou. Většina ruptur plátů probíhá asymptomaticky. Klinické spektrum akutních koronárních syndromů je velice pestré a diagnostika komplikovaná.

Na základě elektrokardiografické manifestace můžeme AKS rozdělit na: a) akutní koronární syndrom s perzistujícími elevacemi ST úseků (STE-AKS) a b) akutní koronární syndrom bez perzistujících ST elevací (NSTEMI-AKS). Pro STE-AKS jsou kromě bolesti na

hrudi patognomické elevace ST úseků v nejméně 2 sousedních svodech po dobu minimálně 20 minut. U většiny pacientů s STE-AKS dochází k totálnímu uzávěru (nebo kritické stenóze) příslušné věnčité tepny a úplnému omezení průtoku do povodí dané cévy. Akutní koronární syndrom s perzistujícími elevacemi ST úseků ve většině případů rezultuje do akutního infarktu myokardu. Pro pacienty s STE-AKS je nezbytný transport do nejbližšího PCI centra a urgentní koronární angiografie bez dalšího zdržování (například čekáním na výsledky laboratorní analýzy, nebo transport na urgentní příjem).

Elektrokardiografické nálezy u pacientů s NSTEMI-AKS jsou rozmanité: od přechodných elevací ST úseků přes deprese ST úseků, inverze T vln až po zcela normální EKG křivku. Proto není u této skupiny stanovení definitivní diagnózy tak jednoduché jako u STE-AKS. Patofyziologickým korelátem je částečné omezení průtoku věnčitou tepnou a subendokardiální ischemie, i když i zde existují výjimky. Akutní koronární syndromy bez perzistujících ST elevací tvoří široké spektrum stavů: od nestabilní anginy pectoris bez myokardiální nekrózy, přes akutní infarkt myokardu s pokračující ischemií až po pacienty s kardiogenním šokem či po oběhové zástavě.

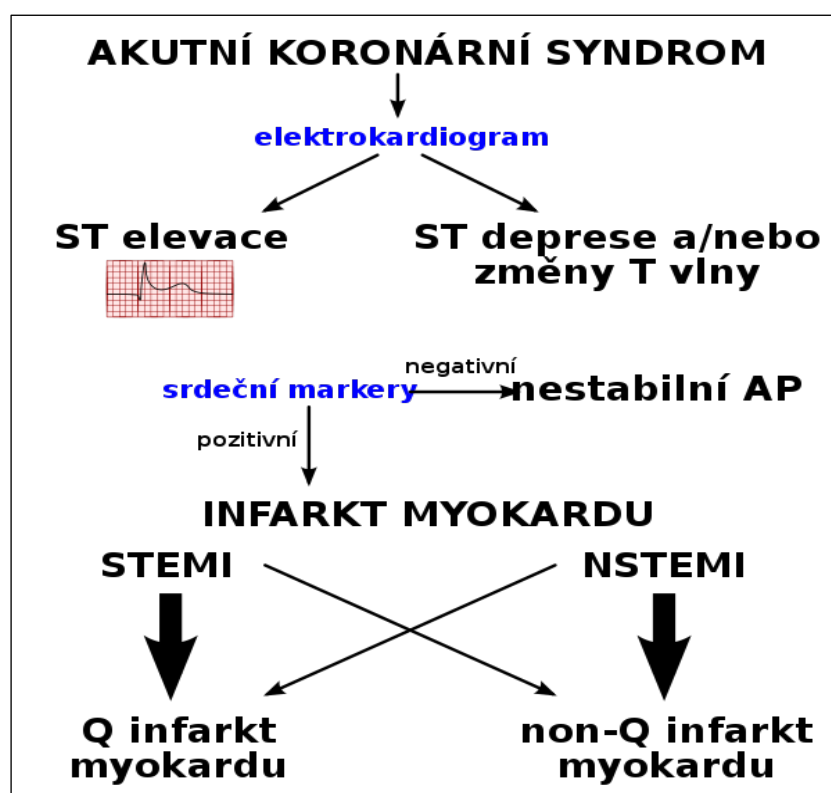
Nezbytnou podmínkou pro diagnózu akutního infarktu myokardu je laboratorní nález myokardiálního poškození, které je definováno detekcí vzestupu a/nebo poklesu hodnoty srdečního troponinu s minimálně jednou hodnotou nad 99. percentil horního referenčního rozmezí pro danou populaci. Akutní infarkt myokardu je podle poslední definice akutní myokardiální poškození způsobené ischemií myokardu (40). Pro diagnózu akutního infarktu myokardu musí být kromě akutního poškození myokardu splněno alespoň jedno z následujících kritérií: a) symptomy ischemie myokardu, b) nové ischemické změny na elektrokardiogramu, c) vývoj patologických Q kmitů na elektrokardiogramu, d) nová ztráta viabilního myokardu nebo nová lokální porucha kinetiky zjištěná zobrazovacími metodami, e) nález koronárního trombu při koronární angiografii nebo při pitvě.

Z patologického hlediska dělíme akutní infarkty na a) transmurální a b) netransmurální. U transmurálního infarktu dochází v postiženém úseku k nekróze v celé tloušťce postiženého svalu, zatímco u netransmurálního IM je nekróza lokalizovaná subendokardiálně. Tato vrstva svaloviny srdce je z důvodu anatomického uspořádání cévního zásobení srdce na ischemii nejcitlivější. K průkazu jizvy je kromě histologického vyšetření při pitvě možné využít i magnetickou rezonanci srdce (pozdní syčení gadoliniem) nebo scintigrafii myokardu (absence akumulace radiofarmaka).

Patologické klasifikaci infarktu myokardu ve většině případů odpovídá elektrokardiografické dělení na „Q“ a „non-Q“ infarkt myokardu podle přítomnosti nebo



absence patologických Q-kmitů, které jsou obrazem myokardiální jizvy. Iničiální pracovní diagnóza STE-AKS/NSTE-AKS nemusí nutně korelovat s definitivní diagnózou „Q“ a „non-Q“ infarktu, protože i infarkt myokardu s ST elevacemi při včasné revaskularizaci nemusí skončit vznikem jizvy, a naopak u akutního koronárního syndromu bez ST elevací se mohou vytvořit patologické Q kmity. Klasifikaci akutních koronárních syndromů ukazuje obrázek 2.



Obrázek 2 Klasifikace akutních koronárních syndromů. Upraveno podle (41).

Pokud je infarkt myokardu způsoben rupturou nestabilního aterosklerotického plátu, mluvíme o infarktu myokardu 1. typu. Jedná se o nejčastější typ infarktu myokardu. U infarktu myokardu 2. typu je příčinou nerovnováha mezi dodávkou a potřebou kyslíku v myokardu bez ohledu na aterosklerotické poškození věnčitých tepen. Hlavními patofyziologickými mechanismy v této skupině jsou: koronární spasmus, spontánní disekce koronární tepny (SCAD), koronární embolizace, výrazná tachykardie nebo bradykardie, těžká hypotenze, hypoxie nebo anémie. Detailnější přehled možných patofyziologických mechanismů akutního infarktu myokardu 2. typu je popsán v tabulce 2. Dále ještě rozlišujeme akutní infarkt myokardu 3. typu u pacientů s náhlou srdeční smrtí před odběrem biomarkerů, kdy je infarkt myokardu jako příčina smrti zjištěn až při pitvě. Infarkt myokardu 4. typu vzniká v příčinné

souvislosti s perkutánní koronární intervencí a infarkt 5. typu v souvislosti s aorto-koronárním bypassem (40).

Kardiální příčiny	Nekardiální příčiny
Poruchy srdečního rytmu	Hypotenze
Akutní srdeční selhání	Sepse
Endoteliální dysfunkce	Respirační selhání
Koronární spasmus	Anémie
Koronární embolizace	Plicní embolizace
Koronární disekce	Hypovolémie, krvácení
Hypertenze	Nekardiální operace

**Tabulka 2 Příčiny infarktu myokardu 2. typu** - nepoměr mezi nabídkou a dodávkou substrátu myokardu bez ohledu na přítomnost obstrukční koronární aterosklerózy. Upraveno volně podle (42).

Rozdílem mezi infarktem myokardu a nestabilní anginou pectoris je absence laboratorního průkazu myokardiálního poškození. Při nestabilní angině nedochází k nekróze většího počtu kardiomyocytů a k vyplavení kardiocystických enzymů do séra, které jsme schopni detekovat laboratorními metodami. Zavedení stanovení srdečního troponinu vysoce senzitivní metodikou umožnilo detekovat i minimální hladiny troponinů u „zdravých“ jedinců, což mělo za následek výrazný pokles výskytu nestabilní anginy pectoris. Podle klasické definice (43) do klinického spektra nestabilní anginy náleží: a) nově vzniklá závažná angina pectoris (stádium 3 a výše dle CCS klasifikace, viz tabulka 3) s trváním obtíží do 1 měsíce, b) zhoršení dosud stabilní anginy (delší ataky, zvýšená frekvence symptomů, pokles prahu pro vyvolání bolestí), nebo c) klidové stenokardie. Na rozdíl od pacientů s infarktem myokardu, pacienti s nestabilní anginou mají nižší mortalitu ale i menší benefit z protideštičkové léčby a časné invazivní strategie (25).

U části pacientů s akutním infarktem myokardu nenacházíme při koronarografii významnější koronární stenózy (>50 % lumenální zúžení velké epikardiální věnčité tepny) a pak mluvíme o infarktu myokardu bez obstrukční koronární aterosklerózy (MINOCA). Opět se jedná spíše o klinickou a pracovní diagnózu, dokud se nevyloučí jiné jasně definované příčiny elevace troponinu, jako například plicní embolizace, sepse, hypertenzní krize nebo myokarditida. V diferenciální diagnostice MINOCA hraje důležitou roli magnetická rezonance srdce (44). Ta dokáže výborně odlišit myokarditidu, nepoznanou specifickou kardiomyopatii, tako-tsubo syndrom a skutečný infarkt myokardu podle přítomnosti edému myokardu a charakteru pozdního syčení myokardu gadoliniovou kontrastní látkou (LGE - late gadolinium enhancement). Intrakoronární zobrazení metodami IVUS nebo OCT dokáže objasnit rupturu plátu, nástěnné tromby nebo disekci cévní stěny, které nebyly patrné při konvenčním zobrazení

koronární angiografií. Při podezření na koronární vazospasmy lze využívat provokační testy s intrakoronární aplikací acetylcholinu nebo ergonovinu. I přes široké vyšetřovací možnosti se asi u čtvrtiny pacientů nedaří jasnou příčinu MINOCA objasnit (45). Prognóza pacientů s MINOCA je lepší než u jedinců s obstruktivní koronární nemocí srdce. Standardní terapie akutního koronárního syndromu (ASA, statin, ACE-I/ARB) snižuje výskyt kardiálních příhod a celkovou mortalitu i v této skupině (46).

V souvislosti s termínem MINOCA je dobré zmínit i rozdíl mezi pojmy ischemická choroba srdeční a koronární nemoc srdce. Koronární nemoc srdce (CAD) je patologickým procesem charakterizovaným hromaděním aterosklerotických plátů v epikardiálních tepnách bez ohledu na to, zda působí či nepůsobí překážku krevnímu proudu (47). Naproti tomu při ischemické chorobě srdeční (ICHS) akumulované aterosklerotické pláty ve stěně věnčitých tepen mají za následek snížený krevní průtok a nedostatečné zásobení srdečního svalu v klidu nebo při zátěži bez ohledu na symptomy. Toto dělení má jistě význam z hlediska prevence a včasného zahájení léčby i u pacientů s neobstruktivní koronární aterosklerózou.

V diagnostice AKS se opíráme o pečlivé zhodnocení symptomů a rizikových faktorů koronární nemoci, elektrokardiografické nálezy a laboratorní stanovení biomarkerů myokardiální nekrózy. Často využíváme i neinvazivní zobrazovací metody jako echokardiografii a CT koronární angiografii. Zlatým standardem nadále zůstává invazivní koronární angiografie, která může být současně i metodou léčebnou. Blíže je o diagnostice AKS pojednáno v kapitole o diferenciální diagnostice bolestí na hrudi. Základem léčby je revaskularizace myokardu (perkutánní nebo chirurgická) a farmakologická léčba. Hlavními složkami medikamentózní terapie je protideštičková léčba (duální protideštičková léčba je indikována na 12 měsíců po AKS), intenzivní hypolipidemická terapie k dosažení cílových hodnot LDL cholesterolu (cílový LDL cholesterol po AKS je <1,4 mmol/l, a u vysoce rizikových nemocných s opakovanými kardiovaskulárními příhodami cílíme na LDL pod 1,0 mmol/l) a korekce přidružených rizikových faktorů aterosklerózy (hypertenze, diabetes mellitus, anémie, zanechání kouření). Pacienty po prodělaném infarktu myokardu je potřebné dlouhodobě sledovat, protože jsou ohroženi recidivou koronárních příhod při progresi aterosklerotických změn, srdečním selháním při remodelaci levé komory, poruchami srdečního rytmu ale i cévními příhodami při nekoronárním aterosklerotickém poškození (mozková ischemie, střevní ischemie, ischemická choroba dolních končetin).

## 1.2. Diferenciální diagnostika bolestí na hrudi

Pacienti, kteří přicházejí na urgentní příjem pro bolesti na hrudi, představují diagnostickou a logistickou výzvu, protože většina z bolestí je způsobena nekardiálními a často nezávažnými stavy, které nevyžadují urgentní léčbu a hospitalizaci (2). Diferenciální diagnostika algických stavů z hrudní oblasti je poměrně široká, určit přesnou příčinu obtíží z jednoho vyšetření často není možné ani při použití moderních vyšetřovacích metod. Proto se akutní diagnostický proces nezřídka omezuje na vyloučení život a zdraví ohrožujících stavů, jako je akutní infarkt myokardu, plicní embolie, akutní disekce aorty, tenzní pneumotorax nebo pneumonie.

Triáž pacientů s bolestmi na hrudi na urgentním příjmu je založena na pečlivém zhodnocení anamnézy, fyzikálním vyšetření, časném natočení (do 10 minut od příchodu) a interpretaci dvanácti svodového elektrokardiogramu a laboratorním stanovení srdečních biomarkerů. Cílem vyšetření by měla být identifikace nestabilních pacientů, pacientů se život ohrožující příčinou bolesti na hrudi a posouzení nutnosti hospitalizace z jakýchkoliv důvodů.

### 1.2.1. Anamnéza

Anamnéza a fyzikální vyšetření představují neodmyslitelnou součást diagnostického procesu, a to i přes to, že jednotlivé nálezy mají často nízkou specificitu a senzitivitu pro vyloučení akutního koronárního syndromu (48). Anamnestické údaje jsou důležitými parametry, které mohou nasměrovat lékaře k správné diagnóze, jež je pak potvrzená dalšími pomocnými vyšetřeními. Kromě nynějších symptomů, které pacienta přivedly k akutnímu vyšetření, je nezbytné rychle zhodnotit osobní a rodinnou anamnézu a aktuální farmakoterapii.

Z pohledu akutní bolesti na hrudi může být nápomocná zmínka o předčasném výskytu aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění u nejbližších příbuzných (do 55 let u mužů a do 65 let u žen), rodinný výskyt aneurysmatu či disekce aorty, ale i náhlých a nevysvětlitelných úmrtí v rodině. Důležitým vodítkem v diferenciální diagnostice je osobní anamnéza koronární nemoci, údaj o překonaném infarktu myokardu, stabilní angině pectoris, prodělané koronární intervenci či stav po aortokoronárním bypassu nebo jiném chirurgickém výkonu na srdci. Ukazatelem zvýšeného kardiovaskulárního rizika u pacienta je přítomnost klasických rizikových faktorů aterosklerózy: hypertenze, dyslipidémie, diabetes mellitus nebo porucha glukózové tolerance, kouření a nadváha. Pokud anamnestická data získaná z dokumentace nebo od pacienta nejsou úplná nebo jednoznačná, můžeme na zvýšené kardiální

riziko usuzovat nepřímo podle užívané medikace. Přínosným může být i údaj o ústupu bolesti po běžně prodejných analgetických nebo naopak dlouhodobé nadužívání opiátů.

Vyšetření pacienta s bolestí na hrudi standardně začínáme zjišťováním nynějších akutních symptomů. Odběr anamnézy by měl být strukturovaný a měli bychom zhodnotit následující parametry bolesti: a) charakter, b) intenzita, c) lokalizace a propagace, d) délka trvání a frekvence opakování bolesti, e) vyvolávající, zhoršující a úlevové faktory, f) doprovodné vegetativní symptomy a g) přidružené symptomy.

Charakteristickým typem kardiální bolesti je stenokardie neboli anginózní bolest. V důsledku ischemie a hypoxie srdečního svalu dochází k dráždění senzitivních viscerálních nervových zakončení v kardiomyocytech a srdečních cévách. Stenokardie je tupá, pálivá či svírává bolest, někdy ji pacient popisuje jako tlačení, pocit tíhy či „kámen“ na hrudi. Tento typ bolesti je lokalizován vlevo na hrudi či za hrudní kostí (retrosternální bolest), je difusní a nepřesně ohraničená. Anginózní bolest se propaguje do čelisti, krku, zad, epigastria nebo do ramena či horní končetiny. Z klinického hlediska musíme rozlišovat mezi námahovou anginou a klidovými stenokardiemi. Námahová angina vzniká v důsledku nepoměru mezi dodávkou a potřebou okysličené krve do pracujícího myokardu. Bolest je provokovaná fyzickou námahou, emočním stresem nebo chladem, a při záchvatu se bolest pozvolna stupňuje. Stenokardie odeznívá spontánně po uklidnění, po skončení zátěže či po užití nitroglycerinu (navozuje koronární vazodilataci) do několika minut. Typická stenokardie splňuje 3 podmínky: a) pálivá, tupá či svírává bolest za hrudní kostí, b) vznik při zátěži, c) ústup do 5 minut po uklidnění či užití nitroglycerinu. Bolest splňující pouze 2 charakteristiky můžeme označit za atypickou stenokardii, pokud splňuje pouze jednu či žádnou podmínku mluvíme o neanginózní bolesti na hrudi (47). Závažnost a intenzitu námahové anginy můžeme hodnotit podle klasifikace kanadské kardiologické společnosti - tzv. CCS klasifikace (viz tabulka 3).

Naproti tomu typická stenokardie vznikající v klidu, trvající mnoho minut či hodin, neustupující do 5 minut po uklidnění či nitroglycerinu, nebo recidivující bolest je suspektní z akutního koronárního syndromu. Bolest při akutním koronárním syndromu je často spojená s nevolností, zvracením nebo pocením při aktivaci vegetativního nervového systému. Absence typických obtíží ale akutní koronární syndrom nevylučuje.

Intenzita bolesti často neodráží závažnost stavu. U disekce aorty pacienti popisují vysoce intenzivní, krutou bolest, pocit šlehnutí bičem či trhání vnitřních orgánů. S intenzivní bolestí se setkáváme rovněž i u akutního koronárního syndromu. Prah vnímání intenzity bolesti je ale velmi subjektivní. Pociťování bolesti je ovlivněno i předešlou zkušeností. Nápomocný může být dotaz, jestli pacient někdy zažil podobnou bolest.

Stupeň	Popis závažnosti anginy pectoris (AP)	Stupeň omezení
I	AP pouze při vysoce intenzivní zátěži	Obtíže pouze při intenzivní zátěži, která se nevyskytuje v běžném životě
II	AP při středně intenzivní zátěži	Mírné omezení v běžných činnostech (např. chůze do kopce nebo do více než jednoho patra)
III	AP při mírné zátěži	Obtíže při chůzi kolem několika bloků nebo chůzi do prvního patra
IV	Klidová AP	K vyvolání obtíží není nutná žádná zátěž

**Tabulka 3 Klasifikace závažnosti stabilní anginy pectoris podle kanadské kardiologické společnosti CCS.**

Bolest lokalizovaná v malé ohraničené bolesti a propagující se pod pupek či kyčel je většinou nekoronární. Naopak pro koronární původ bolesti je typické retrosternální umístění a propagace do krku, čelisti, ramen nebo do levé horní končetiny. Bolesti při závažných stavech většinou bez léčby neustupují a trvají mnoho minut až hodin. Naproti tomu prchavé bolesti trvající vteřiny jsou s velkou pravděpodobností neischemického původu. Vznik bolesti po fyzické aktivitě či emocionálním rozrušení může ukazovat na kardiální původ, vazba na hluboký nádech na pleurální původ, vazba na dotek a změnu polohy těla či končetin může být projevem muskuloskeletálního problému a vazba na příjem stravy často svědčí o možném zdroji bolesti v trávicím ústrojí. Ústup obtíží po nitroglycerinu není úplně specifický pouze pro ischemické bolesti a může se vyskytovat i při onemocněních jícnu. Bolesti z pohybového aparátu či z hrudní stěny je často možné reprodukovat palpací, tyto bolesti dobře reagují na běžná analgetika nebo na spasmolytika. Ostrou bolest, zhoršující se s hlubokým nádechem a vleže, označujeme jako perikardiální nebo pleuritickou bolest. Přidružené symptomy jako například dušnost a oboustranné otoky dolních končetin mohou být známkou srdečního selhání, kašel a horečka se objevují u pneumonie, jednostranný bolestivý otok dolní končetiny ve spojení s dušností a bolestí na hrudi vázanou na nádech je suspektní z tromboembolické nemoci.

### 1.2.2. Fyzikální vyšetření

Nález při fyzikálním vyšetření u pacientů s bolestí na hrudi nebývají specifické. U nekomplikovaného infarktu myokardu bývá fyzikální nález často zcela normální. U pacientů na urgentním příjmu je v rámci triáže nezbytné rychle zhodnotit vitální funkce (krevní tlak, tepová a dechová frekvence, saturace krve kyslíkem, stav a kvalita vědomí, teplota) a posoudit celkový vzhled pacienta. Jinak by mělo fyzikální vyšetření probíhat standardně a strukturovaně

od hlavy k patě. U pacientů s bolestmi na hrudi je vhodné věnovat zvýšenou pozornost zhodnocení náplně krčních žil, auskultaci srdce a plic, vyšetření dolních končetin, palpaci hrudníku a břicha a pulzacím na periferních tepnách. Izolované zhodnocení symptomů a objektivních známek nestačí pro vyloučení akutního koronárního syndromu pro jejich nízkou prediktivní hodnotu (48).

V následujícím odstavci popisujeme některé nálezy, které nás mohou upozornit na zvýšené riziko závažného onemocnění, ale pro jednotlivé stavy nejsou patognomické. Mezi nejčastější projevy potencionálně závažného kardiálního nebo plicního onemocnění patří hypotenze, tachykardie, srdeční šelest nebo asymetrický plicní poslech. Hypotenzí a zpomaleným kapilárním návratem na periférii končetin se může manifestovat kardiogenní šok při komplikovaném infarktu myokardu, hemoragický šok na podkladě akutního krvácení při disekci aorty nebo obstrukční šok při masivní plicní embolii a srdeční tamponádě. Zvýšená náplň krčních žil, oboustranné chropy na plicích či otoky dolních končetin mohou svědčit pro srdeční selhání při ischemii myokardu. Někdy ale naopak mohou být bolesti na hrudi sekundární při srdečním selhávání a hypoxii. Pro plicní embolii je charakteristický objektivní nález dušnosti s normálním poslechoвым nálezem na plicích. U pneumonie slyšíme chropy nebo vrzoty pouze na jedné straně hrudníku, u pneumotoraxu je dýchání na postižené straně neslyšné. Kardiální příčiny bolesti jako například aortální stenóza, aortální insuficience nebo hypertrofická obstruktivní kardiomyopatie jsou spojené s charakteristickým šelestem na srdci. Při perikarditidě či pleuritidě můžeme v iniciálním stádiu nemoci slyšet třecí šelest. Rozdílná náplň pulzu na periférii končetin může upozornit na možnou disekci aorty, tento příznak má jenom 30 % sensitivitu (49). Vyvolání bolesti při palpaci hrudníku snižuje pravděpodobnost akutního koronárního syndromu, ale zcela jej nevylučuje. Při pásovém oparu je bolest na hrudi lokalizovaná v postiženém dermatomu podél mezižeberních nervů a je spojena s exantémem.

### **1.2.3. Elektrokardiografie**

Elektrokardiografie má klíčovou roli v triáži pacientů s bolestmi na hrudi. Dvanácti svodové EKG by mělo být natočeno a interpretováno lékařem do 10 minut od prvního medicínského kontaktu s pacientem. Prioritou je rychlá identifikace pacientů s bolestmi na hrudi a s perzistujícími elevacemi ST úseků, kteří vyžadují akutní provedení invazivní koronární angiografie. Dále můžeme pomocí elektrokardiogramu identifikovat i jiné obrazy svědčící pro závažné koronární postižení nebo závažné poruchy rytmu. Krátkodobá kontinuální monitorace rytmu je vhodná u většiny rizikových pacientů s bolestmi na hrudi na urgentním

příjmu do definitivního vyloučení závažné kardiální příčiny pomocí dalších paraklinických metod.

V diferenciální diagnostice bolestí na hrudi je přínosné hodnocení ST segmentu, vlny T, trvání a morfologie QRS komplexu a případně i trvání QT a PQ intervalu. Nejčastější a nejcharakterističtější známkou ischémie myokardu jsou denivelizace ST úseku, které si vysvětlujeme vznikem elektrického gradientu mezi zdravou a nepoškozenou srdeční tkání a tzv. toky z poškození. Průběh ST segmentu (úsek od konce QRS komplexu v takzvaném J bodu do začátku T vlny) nad izoelektrickou linií nazýváme ST elevace a pod ní jako ST deprese. U ST elevací ještě rozlišujeme konkávní průběh při vyklenutí směrem dolů a konvexní průběh při vyklenutí směrem nahoru. ST deprese mohou mít horizontální, descendentní (klesající) nebo ascendentní (stoupající) charakter. Ve velmi včasném stadiu infarktu myokardu můžeme zachytit vysoké a pozitivní T vlny - tzv. hyperakutní T, v dalším průběhu se T vlny často negativizují (inverze T). Jindy je známkou ischémie upravení dříve negativní T vlny (pseudonormalizace). Známkou již proběhlého infarktu myokardu na EKG je vymizení pozitivní amplitudy úvodní části QRS komplexu (amputace R vlny) nebo negativní začátek QRS komplexu (Q kmit). Prodloužení QRS komplexu nad 120 ms signalizuje převodní poruchu, která může být navozená akutní i proběhlou ischémií, ale i velkým spektrem jiných onemocnění a stavů. U akutní ischémie myokardu a taky u tako-tsubo syndromu vidíme prodloužení QT intervalu, které je odrazem poruchy repolarizační fáze kardiomyocytů.

Diagnostika STE-AKS podle EKG většinou nečiní obtíže. Kritérii pro patologické ST elevace suspektní z akutního infarktu myokardu jsou: nové perzistující elevace ST úseku v bodě J ve 2 nebo více sousedních svodech kromě V2-3 větší nebo rovné 0,1 mV. Ve svodech V2-3 jsou kritéria pro patologické ST elevace specifická podle věku a pohlaví: a)  $\geq 0,15$  mV pro ženy, b)  $\geq 0,20$  mV pro muže nad 40 let a c)  $\geq 0,25$  mV pro muže do 40 let věku. Na základě lokalizace elevací ST úseků můžeme klasifikovat infarkty přední, spodní, boční a zadní stěny a lze předpokládat i místo uzávěru/zúžení věnčité tepny.

Spektrum elektrokardiografických nálezů u pacientů s akutním koronárním syndromem bez perzistujících elevací ST úseků je značně široké. Potkat se můžeme s přechodnými ST elevacemi, přechodnými i perzistujícími depresemi ST úseků, inverzí a pseudonormalizací T vln, nově vzniklou ramínkovou blokádou, Q-kmity či se zcela normální EKG křivkou. Pro akutní ischémii myokardu svědčí nově vzniklé horizontální nebo descendentní deprese ST úseků  $\geq 0,05$  mV a/nebo inverze T vlny  $\geq 0,1$  mV ve dvou sousedních svodech s prominentním kmitem R nebo poměrem R/S nad 1 (40).



U pacientů s přetrvávající nebo recidivující bolestí na hrudníku, velkou klinickou suspekci na akutní koronární syndrom a nedignostickou EKG křivkou, bychom měli EKG vyšetření zopakovat v odstupu 10-15 minut a případně doplnit záznam z doplňkových svodů. U pacientů s podezřením na infarkt zadní stěny (ST deprese s pozitivní T vlnou a vysokým R kmitem ve svodech V1-3) je potřebné použít tzv. zadní svody (V7-9), při suspekci na infarkt pravé komory můžeme použít svody z pravého prekordia (V3R, V4R). Svod aVR bývá při interpretaci elektrokardiografické křivky často opomíjen (29). Elevace ST úseku  $\geq 0,1$  mV ve svodu aVR v spojení s depresemi ST  $\geq 0,1$  mV v šesti a více svodech svědčí pro rozsáhlou ischemii myokardu (25). S tímto obrazem se setkáváme při ischemii myokardu na podkladě stenózy kmene levé věnčité tepny nebo při závažném poškození všech 3 věnčitých tepen. Tento nález představuje ekvivalent STEMI a je rovněž indikací k urgentní koronární angiografii.

V případě raménkové blokády a komorové stimulace je narušená nejenom fáze depolarizace ale i komorové repolarizace. Přítomné repolarizační změny u těchto stavů tak často maskují případné ischemické změny. Existuje několik algoritmů k rozpoznání akutního infarktu myokardu v těchto případech. Nejznámější jsou kritéria podle Sgarbossově (50), která mají 90 % specifickosti pro diagnostiku STEMI. Pokud mají pacienti s blokádou levého Tawarova raménka (LBBB) trvající bolesti na hrudi a je vysoká klinická suspekce na akutní koronární syndrom, měli bychom k nim přistupovat jako k pacientům se STE-AKS a indikovat akutní koronarografii bez ohledu na to, jestli se jedná o nově vzniklou raménkovou blokádu či blokádu starého data. V zbylých případech se doporučuje vyčkat stanovení troponinu k potvrzení či vyloučení myokardiálního poškození.

Diagnostické ST elevace má jenom malý zlomek pacientů na urgentním příjmu. Většina nemocných má nespecifické změny, nebo zcela normální křivku (51). Normální elektrokardiogram nevyklučuje kardiální příčinu obtíží. Pacienti s normálním EKG a prokázaným infarktem myokardu mají nižší mortalitu a nižší výskyt kardiálních příhod proti pacientům s patologickým EKG (52,53). Senzitivita elektrokardiografie pro diagnózu akutního infarktu myokardu u pacientů s bolestmi na hrudi je nízká a pohybuje se kolem 50 % (54).

U pacientů s bolestmi na hrudi můžeme nalézt rozličné tzv. nespecifické repolarizační změny, které nesplňují výše popsaná kritéria infarktových ST depresí či inverzí T vlny. Tyto nálezy značně znesnadňují diagnostiku akutního koronárního syndromu. Repolarizační změny mohou být vyvolány ischemií myokardu ale i rozličnými kardiálními a nekardiálními příčinami, jako například: komorová preexcitace, Brugadaův syndrom, perikarditida a myokarditida, poruchy srdečního rytmu, elektrolytové poruchy, intoxikace, subarachnoidální krvácení,

hypertrofie levé komory u aortální stenózy či hypertrofické kardiomyopatie, zatížení pravé komory u akutní plicní embolizace nebo chronické plicní hypertenze. V některých případech pomůže i porovnání se staršími EKG křivkami, pokud jsou k dispozici. Do EKG obrazu plicní embolie patří sinusová tachykardie, nově vzniklá blokáda pravého Tawarova raménka nebo McGinn-Whiteovo znamení S1Q3T3 (hluboký S kmit ve svodu I, Q kmit a negativní T vlna ve svodu 3). U některých pacientů s plicní embolizací může elektrokardiogram imitovat repolarizační změny jako u akutního koronárního syndromu: inverze T vlny ve V1-3 je odrazem tlakového přetížení pravé komory, ST elevace v spodních svodech II, III, aVF a ve svodu V1 jsou odrazem ischemie pravé komory. V počátečním stádiu perikarditidy nacházíme difusní nahoru konkávní elevace ST úseků (na rozdíl od infarktu kde jsou elevace konvexní a lokalizované do příslušného povodí), deprese PR segmentu a klesající segment TP (Spodickovo znamení), který je patrný především ve svodu II a ve svodech z laterálního prekordia. U pacientů s aortální stenózou a hypertrofickou kardiomyopatií lze nalézt hypertrofii a přetížení levé komory, při tamponádě je voltáž QRS komplexů neúměrně nízká.

#### **1.2.4. Laboratorní vyšetření**

Laboratorní vyšetření je integrální součástí vyšetřovacího postupu u pacientů s bolestmi na hrudi. Jednotlivé laboratorní nálezy mohou usměrnit rozhodování, ale jejich senzitivita je opět nízká. Nízké hladiny hemoglobinu svědčí pro anémii jako možnou příčinu sekundární ischemie myokardu. Leukocytóza může být projevem infekce plic a dýchacích cest, nebo sekundární při stresové reakci organismu na rozsáhlejší infarkt myokardu či plicní embolizaci. Pro infekční příčiny bolestí na hrudi je senzitivnější stanovení C-reaktivního proteinu (CRP) nebo prokalcitoninu, oba markery zánětu ale mají své limitace v nižší specificitě. Před indikací CT angiografie s použitím kontrastní látky je dobré znát hladiny kreatininu. V širší diferenciatní diagnostice nás mohou zvýšené hodnoty jaterních testů, bilirubinu a pankreatických enzymů nasměrovat na možnou biliární koliku, cholecystitidu či pankreatitidu. Tyto stavy se mohou v počátečním stádiu projevit bolestí na hrudníku či v epigastriu.

Často používaným laboratorním vyšetřením u pacientů s bolestmi na hrudi je stanovení D-dimerů. Jedná se o degradační produkty vznikající při rozpadu fibrinu, které jsou nespecifickým markerem probíhající trombózy a spontánní fibrinolýzy. Největší důkazy máme o jejich použití v diagnostice plicní embolie a disekce aorty. Normální hodnoty (do 0,5 mg/l) u pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností prakticky vylučují plicní embolii a disekci aorty. Naopak při zvýšených hladinách je k potvrzení diagnózy nutné další, hlavně zobrazovací

vyšetření (v obou případech upřednostňujeme CT angiografii). S věkem hladina D-dimerů přirozeně stoupá, a proto bychom u pacientů nad 50 let měli pro vyloučení plicní embolie používat hodnoty vztažené k věku (rozhodovací mez = věk x 0,01 mg/l).

Nejdůležitější postavení mají laboratorní markery v diagnostice akutního infarktu myokardu. Laboratorní diagnostika AIM prodělala v posledních desetiletích výrazné změny. Historicky užívané biomarkery myokardiální nekrózy jako aspartátaminotransferáza (AST), laktátdehydrogenáza (LDH) a kreatinkináza (CK) a její MB frakce (CK-MB) se v současnosti pro svojí nižší senzitivitu používají v diagnostice infarktu myokardu již jen zcela výjimečně. Zlatým standardem laboratorní diagnostiky akutního infarktu myokardu je aktuálně stanovení srdečních troponinů.

## **Troponiny**

Kardiální troponin I (TnI) a troponin T (TnT) jsou strukturální proteiny, které se vyskytují pouze v srdečním svalu. Troponinový komplex je součástí tenkých filamentů kardiomyocytů a hraje klíčovou roli v regulaci spojení excitace a kontrakce v srdci. Za normálních okolností se troponin v krvi nevyskytuje. Nejčastěji se troponiny uvolňují do krve při nekróze kardiomyocytů, a proto je troponin považován za velmi senzitivní biomarker myokardiální nekrózy. Jedním z možných mechanismů vzestupu troponinu bez nekrózy kardiomyocytů je apoptóza – programovaná smrt buněk při fyziologické obměně buněk (troponiny se uvolňují difuzí přes buněčnou membránu či odevzdáváním mimo buňky přes membránové výběžky - tzv. blebs). Dalším zvažovaným mechanismem zvýšení troponinu v krvi je zpomalená clearance troponinových komplexů z krve (například při renálním selhání) (55).

Poškození myokardu může být způsobeno mnohými mechanismy, jako například ischemie, zánět, úraz nebo toxiny. Srdeční troponiny T a I jsou orgánově specifické pro myokard, avšak jejich zvýšení není specifické pro ischemii myokardu. Mnoho kardiálních onemocnění a nekardiálních stavů může vést k poškození myokardu a uvolnění troponinů do krve, a to i při nepřítomnosti postižení velkých epikardiálních věnčitých tepen (56). Zvýšené hodnoty troponinu jsou spojené s horší prognózou. Při infarktu myokardu zvýšení hladiny troponinu nastupuje za 3-6 hodin, vrchol dosahuje za 12-72 hodin a zvýšené hladiny přetrvávají 7-14 dní.

Právě dynamická změna hodnoty troponinu při opakovaném stanovení s časovým odstupem je nezbytná pro průkaz akutního infarktu myokardu. Dynamický vzestup a/nebo

pokles hladiny srdečního troponinu v čase je nezbytnou podmínkou pro diagnózu akutního infarktu myokardu (40). Rozlišovací mez je stanovena na 99. percentil horního referenčního rozmezí (URL) pro zdravou populaci, tato mez se liší mezi různými výrobci testů. Proto je nezbytné vědět, jaký test máme k dispozici a jak má nastavené rozhodovací limity. Pro diagnózu akutního infarktu myokardu je další důležitou podmínkou přítomnost alespoň jednoho z následujících: symptomy konzistentní s myokardiální ischemií, kompatibilní změny na elektrokardiogramu nebo typický náleznost postižení při invazivní koronarografii. Pokud máme dynamické změny troponinu v čase bez výše uvedených podmínek, mluvíme pouze o akutním poškození myokardu. Možné příčiny zvýšení hladiny troponinu a myokardiální poškození jsou uvedené v tabulce 4.

Tachyarytmie a bradyarytmie
Srdeční selhání
Nekorigovaná hypertenze
Myokarditida
Tako-tsubo syndrom
Kardiomyopatie
Chlopenní vady
Koronární spasmus, koronární embolizace nebo vaskulitida koronárních tepen
Infiltrativní onemocnění srdce (amyloidóza, sarkoidóza)
Poškození myokardu léky a toxiny
Srdeční procedury (PCI, CABG, elektrická kardioverze)
Disekce aorty
Kontuze myokardu
Plicní embolie
Kritické stavy (šok, sepse)
Akutní poškození CNS (krvácení, ischemie, meningitida)
Thyreopatie
Extrémní fyzická zátěž (maratonský běh)
Onemocnění ledvin
Respirační selhání, hypoxie, anémie

**Tabulka 4 Příčiny zvýšených hodnot srdečních troponinů v krvi kromě akutní ischemie myokardu.**  
Upraveno podle (40).

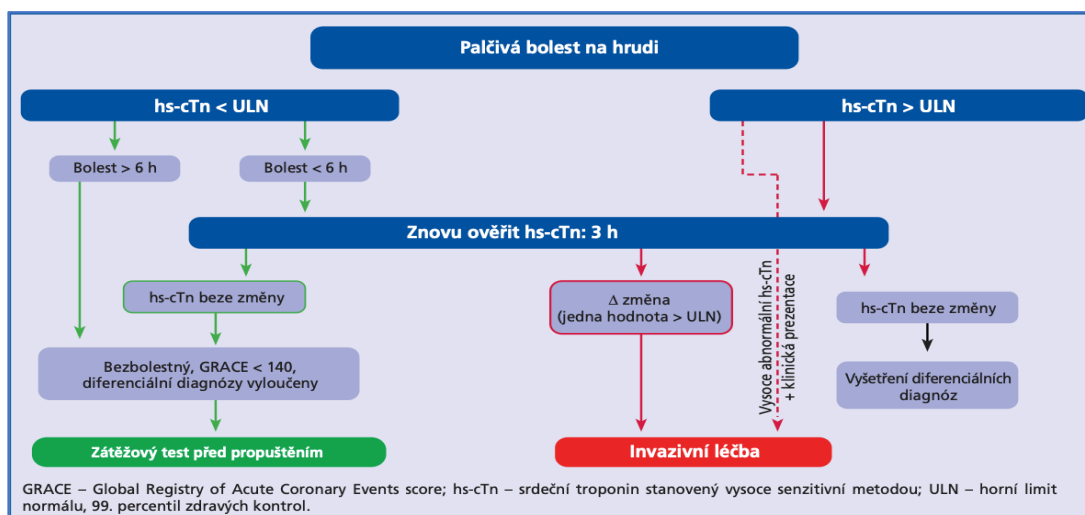
Aktuální doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu pacientů s akutním koronárním syndromem doporučují stanovení troponinu vysoce senzitivní metodikou (hs-Tn) (25). V porovnání se stanovením konvenčními testy, je výhodou vysoce senzitivních testů vyšší senzitivita, zkrácení doby do detekce nejmenší hladiny troponinu po kardiálním inzultu a rovněž je kratší i doba nutná k průkazu signifikantní změny hladiny troponinu. Analytickou podmínkou pro vysoce senzitivní test je koeficient variability na 99. percentilu horního

referenčního rozmezí pro daný test nižší než 10 %. Vysoce senzitivními testy dokážeme přesně stanovit hladinu troponinu u relativně vysokého počtu zdravých jedinců, což vedlo k nárůstu infarktu myokardu 2. typu. Koncentraci srdečních troponinů je potřebné interpretovat spíše jako kontinuální proměnnou.

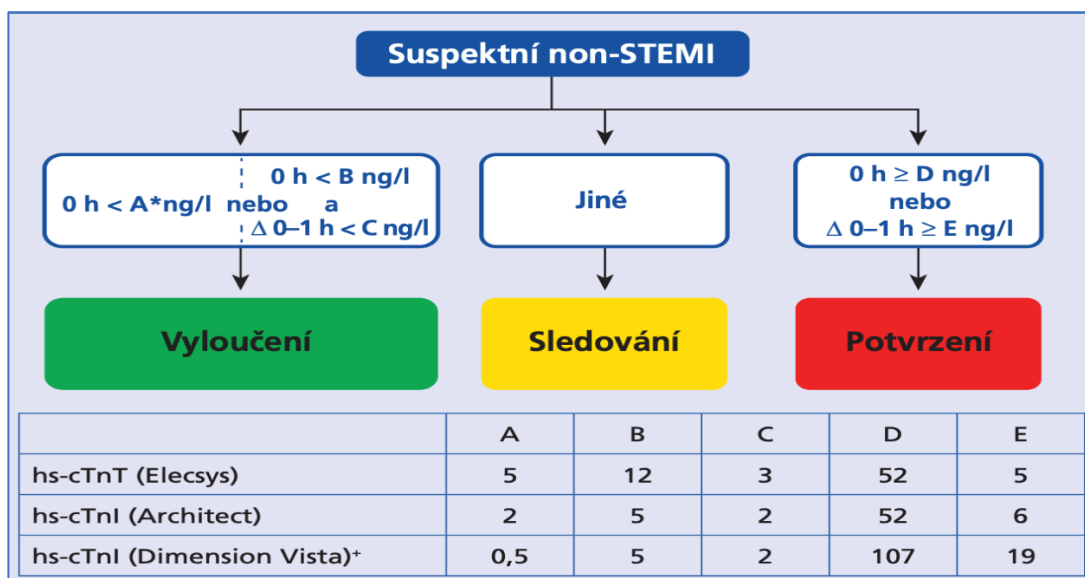
V současné době jsou validovány 3 troponinové algoritmy (jednohodinový, dvouhodinový a tříhodinový algoritmus) pro laboratorní vyloučení nebo potvrzení akutního myokardiálního poškození. Velmi nízké koncentrace troponinu pod limitem detekce (LoD - z angl. limit of detection, nejnižší možná koncentrace troponinu, kterou je daný test schopný spolehlivě detekovat a rozlišit) může s 99 % jistotou spolehlivě vyloučit akutní infarkt myokardu z jediného krevního odběru. V ostatních případech je nutné opakované stanovení troponinu, tzv. sériové testování, při kterém se vstupní koncentrace (čas  $T_0$ ) porovnává s hladinou získanou z krevního vzorku odebraného s fixním časovým odstupem (čas  $T_1$ ) bez ohledu na délku trvání nebo čas začátku symptomů. Klinicky významná změna koncentrace troponinu mezi prvním a druhým vzorkem (tzv. delta) se liší podle výrobce diagnostického testu. Optimální je hodnotit absolutní změnu koncentrace troponinu, obzvláště při interpretaci nízkých hodnot troponinu, protože velmi malé změny koncentrace troponinu jsou náchylnější k analytické chybě a tím pádem ke špatné interpretaci testu. Zavedení vysoce senzitivních testů výrazně zlepšilo účinnost triáže pacientů s bolestmi na hrudi na urgentním příjmu. Interpretace výsledku však vyžaduje integraci všech klinických informací. I když vyloučíme akutní infarkt myokardu, pacienti s myokardiálním poškozením mají zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod (40).

Pro tříhodinový algoritmus (0h/3h) platí, že akutní infarkt myokardu je spolehlivě vyloučen pokud: a) vstupní a kontrolní hodnota troponinu zůstává pod 99. percentilem horního referenčního rozmezí a pacient nemá nadále bolesti na hrudi a zároveň má nízké riziko hospitalizační mortality podle GRACE skóre (< 140 bodů), nebo b) u pacientů, kteří přicházejí více než 6 hodin od začátku bolesti a mají normální vstupní hodnotu troponinu (v tomto případě není potřeba stanovovat troponin s odstupem). Akutní IM je potvrzen pokud: a) pacient má výrazně zvýšenou vstupní hodnotu troponinu (v čase  $T_0$ ), nebo b) dochází k signifikantnímu vzestup troponinu po 3 hodinách (čas  $T_1$ ). Problémem tohoto algoritmu je, že nemá stanovené přesné cut-off hladiny troponinu pro potvrzení a vyloučení akutního IM. Pacienty, kteří nespĺňujú výše uvedená kritéria a jsou v tzv. „šedé zóně“ je potřebné dále vyšetřit (další kontrola troponinu, CT-koronarografie nebo zátěžový zobrazovací test). Jednohodinový algoritmus (0h/1h) proti tříhodinové verzi umožňuje bezpečné vyloučení AIM i u pacientů s mírnými nespecifickými repolarizačními změnami na elektrokardiogramu, vynechává

nutnost použití klinického skórovacího systému a zkracuje dobu čekání na urgentním příjmu o 2 hodiny. Navíc má přesně definované rozhodovací meze hodnot troponinu, které jsou rozdílné pro validované eseje od rozdílných výrobců. Dvouhodinový algoritmus (0h/2h) má podobnou přesnost jako jednohodinový algoritmus, potřebná delta troponinu k potvrzení nebo vyloučení IM je ale v absolutních hodnotách větší a tím pádem méně ovlivněna analytickou chybou.



Obrázek 3 Tříhodinový rozhodovací algoritmus (0h/3h). Převzato z (57).



Obrázek 4 Jednohodinový rozhodovací algoritmus (0h/1h). Rozhodovací limity se liší podle typu stanoveného troponinu a výrobce použitého testu. Převzato z (57).

## 1.2.5. Zobrazovací metody

### 1.2.5.1. Echokardiografie

Echokardiografie patří mezi základní modalitty pro diagnostiku a monitorování pacientů s akutním kardiovaskulárním onemocněním (58). Echokardiografické nálezy jsou součástí univerzální definice akutního infarktu myokardu. Echokardiografické vyšetření by mělo být dostupné na urgentním příjmu nebo na jednotce pro vyšetření bolestí na hrudi. Jedná se o neinvazivní, rychlé a lehce dostupné vyšetření, které je možno provést na lůžku pacienta. Echokardiografie je u pacientů s bolestmi na hrudi doporučena při: velkém podezření na akutní koronární syndrom, při současném srdečním selhání, oběhové nestabilitě, při podezření na akutní aortální syndrom, myokarditidu, perikarditidu, plicní embolizaci či stenózu aortální chlopně. Naopak echokardiografické vyšetření není nezbytně nutné provádět při zjevně nekardiální příčině bolestí, nebo při velmi nízkém kardiovaskulárním riziku.

Echokardiografické známky svědčící pro možnou myokardiální ischemii jsou: lokální porucha kinetiky levé komory, systolická dysfunkce levé komory, porucha myokardiální perfuse při kontrastní echokardiografii nebo snížená lokální kontraktilita při hodnocení myokardiální deformability (strain imaging) (58). Normální echokardiografický nálezy u pacienta s bolestmi na hrudi nevylučuje akutní koronární syndrom, plicní embolizaci ani disekci aorty. Nálezy dilatace pravé komory u hemodynamicky nestabilního pacienta nebo při srdeční zástavě s klinickou suspekci na plicní embolii opravňuje k podání systémové trombolýzy (při absenci absolutních kontraindikací).

Na urgentním příjmu si většinou vystačíme s transtorakální echokardiografií, transezofageální vyšetření můžeme využít při podezření na akutní aortální syndrom při nedostupnosti nebo kontraindikaci výpočetní tomografie. Kromě anatomických informací nám echokardiografie umožňuje získat i funkční hemodynamická data jako například neinvazivní odhad plicní hypertenze a plicního tlaku levé komory, odhad volémie na základě šíře a kolapsibility dolní duté žíly či kalkulovat srdeční výdej. Kromě srdce lze pomocí sonografie neinvazivně a bez radiační zátěže zhodnotit přítomnost pneumotoraxu (absence klouzání pleury - tzv. sliding), volné tekutiny v hrudní, břišní a perikardiální dutině, známky plicního městnání (četné B-linie a tzv. komety) či přítomnost trombu v hlubokém žilním systému dolních končetin u pacientů s podezřením na tromboembolickou nemoc. Echokardiografické vyšetření již není výsadou pouze kardiologů, schopnost provedení bazálního vyšetření srdce a hrudníku se stává základní součástí výcviku lékařů urgentní medicíny a v intenzivní péči.

### 1.2.5.2. RTG a výpočetní tomografie

Prostý rentgenový snímek hrudníku je jednoduchá, neinvazivní a dobře dostupná zobrazovací metoda s malou radiační zátěží. V diferenciální diagnostice bolestí na hrudi by měl být zvážen hlavně u starších pacientů, kde příčina bolesti není zjevná z anamnézy a fyzikálního vyšetření. Dále je rentgen plic obzvláště vhodnou metodou u pacientů s přepokládanou plicní příčinou obtíží. Může odhalit pneumonii, tumor plic nebo pneumotorax jako příčinu akutní bolesti. Další užitečnou oblastí využití jsou patologie z pohybového aparátu jako spondylóza, fraktury žeber a kompresivní fraktury hrudních obratlů. Někdy RTG nález může nepřímo poukazovat na stavy, které je potřeba potvrdit jinými metodami: rozšíření srdečního stínu při perikarditidě nebo tamponádě, rozšíření mediastina při aneurysmatu aorty, kalcifikace v aortální chlopni při degenerativní aortální stenóze. Při akutním koronárním syndromu je nález často normální, a proto není RTG plic rutinně doporučovanou metodou u všech pacientů.

Výpočetní tomografie se etablovala jako metoda první volby k potvrzení akutní plicní embolizace (APE) a akutní disekci aorty (DA) (59). Jedná se o neinvazivní, rychlé a snadno dostupné vyšetření. Nevýhodou je radiační zátěž, ale v indikovaných případech jistě benefit vyšetření převyšuje rizika. Pro angiografické vyšetření (CTA) je nezbytné nitrožilní podání jodové kontrastní látky, proto bychom neměli zapomínat na alergickou anamnézu pacienta a stav renálních funkcí. Pro vyloučení APE a DA má CTA velmi vysokou negativní prediktivní hodnotu. Pro plicní embolii je charakteristickým nálezem výpadek sycení kontrastní látky ve větvích plicní tepny. CTA může dále zhodnotit i přítomnost plicního infarktu, trombů v pravostranných srdečních oddílech a dilatace a přetížení pravé komory (reflux kontrastní látky do dolní duté žíly). CTA dokáže potvrdit přítomnost intimální trhliny u akutní disekce aorty, lokalizaci entry, rozsah postižení aorty a ischemii orgánů a tkání zásobených z postiženého úseku aorty. Rizikovými nálezy u disekce aorty je hemotorax a přítomnost tekutiny v perikardu.

Pokrok v oblasti výpočetní tomografie umožnil neinvazivní vyšetření věncitých tepen u pacientů s podezřením na akutní koronární syndrom, ale i u těch, kde bylo laboratorně vyloučeno myokardiální poškození opakovaným stanovením srdečního troponinu. CT koronarografie je rychlá a přesná metoda určená pro vyloučení obstrukční koronární aterosklerózy pro svoji vysokou negativní prediktivní hodnotu (60). Není vhodná pro velmi obézní pacienty, pacienty s výraznými kalcifikacemi koronárních tepen a koronárními stenty, a při poruchách srdečního rytmu, protože při vyšetření se náběr dat řídí EKG. Své uplatnění



má spíše u mladších pacientů bez známé koronární nemoci a s nízkým rizikem koronární nemoci. Vysoká přesnost CT vyšetření pro potvrzení plicní embolie a disekce aorty a schopnost bezpečně vyloučit koronární nemoc mělo za následek zavedení tzv. „triple rule-out“ protokolů, kdy je možné při jednom vyšetření současně vyloučit všechny tři život ohrožující příčiny bolestí na hrudi. Proti samotné CT koronarografii je ale potřeba počítat s delším časem vyšetření, větším množstvím použité kontrastní látky a rovněž s větší radiační dávkou.

### **1.2.6. Invazivní koronární angiografie**

Selektivní koronární angiografie (SKG, ICA) je invazivní metoda, která nadále představuje zlatý standard v diagnostice koronární nemoci srdce. Zhodnocení přítomnosti, lokalizace, závažnosti a komplexnosti aterosklerotického postižení věnčitých tepen patří mezi její nesporné výhody. Nové metodiky jako hodnocení frakční průtokové rezervy (FFR), optická koherenční tomografie (OCT) nebo použití intravaskulárního ultrazvuku (IVUS) přidávají další informace o hemodynamické významnosti koronárních stenóz a detailní anatomii cévní stěny. I přesto nesmíme zapomínat na rizika a komplikace této invazivní metody – poškození cév instrumentářiemi, krvácení, poškození ledvin kontrastní látkou, alergické reakce, závažné arytmie či selhání srdce. Vždy je proto nezbytné individuální posouzení přínosu a rizik pro daného pacienta.

Ke koronarografii indikujeme pacienty s potvrzeným akutním koronárním syndromem, typickými symptomy a vysokým kardiovaskulárním rizikem, pacienty s významnou ischemií prokázanou při neinvazivních zobrazovacích metodách před případnou revaskularizací a dále případně i pacienty s trvající suspekci na koronární etiologii obtíží, u kterých ostatní vyšetřovací metody definitivně nepotvrdily nebo nevyloučily diagnózu. Urgentní koronarografie je doporučena pro pacienty s akutním koronárním syndromem s perzistujícími elevacemi ST úseků a u pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevací s vysokým rizikem. Ukazateli vysokého rizika u NSTEMI-ACS jsou trvající nebo recidivující bolesti nereagující na farmakologickou léčbu, dynamické repolarizační změny na EKG, hemodynamická nestabilita, kardiogenní šok, závažné poruchy rytmu, oběhová zástava, akutní srdeční selhání a mechanická komplikace IM. Tyto skupiny rovněž indikujeme k urgentní koronarografii, protože mají největší přínos z invazivní terapie a nejvyšší riziko z prodlevy. Koronární angiografie nabízí kromě diagnostiky i možnost terapie (perkutánní koronární intervence) v průběhu jednoho vyšetření.

### 1.2.7. Zátěžové testy

Zátěžové testy jsou primárně určené pro pacienty ve středním riziku kardiálních příhod, u kterých byl vyloučen akutní koronární syndrom. Vzhledem k náročnosti a dostupnosti jsou většinou prováděny ambulantně, až po propuštění z urgentního příjmu. Mezi nejběžnější metody patří zátěžové EKG, zátěžová echokardiografie, perfuzní scintigrafie myokardu, zátěžová magnetická rezonance a pozitronová emisní tomografie (PET). Základním principem zátěžových testů je navýšení metabolických požadavků na myokard při zátěži a navození nepoměru mezi potřebou a přísunem substrátů, který není v klidu patrný. K průkazu myokardiální ischemie se využívají různé formy zátěže jako například: fyzická zátěž (jízda na bicyklovém ergometru, běžecký pás), inotropní zátěž (dobutamin) nebo vasodilatační zátěž (dipyridamol, adenosin, regadenoson). Ischemie myokardu navozená zátěží má rozličné projevy, které pak detekují jednotlivé vyšetřovací metody: u zátěžové ergometrie jsou to ischemické elektrokardiografické repolarizační změny, u zátěžové echokardiografie a magnetické rezonance lokální poruchy kinetiky levé komory, scintigrafie hodnotí poruchy vychytávání radiofarmaka podle změn perfuse a PET sleduje poruchy metabolismu. Při ischemii myokardu dochází nejdříve k poruše metabolismu a perfuse, pak k narušení diastolické a posléze i systolické funkce myokardu, dále k repolarizačním změnám na elektrokardiogramu a až v posledním kroku se objeví bolest na hrudi. Metody, které detekují časnější změny v ischemické kaskádě mají vyšší senzitivitu a specificitu.

Zátěžové testy dokáží zhodnotit nejenom přítomnost obstruktivní koronární nemoci, ale i posoudit rozsah a závažnost myokardiální ischemie. To má nejenom prognostický význam, ale je to důležité i pro vedení terapie a hodnocení nutnosti případné revaskularizace. Každý z testů má svoje indikace, kontraindikace, výhody a nevýhody, které by měl indukující lékař předem zvážit a rozhodnutí prodiskutovat s plně informovaným pacientem. Při výběru zátěžového testu nesmíme zapomínat na dostupnost dané metody na pracovišti a její cenu. Srovnání zátěžových a zobrazovacích testů je v tabulce 5.

	Ergometrie	Zátěžová echokardiografie	Zátěžový SPECT	Zátěžová MR	CT-CA	ICA
<b>Sensitivita</b>	58 %	85 %	87 %	90 %	95 %	98 %
<b>Specifická</b>	62 %	82 %	70 %	80 %	81 %	82 %
<b>Výhody</b>	absence záření, nenáročnost, dobrá dostupnost, posouzení zátěžové kapacity	nulové záření, hodnocení struktury, funkce a viability myokardu, vysoká specifická pro vyloučení CAD	vysoká senzitivita pro potvrzení CAD, hodnocení viability myokardu, prognostické informace	nulové záření, nejpřesnější informace o struktuře a tkáňové charakteristice myokardu	zhodnocení koronární anatomie a významnosti stenóz, hodnocení struktury	nejpřesnější hodnocení anatomie věnčitých tepen, hemodynamické hodnocení stenóz (FFR, iFR), možnost intervence
<b>Nevýhody</b>	nízká specifická a senzitivita, limitace při bazálně abnormálním EKG	subjektivní hodnocení, často limitovaná kvalita obrazu (nutnost kontrastního zobrazení), vyžaduje větší zkušenosti vyšetřujícího	radiační zátěž, limitace vyšetření (artefakty z jater a prs u žen, LBBB, poruchy rytmu, balancovaná MVD)	nemožnost dynamické zátěže, limitace u arytmií, kovové materiály, klaustrofobie pacienta, omezená dostupnost	radiační zátěž, limitace u arytmií, u těžkých kalcifikací, při výrazné obezitě a v hodnocení menší koronárních tepen, jodová kontrastní látka (alergie, CIN)	radiační zátěž, komplikace z invazivity procedury (krvácení, poranění nervů a cév, embolizace), jodová kontrastní látka (alergie, CIN)

**Tabulka 5 Srovnání zátěžových a zobrazovacích metod pro diagnostiku koronární nemoci.** CAD - koronární nemoc srdce. CIN - kontrastní látkou indukovaná nefropatie. CT-CA - CT koronární angiografie. EKG - elektrokardiogram. FFR - frakční průtoková rezerva. ICA - invazivní koronární angiografie. iFR - instantaneous wave-free ratio. LBBB - blokáda levého Tawarova raménka. MR - magnetická rezonance. MVD - nemoc více koronárních tepen. PTP - předtestová pravděpodobnost. SPECT - radionuklidová perfuzní scintigrafie myokardu. Upraveno podle (61,62).

### 1.3. Specifika bolestí na hrudi u pacientů ve vyšším věku

Velkou část pacientů s bolestmi na hrudi představují senioři, téměř polovina nemocných s bolestí na hrudi je ve věku nad 65 let (12). Co se týká pohlaví, dominují v kategorii pacientů s bolestmi na hrudi nad 65 let ženy. Starší pacientky mají častěji vegetativní doprovodné projevy, jsou více symptomatické a dříve vyhledávají zdravotní pomoc. I přes tyto skutečnosti, se ale ženám méně často dostane včasné a adekvátní péče. (63).

Pacienti nad 75 let mají největší podíl na celkovém počtu pacientů s akutním koronárním syndromem a mají nejvyšší mortalitu. I v této věkové kategorii ale dominují jiné

než kardiální příčiny obtíží (64). Nejčastější příčinou akutní bolesti na hrudi u pacientů nad 65 let na urgentních příjmech ve Spojených státech jsou nekardiální bolesti na hrudi (více než 50 %), dále koronární nemoc srdce (10 %), poruchy srdečního rytmu (5 %), akutní infarkt myokardu (5 %), městnavé srdeční selhání (5 %) a pneumonie (3 %) (7).

Věk je nezávislý rizikový faktor pro koronární nemoc. Většina nemocných, kteří umírají na ischemickou chorobu srdeční má nad 65 let. Prognóza starších pacientů s potvrzeným akutním koronárním syndromem je mnohem horší než u mladších. Zatímco 30denní mortalita na NSTEMI je 2 % u jedinců pod 65 let, ve věku nad 75 let narůstá na 8 % a nad 85 let činí až 15 % (65). Pacienti ve vysokém věku mají vyšší riziko komplikací léčby akutního IM, ale i větší benefit z této terapie kvůli vyššímu kardiovaskulárnímu riziku.

Diagnostika akutního koronárního syndromu bez ST elevací ve vysokém věku je komplikovanější než u mladších pacientů. S věkem ale narůstá i prevalence komorbidit, které mohou být alternativní příčinou bolesti na hrudi. I proto starší pacienti potřebují rozsáhlejší diagnostický program (22). U pacientů ve vysokém věku se častěji setkáváme s atypickými symptomy, což prodlužuje čas k dosažení správné diagnózy a efektivní léčby. Zrakové a sluchové omezení stejně jako i deteriorace kognitivních funkcí mohou vést k opožděnému vyhledání pomoci a nesprávnému zhodnocení potíží jak pacientem, tak zdravotnickým personálem (65). Diferenciální diagnostiku často znesnadňují i přidružené komorbidity, které maskují či překrývají jednotlivé symptomy. Komorbidity, mnohočetná farmakoterapie a lékové interakce ovlivňují i elektrokardiografické nálezy a koncentrace srdečních troponinů v krvi. To vše může mít za následek diagnostické pochyby a omyly, riziko poškození pacienta ale i nadměrné náklady z neopodstatněné hospitalizace.

V registru GRACE (66) měli pacienti nad 85 let s akutním infarktem myokardu bolest na hrudi pouze ve 40 % případů, a až 14 % pacientů se prezentovalo primárně s atypickými symptomy. Častými projevy akutního koronárního syndromu u seniorů může být dušnost, synkopa, nevysvětlitelný pád nebo akutní delirium. Kromě atypických symptomů mají pacienti s akutním infarktem myokardu ve vysokém věku ve vyšší míře nediagnostické nálezy na elektrokardiogramu (52). Interpretace EKG u pacientů ve vysokém věku je obtížná, protože mají častěji abnormální křivku již bazálně. Hypertrofie levé komory, předchozí infarkt myokardu, raménkové blokády, nespecifické změny ST úseků či fibrilace síní jsou nálezy, které znesnadňují analýzu. Pomocť si můžeme porovnáním aktuálních nálezů se staršími EKG křivkami, pokud jsou k dispozici. Podle amerického národního registru (65) mělo 23 % pacientů s NSTEMI ve věku nad 65 let nediagnostické EKG, zatímco ve věku nad 85 let to bylo již 43 % pacientů.

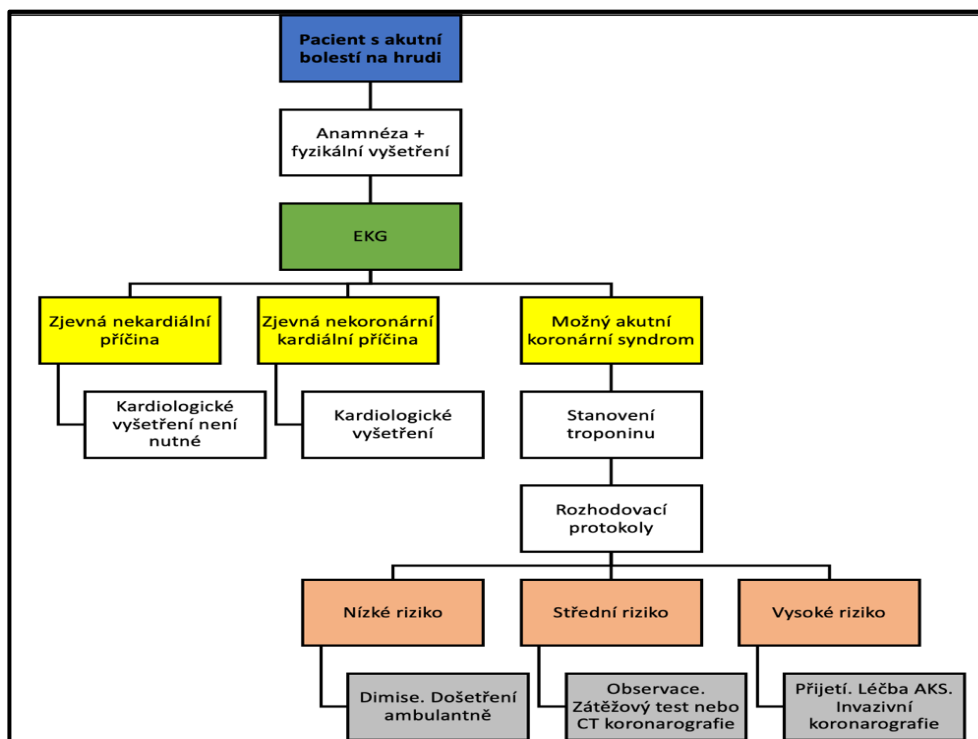
Pacienti ve vysokém věku mají rovněž vyšší riziko rozvoje ischémie myokardu sekundárně při jiném závažném onemocnění (pneumonie, chronická obstrukční plicní nemoc). Tyto stavy vedou k zvýšeným nárokům na dodávku kyslíku, což může demaskovat dosud latentní obstruktivní koronární nemoc. Senioři s atypickými obtížemi později vyhledají lékařskou pomoc, čekají delší dobu v nemocnici do určení správné diagnózy, přicházejí v závažnějším zdravotním stavu, méně často se dostanou k reperfuční terapii a mají vyšší mortalitu v porovnání s pacienty, kteří se manifestují s typickými symptomy akutního koronárního syndromu (67). Základem je myslet u těchto symptomů na možné závažné příčiny. Diagnóza musí být stanovena časně a léčba musí být razantní (64).

Pacienti ve vyšším věku nejsou dostatečně zastoupeni ve velkých klinických studiích nebo jsou ze studií kvůli věku a komorbiditám vyřazeni. Proto nemáme dostatečné důkazy pro správné rozhodování o pacientech s bolestí na hrudi a možným akutním koronárním syndromem v této věkové kategorii. Více než polovina všech studií na koronární nemoc v posledním desetiletí nezařadila ani jednoho pacienta staršího 75 let. Celkově tyto pacienti představují méně než 10 % ze všech pacientů zařazených do kardiologických studií v posledních letech (68). Velké klinické studie jsou podkladem pro tvorbu doporučených postupů. Rizikový profil starších pacientů zařazených do klinických studií se odlišuje od běžné klinické praxe. Ve všeobecnosti mají pacienti ze studií méně rizikových faktorů, méně komorbidit a lepší hemodynamické a renální parametry. Klinické studie rovněž nezahrnují, nehodnotí a neakceptují parametry jako křehkost, funkční kapacita a sociální aspekty ve stáří. Proto není možné slepě aplikovat doporučené postupy i na pacienty ve vysokém věku, ale raději k nim přistupovat racionálně a individuálně (65).

#### **1.4. Rozhodovací protokoly pro diagnostiku akutního koronárního syndromu**

Pro výše uvedené skutečnosti je diagnostika akutního koronárního syndromu u pacientů s bolestmi na hrudi komplexní a komplikovaná. Největší výzvou zůstává optimální výběr vyšetření a prvků do logické a účelné strategie. Rozhodovací protokoly byly vytvořeny za účelem efektivní diagnostiky a rizikové stratifikace u pacientů s akutní bolestí na hrudi na urgentním příjmu. Byly validovány ve velkých multicentrických studiích nebo registrech (69–72). Jejich použití u pacientů s bolestmi na hrudi zmiňují evropské i americké doporučené postupy (25, 73, 74). Podle našich znalostí se rozhodovací protokoly v České republice používají spíše raritně. Důkazů o jejich efektivitě u pacientů ve vysokém věku je jen minimum.

Cílem rizikové stratifikace s použitím rozhodovacích pravidel je rychlá a bezpečná triáž pacientů na urgentním příjmu (obrázek 5). Pacienti s vysokým rizikem koronárních příhod by se dále neměli zdržovat na urgentním příjmu a je potřeba je hospitalizovat. Naopak pacienti s nízkým rizikem mohou být časně a bezpečně propuštěni bez dalšího zbytečného vyšetřování. Existuje poměrně velká skupina pacientů bez typické symptomatologie a s nejednoznačnými laboratorními či elektrokardiografickými nálezy, která vyžaduje detailnější zhodnocení. U pacientů ve vysokém věku situaci ještě komplikují přidružená onemocnění, mnohočetné lékové interakce a kognitivní dysfunkce, které ovlivňují symptomatologii ale i elektrokardiografické a laboratorní nálezy. To může mít za následek diagnostické pochyby a omyly, riziko poškození pacienta a nadměrné náklady z neopodstatněné hospitalizace.



**Obrázek 5** Všeobecný model rizikové stratifikace pacienta s bolestmi na hrudi na urgentním příjmu. Upraveno podle (22).

Rozhodovací protokoly mohou pomoci zefektivnit a zrychlit další vyšetřovací a léčebný postup. Jsou založeny na hodnocení klinických parametrů, elektrokardiografických nálezů a biochemické analýze. Jejich použití v běžné klinické praxi je velmi jednoduché. V současné době jsou kalkulatory pro všechny protokoly volně dostupné na internetu. Po zadání vstupních parametrů do formuláře program okamžitě vypočítá výstup ve formě skóre,

kategorie rizika nebo procentuální pravděpodobnosti výskytu kardiálních příhod v určitém časovém období, případně i s doporučením dalšího směrování pacienta.

Jednotlivé algoritmy se liší ve svém zaměření, hodnocených parametrech i sledovaných primárních ukazatelích. Nejstarší a široce rozšířené protokoly GRACE a TIMI byly původně určeny pro pacienty s potvrzeným AIM, ale později byly validovány i pro použití v neselektované populaci pacientů s bolestmi na hrudi na urgentním příjmu. EDACS, ADAPT, ASPECT a NACPR jsou protokoly pro rychlou identifikaci pacientů s nízkým rizikem kardiálních příhod, které je možné dále došetřit ambulantně. The No Objective Testing rule a Vancouverské pravidlo navíc mohou spolehlivě identifikovat pacienty s velmi nízkým rizikem, které již není potřeba testovat po propuštění z urgentního příjmu. HEART a T-MACS představují nejkompexnější stratifikační a rozhodovací pravidla s nejvyšší diagnostickou přesností.

Žádný model ale není stoprocentní, a pro definitivní rozhodnutí je potřeba každého pacienta posuzovat individuálně. Data z běžné klinické praxe ukazují, že použití rozhodovacích pravidel dokazatelně zkracuje dobu pobytu na urgentním příjmu, snižuje počet neopodstatněných hospitalizací, a tím vede k ekonomické úspoře a lepšímu využití lidských zdrojů. V následujících odstavcích budou popsány výhody, nevýhody, přínos i limitace jednotlivých rozhodovacích protokolů.

#### **1.4.1. TIMI skóre**

Rizikové skóre TIMI (zkratka z anglického názvu modelu: Thrombolysis in Myocardial Infarction risk score for unstable angina/non-ST elevation myocardial infarction) patří mezi nejstarší široce používané rozhodovací modely. Původně bylo TIMI skóre validováno pro použití u pacientů s již potvrzeným infarktem myokardu nebo nestabilní anginou pectoris (72). Základem pro tvorbu tohoto skórovacího systému byla data získána od celkem 7081 pacienta ze studií TIMI 11B a ESSENCE, které probíhaly v letech 1994-1998 a porovnávaly léčbu heparinem a enoxaparinem u pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevací (75, 76). Multivariantní logistickou regresní analýzou autoři identifikovali sedm parametrů, které statisticky významně predikovaly výskyt velkých kardiálních příhod (smrt, infarkt myokardu nebo potřebu revaskularizace myokardu) během 14 dní od randomizace: věk >65 let, tři a více rizikových faktorů pro koronární nemoc, známá minimálně 50 % stenóza koronární tepny, deviate ST úseku na elektrokardiogramu při přijetí, alespoň dvě anginózní epizody v posledních 24 hodinách, léčba aspirinem v posledním týdnu a zvýšené srdeční biomarkery

v krvi. Každému parametru lze přidělit 1 bod za jeho přítomnost, nebo 0 bodů při jeho absenci. Jednoduchým součtem všech bodů pak vzniká celkové skóre, které může nabývat hodnot od 0 po 7. Se vzrůstajícím skóre proporcionálně narůstá riziko kardiálních příhod (viz tabulka 6).

V současné době existují dostatečná data i o použití tohoto protokolu ve všeobecné populaci pacientů s bolestmi na hrudi v prostředí urgentního příjmu, tedy zatím bez potvrzeného akutního infarktu myokardu (77–79). Vysoké TIMI skóre (6-7 bodů) představuje nejvyšší riziko kardiálních příhod v následujících 2 týdnech, tito pacienti by měli být hospitalizováni a mají největší profit z agresivnější farmakologické léčby a časně koronární angiografie. Pacienti s TIMI skóre 0 jsou v nízkém riziku kardiálních příhod. Ukázalo se ale, že TIMI skóre 0 není dostatečně senzitivní pro bezpečné vyloučení akutního infarktu myokardu (18). Na rozdíl od jiných níže popsanych rozhodovacích modelů není bezpečné časně propuštění pacientů s TIMI skóre 0 z urgentního příjmu a je potřeba definitivně se rozhodnout podle jiných postupů.

Modifikované TIMI skóre bylo vytvořeno za účelem jednoduššího použití tohoto skórovacího systému na urgentním příjmu. V retrospektivní studii na téměř 1000 pacientech, autoři použili pouze čtyři proměnné z původních sedmi (věk  $\geq 65$  let, zvýšené srdeční enzymy, ischemické změny na EKG a anamnéza koronární nemoci srdce), které nezávisle predikovaly výskyt kardiálních příhod během sledování. Modifikované TIMI skóre mělo podobnou přesnost jako původní TIMI skóre, bohužel ale i stejnou nevýhodu – nízkou senzitivitu pro vyloučení AIM ve skupině s nejnižším rizikem, kde byl výskyt kardiálních příhod 2,4 % (79).

Výhodou rozhodovacího protokolu TIMI je kvalitativní hodnocení parametrů a možnost získat výsledné skóre bez nutnosti použití složitých počítačových algoritmů. Limitací je fakt, že rozhodovací protokol byl odvozen z vysoce selektované populace předem definované skupiny pacientů randomizované klinické studie, protokol byl odvozen primárně pro hospitalizované pacienty s potvrzeným infarktem myokardu, limitací může být možná až přílišná jednoduchost hodnocení a chybní kvantitativního posouzení parametrů jako věk a hladina biomarkerů myokardiálního poškození, a v neposlední řadě také stáří provedených studií ve světle nových pokroků ve farmakologické a nefarmakologické léčbě akutních koronárních syndromů. V porovnání s novějšími rozhodovacími protokoly má TIMI skóre nižší diagnostickou přesnost a nižší senzitivitu pro vyloučení akutního infarktu myokardu u málo rizikových pacientů (81–83).



Parametry	Ano	Ne	TIMI skóre	Riziko kardiální příhody během 14 dní (%)
Věk nad 65 let	+ 1	0	0–1	4,7
≥ 3 rizikové faktory koronární nemoci	+ 1	0	2	8,3
Použití ASA v posledních 7 dnech	+ 1	0	3	13,2
Již známa koronární nemoc	+ 1	0	4	19,9
> 1 klidová stenokardie za 24 hodin	+ 1	0	5	26,2
Změny ST segmentu na EKG	+ 1	0	6–7	40,9
Zvýšené kardiomarkery	+ 1	0		
Celkové TIMI skóre	0–7			

Tabulka 6 Model rizikové stratifikace TIMI. ASA - kyselina acetylsalicylová. Podle (72).

#### 1.4.2. GRACE skóre

Rozsáhlý registr GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events - globální registr akutních koronárních příhod) popsal klinické charakteristiky a průběh u více jak 100 000 pacientů, kteří byli hospitalizováni v 247 centrech v Evropě, Americe a Austrálii pro akutní koronární syndrom (s ST elevacemi i bez ST elevací) mezi lety 1999 až 2009 (71, 84). Autoři identifikovali 8 parametrů pro predikci úmrtí u pacientů s potvrzeným akutním koronárním syndromem: věk, třída akutního srdečního selhání podle Killipa, tepová frekvence, systolický krevní tlak při přijetí, hladina kreatininu, zvýšené markery srdečního poškození, srdeční zástava při přijetí a změny ST úseku na elektrokardiogramu. Součtem bodových hodnot všech parametrů je celkové skóre, podle kterého lze rozdělit pacienty na skupinu s nízkým, středním a vysokým rizikem. Verze GRACE skóre derivovaná Grangerem (85) kalkuluje nemocniční mortalitu, zatímco varianta od Eagla (86) počítá pravděpodobnost úmrtí v průběhu 6 měsíců od přijetí. Procentuální pravděpodobnost úmrtí během sledovaného období se odečte z nomogramu podle celkového skóre (obrázek 6). Jednodušší alternativou je zadání všech parametrů do online kalkulatoru, který vypočte celkové GRACE skóre i riziko úmrtí automaticky. Riziková stratifikace nemocných s akutním koronárním syndromem bez ST elevací pomocí tohoto protokolu je součástí doporučených postupů evropské, britské i americké kardiologické společnosti, podle kterých pacienti s vysokým rizikem podle GRACE modelu (GRACE skóre > 140) více profitují z intenzivnější a invazivnější terapie (25, 73, 74).

GRACE skóre - model pro hospitalizační mortalitu									
Věk (let)	B	TF (/min)	B	sTK (mmHg)	B	Kreatinin (μmol/l)	B	Killip třída	B
< 30	0	< 50	0	< 80	58	0–34	1	I	0
30–39	8	50–69	3	80–99	53	35–70	4	II	20
40–49	25	70–89	9	110–119	43	71–105	7	III	39
50–59	41	90–109	15	120–139	34	106–140	10	IV	59
60–69	58	110–149	24	140–159	24	141–176	13	Srdeční zástava	39
70–79	75	150–199	38	160–199	10	177–353	21	Změny ST segmentu	28
80–89	91	>199	46	> 199	0	> 353	28	Zvýšené srdeční enzymy	14
> 89	100	Kategorie rizika		Nízké		Střední		Vysoké	
		Celkové skóre		< 109		109–140		> 140	

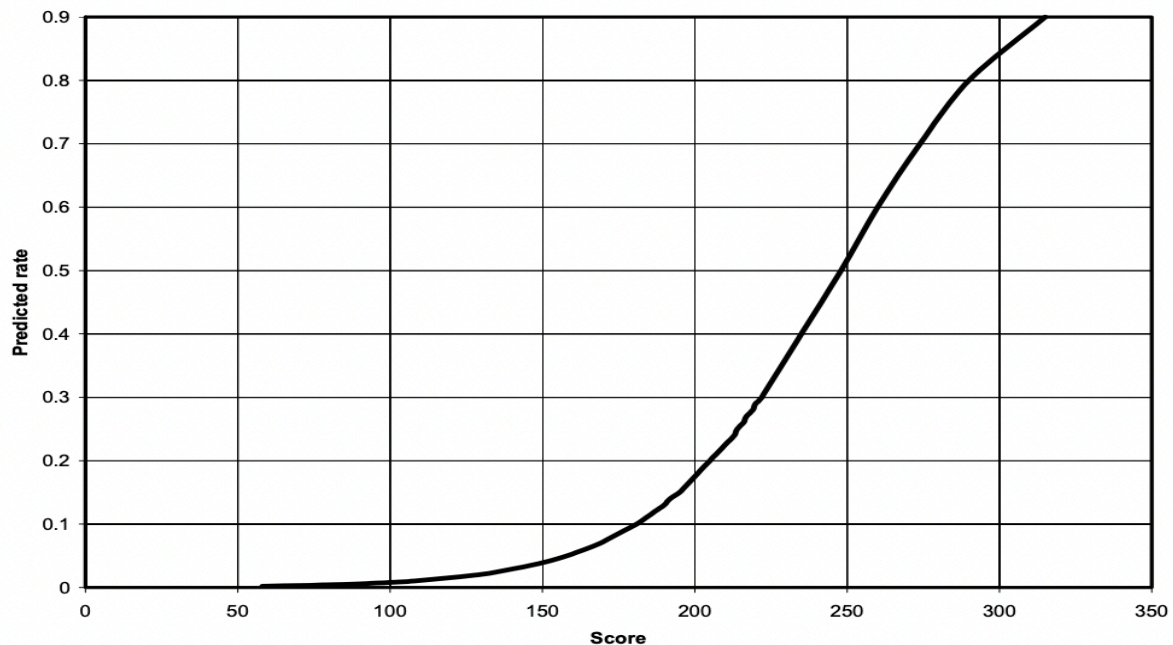
Tabulka 7 GRACE skóre - model pro hospitalizační mortalitu. B - bodové ohodnocení. TF - tepová frekvence. sTK - systolický krevní tlak. Podle (85).

I přes to, že tento model byl původně určen pro rizikovou stratifikaci hospitalizovaných pacientů s akutním infarktem myokardu, je možné ho bezpečně použít i pro triáž pacientů s bolestmi na hrudi na urgentním příjmu. Lyon a spol. (87) ověřili použití GRACE skóre u 1000 pacientů na urgentním příjmu a zjistili velmi dobrou korelaci modelu s výskytem kardiálních příhod během 30denního sledování. V porovnání s TIMI skóre je GRACE model komplexnější a lépe predikuje kardiální riziko v neselektované populaci pacientů se zatím neurčenou bolestí hrudníku v prostředí urgentního příjmu (32).

V roce 2014 Fox a spol. (89) publikovali vylepšenou a zjednodušenou verzi modelu - tzv. skóre GRACE 2.0, kterou jsme použili i v této práci. Místo často nedostupných parametrů jako je hladina kreatininu a třída srdečního selhání podle Killipa, je možné použít anamnézu chronického onemocnění ledvin, respektive nutnost použití diuretik jako zástupných parametrů. Nové skóre hodnotí riziko mortality v období 1 až 3 let od akutní příhody a je přesnější než původní model (tabulka 7). Pro větší dostupnost a širší použití autoři přišli s elektronickou aplikací pro chytré telefony k rychlé kalkulaci rizika.

Výhodou tohoto modelu je kvantitativní hodnocení parametrů jako věk, krevní tlak a tepová frekvence. Oproti TIMI skóre je model GRACE komplexnější a efektivnější pro predikci kardiálních příhod. Široká univerzálnost a větší povědomí o tomto modelu mu

zabezpečily místo v doporučených postupech mnohých kardiologických společností. Limitací je náročný výpočet rizika při nedostupnosti online kalkulatoru. Ani tento model nemá dostatečnou přesnost pro rychlé vyloučení akutního koronárního syndromu v prostředí urgentního příjmu.



**Obrázek 6** Nomogram pro odhad hospitalizační mortality podle celkového GRACE skóre. Převzato z Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical School ([https://www.outcomes-umassmed.org/grace/files/GRACE\\_RiskModel\\_Coefficients.pdf](https://www.outcomes-umassmed.org/grace/files/GRACE_RiskModel_Coefficients.pdf)).

### **Akcelerované diagnostické protokoly (ADP - Accelerated Diagnostic Pathways)**

Po roce 2010 se začaly objevovat novější rozhodovací algoritmy, které byly vyvinuty přímo pro pacienty s nediferencovanými bolestmi na hrudi na urgentním příjmu. Na rozdíl od předešlých dvou modelů, tyto protokoly využívají novější generace testů pro stanovení srdečních biomarkerů, což umožnilo zkrátit čas kontrolního stanovení srdečního troponinu z 6 na 2 hodiny. Primárním úkolem těchto modelů je identifikace pacientů v nízkém riziku kardiálních příhod, kteří mohou být rychle a bezpečně propuštěni z urgentního příjmu. Tento přístup prokazatelně snižuje náklady, délku pobytu na urgentním příjmu a zabraňuje zbytečnému testování pacientů (90, 91). Příkladem těchto rozhodovacích protokolů jsou modely ASPECT, ADAPT, EDACS a HEART.

### 1.4.3. ASPECT

ASPECT (The Asia-Pacific Evaluation of Chest Pain Trial) je prvním z protokolů specificky vytvořených pro rozhodování u široké škály pacientů s bolestmi na hrudi na urgentním příjmu. Do originální studie bylo zařazeno 3582 pacientů z Asie a z pacifického regionu (92). Tento model úzce navazuje na zavedené TIMI skóre, a navíc hodnotí další dva parametry: ischemické změny na EKG a hladinu kardiomarkerů v době přijetí a za 2 hodiny. Ve studii byl hodnocen panel 3 srdečních biomarkerů: troponin I, myoglobin a MB-frakce kreatin-kinázy (CK-MB). Tyto biomarkery byly testovány na POCT analyzátořech přímo na urgentním příjmu, kde byl výsledek vyšetření k dispozici do 15 minut od odběru krevního vzorku. Primárním cílovým ukazatelem ve studii ASPECT byl 30denní výskyt kardiálních příhod, které tvořila kombinace úmrtí, akutní infarkt myokardu, kardiogenní šok, revaskularizace myokardu, komorová tachykardie, AV blokáda vyššího stupně nebo srdeční zástava.

Pouze pacienti bez ischemických změn na EKG, s normální hladinou všech biomarkerů při přijetí a za 2 hodiny a s TIMI skóre 0 byli v nízkém riziku a mohli být časně propuštěni z urgentního příjmu domů. Protokol takto identifikoval 9,8 % pacientů v kategorii nízkého rizika, z nichž jen 0,9 % mělo kardiální příhodu během 30 dní (specifická 99,3 %, negativní prediktivní hodnota pro vyloučení AIM 99,1 %) (92). Samotné použití biomarkerů a EKG bez TIMI skóre by neodhalilo 44 pacientů s primárním ukazatelem, použití TIMI skóre v tomto modelu snížilo počet falešně negativních pacientů.

Výhodou tohoto modelu je výborná schopnost identifikovat pacienty v nízkém riziku kardiálních příhod a možnost použití rychlého testování kardiomarkerů POCT metodami. Limitacemi jsou specifika studované pacifické populace a tamního zdravotního systému, vyšší cena měření 3 biomarkerů a nižší senzitivita POCT metod v porovnání se standardním stanovením v akreditované laboratoři.

### 1.4.4. ADAPT

Stejní autoři, kteří provedli studii ASPECT, publikovali o rok později výsledky studie ADAPT (The Accelerated Diagnostic Protocol for Chest Pain) (93). Studie měla obdobný design, ale hodnotila pouze jeden biomarker – troponin I stanovený senzitivní metodikou v centrální laboratoři. Pro kategorii nízkého rizika museli pacienti splňovat tyto 3 podmínky: negativní EKG (bez nových ischemických změn), negativní troponin (pod 99. percentil horního

referenčního rozmezí) a TIMI skóre 0. Nový protokol dokázal identifikovat více pacientů v nízkém riziku kardiálních příhod (20 %), z nichž pouze 1 pacient měl během 30 dní kardiální příhodu, což představuje 99,7 % senzitivitu a negativní prediktivní hodnotu pro vyloučení akutního koronárního syndromu na urgentním příjmu. Tento přístup zkracuje dobu observace na urgentním příjmu u vybraných pacientů.

Při použití vysoce senzitivního troponinu I dokázal modifikovaný protokol APACE (Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation Study) identifikovat ještě více pacientů s nízkým rizikem (35–40 %) při velmi vysoké negativní prediktivní hodnotě (99–100 %) pro vyloučení akutního infarktu myokardu (94, 95). Srovnání akcelerovaných diagnostických protokolů je v tabulce 8.

Model	ASPECT	ADAPT	APACE
<b>EKG</b>	EKG bez ischémie	EKG bez ischémie	EKG bez ischémie
<b>TIMI skóre</b>	TIMI 0	TIMI 0	TIMI ≤ 1
<b>Biomarkery</b>	Tnl + CK-MB + myoglobin 0h/2h (POCT)	Tnl 0h/2h (centr. laboratoř)	negat. Hs-Tnl 0h/2h (centr. laboratoř)

**Tabulka 8 Parametry nízkého rizika u akcelerovaných diagnostických protokolů ASPECT, ADAPT a APACE pro rychlé vyloučení akutní infarktu myokardu a propuštění z urgentního příjmu. Upraveno podle (92–94).**

#### 1.4.5. EDACS

Rozhodovací pravidlo EDACS (The Emergency Department Assessment of Chest Pain Score) bylo rovněž navrženo k identifikaci pacientů s bolestmi na hrudi, kteří jsou v nízkém riziku kardiálních příhod a mohou být rychle propuštěni z urgentního příjmu. Na rozdíl od předešlých protokolů, které využívají TIMI rizikové skóre jako svou integrální součást, autoři tohoto protokolu vytvořili zcela nový rozhodovací model. EDACS skóre hodnotí 4 parametry aterosklerotického rizika: věk, pohlaví, rizikové faktory nebo anamnézu koronární nemoci (pouze u pacientů do 50 let věku) a 4 příznaky přínosné pro rychlou diferenciální diagnostiku bolesti na hrudi: pocení, propagace do horní končetiny, provokace bolesti palpací nebo zhoršení bolesti při nádechu (tabulka 9). Tento model primárně nehodnotil EKG změny a hladiny troponinu, ty jsou však rozhodující pro rizikovou stratifikaci pacientů. Kombinace EDACS skóre < 16, absence nových ischemických změn na EKG a negativní troponin při přijetí a za 2 hodiny predikuje nízké riziko kardiálních příhod během 30 dní. Autoři skóre rovněž doporučili pro skupinu v nízkém riziku časné propuštění z urgentního příjmu a další došetření ambulantně. Naopak pacienti bez nízkého rizika by měli být vyšetřeni standardním

přístupem (prodloužená observace na urgentním příjmu s odloženým stanovením troponinu, zátěžový test nebo anatomické zobrazení věnčitých tepen CT angiografií). EDACS protokol v originální studii dokázal identifikovat 40-50 % pacientů v nízkém riziku s 99 % senzitivitou pro výskyt kardiálních příhod během 30 dní (96, 97). Výsledky originální práce s protokolem EDACS prokázaly bezpečnost tohoto modelu pro časné propuštění pacientů v nízkém riziku z urgentního příjmu již po 2 hodinách.

V přímém porovnání ADAPT a EDACS skóre v randomizované studii na 585 pacientech (98), EDACS skóre identifikovalo více pacientů v nízkém riziku kardiálních příhod. Identifikace nízko rizikových pacientů k bezpečnému propuštění byla vysoce spolehlivá, u žádného pacienta v kategorii nízkého rizika podle obou modelů se nevyskytla kardiální příhoda během 30 dní.

<i>Parametr</i>	<i>Body</i>	<i>Parametr</i>	<i>Body</i>
<b>Věk</b>		<b>Mužské pohlaví</b>	+ 6
18–45	+ 2	<b>Známa koronární nemoc nebo <math>\geq 3</math> rizikových faktorů ve věku 18-50 let</b>	+ 4
46–50	+ 4	<b>Symptomy nebo známky</b>	
51–55	+ 6	Pocení	+ 3
56–60	+ 8	Propagace do ruky	+ 5
61–65	+ 10	Zhoršení při nádechu	- 4
66–70	+ 12	Provokace palpací	- 6
71–75	+ 14	<b>Nízké riziko:</b> Skóre 16 + absence ischemie na EKG + nízký troponin při přijetí a za 2 hodiny <b>Vysoké riziko:</b> Skóre $\geq 16$ <b>nebo</b> ischemické změny na EKG <b>nebo</b> zvýšený troponin	
76–80	+ 16		
81–85	+ 18		
> 85	+ 20		

**Tabulka 9 Rozhodovací model EDACS - hodnocené parametry a riziková stratifikace.** Upraveno podle (96).

#### 1.4.6. North American Chest Pain Rule (NACPR)

Toto rozhodovací pravidlo bylo vytvořeno specificky pro severoamerickou populaci pacientů, kteří přicházejí na urgentní příjem pro bolesti na hrudi s podezřením na akutní koronární syndrom. Model hodnotí pět rizikových prediktorů: věk > 50 let, nové ischemické změny na EKG, anamnéza ischemické choroby srdeční, typická stenokardie a troponin při přijetí nebo za 6 hodin od začátku bolesti nad 99. percentil horního referenčního rozmezí. U pacientů mladších 40 let postačuje pouze jedna vstupní hodnota troponinu. Nepřítomnost žádného z uvedených rizikových faktorů predikuje nízké riziko kardiálních příhod (infarkt

myokardu, revaskularizace myokardu nebo smrt z jakýchkoliv příčin) během 30 dní (viz tabulka 10). V retrospektivní observační studii na 2718 pacientech, tento model identifikoval 18 % pacientů v nízkém riziku se 100 % senzitivitou a 100 % negativní prediktivní hodnotou pro vyloučení kardiálních příhod (99). Pacienti v nízkém riziku byli propuštěni z urgentního příjmu a byli dále sledováni praktickým lékařem, eventuálně měli zátěžový test. Pacienti, kteří nespĺnili kritéria nízkého rizika byli dále vyšetřováni na urgentním příjmu (kontrolní troponin a EKG, zátěžový test) nebo přijati k hospitalizaci. Při porovnání s HEART skóre byl model NACPR méně efektivní, protože dokázal identifikovat méně pacientů vhodných k časnému propuštění bez nutnosti dalšího testování (100).

<b>North American Chest Pain Rule</b>
Pacient s bolestmi na hrudi a podezřením na akutní koronární syndrom může být bezpečně propuštěn z urgentního příjmu bez dalšího testování, pokud nespĺňuje ani jednu z následujících podmínek:
1. Nové ischemické změny na EKG
2. Anamnéza koronární nemoci srdce
3. Bolest typická pro akutní koronární syndrom
4. Pozitivní vstupní troponin
<b>A</b>
5. Věk ≤ 40 let
<b>NEBO</b>
Ve věku 41–50 let pozitivní kontrolní troponin za 6 hodin od začátku bolesti

**Tabulka 10 North American Chest Pain Rule** – kritéria nízkého rizika kardiálních příhod u pacientů s podezřením na akutní koronární syndrom na urgentním příjmu. Podle (99).

## **Protokoly pro identifikaci pacientů s velmi nízkým rizikem vhodných k bezpečnému propuštění bez nutnosti dalšího ambulantního došetřování**

### **1.4.7. The No Objective Testing Rule**

Výše uvedené akcelerované diagnostické protokoly jsou schopné s vysokou přesností identifikovat pacienty v nízkém riziku, které je možné rychle a bezpečně propustit z urgentního příjmu a dále došetřit ambulantně funkčním zátěžovým testem nebo anatomickým zobrazením. Většina těchto testů je ale provedena u pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností koronární nemoci, proto je výskyt falešně pozitivních nálezů relativně vysoký. Proto skupina autorů z Nového Zélandu a Austrálie (101) vytvořila nový rozhodovací protokol, který je schopný identifikovat pacienty ve velmi nízkém riziku akutního koronárního syndromu (riziko

< 1 %) během 30 dní od manifestace, kteří by tím pádem nepotřebovali další vyšetření. Kombinace parametrů: věk < 50 let, < 3 rizikové faktory koronární nemoci, mužské pohlaví, absence anamnézy koronární nemoci nebo prodělaného infarktu myokardu a absence použití nitrátů v posledních dnech, je schopná ve skupině pacientů s nízkým rizikem kardiálních příhod, s normálním EKG a normálními hodnotami troponinů v režimu 0/2 hodiny spolehlivě identifikovat pacienty, kteří nepotřebují další objektivní test po propuštění z urgentního příjmu. Ve studii na populaci 2396 pacientů, autoři takto identifikovali 31 % pacientů ve velmi nízkém riziku kardiálních příhod s 98 % senzitivitou a 99 % negativní prediktivní hodnotou (101).

#### **1.4.8. Vancouver Chest Pain Rule**

V roce 2006 Christenson a spol. (102) publikovali výsledky prospektivní studie, která přinesla protokol schopný identifikovat pacienty ve velmi nízkém riziku akutního koronárního syndromu, kteří mohou být časně (do 2 hodin) propuštěni z urgentního příjmu bez dalších nepřínosných zátěžových či zobrazovacích testů po propuštění. Pacienti měli velmi nízké riziko srdečních příhod, pokud měli: a) věk < 40 let, neischemické vstupní EKG a neměli v minulosti ischemickou bolest na hrudi, nebo b) ve věku nad 40 let měli normální EKG, nízko-rizikový charakter bolesti a hladinu CK-MB mass do 3 ng/ml (pokud byla hladina CK-MB mass  $\geq$  3 ng/ml tak nesměli mít za 2 hodiny od vstupního vyšetření abnormální EKG nebo vzestup CK-MB nebo troponinu). Podle těchto kritérií autoři identifikovali s 98,8 % senzitivitou celkem 32,5 % pacientů ve velmi nízkém riziku, z nichž jen 2 měli kardiální příhodu (v obou případech nestabilní anginu pectoris) během 30 dní. Zajímavostí je, že autoři zjistili, že nízká hladina CK-MB byla lepším diskriminátorem pro akutní koronární syndrom než jakákoliv hladina troponinu.

V roce 2014 byla publikována nová verze Vancouverského pravidla (103). V derivační kohortě tento model identifikoval 18,6 % pacientů ve velmi nízkém riziku se 100 % senzitivitou, ve validační populaci mělo skóre 99 % senzitivitu a 23,4 % specificitu. Kritériem velmi nízkého rizika byly: neischemické EKG, normální hodnoty troponinu při přijetí a za 2 hodiny, absence předešlého infarktu myokardu nebo anginy pectoris (definovaná jako anamnéza užití nitroglycerinu) a reprodukovatelnost bolesti palpací, nebo věk pod 50 let a nekardiální charakter bolesti (propagace do krku, čelisti nebo levé ruky). Při externí validaci Vancouverského pravidla v Austrálii a v Novém Zélandu s použitím vysoce senzitivního troponinu, tento model identifikoval 13 % pacientů ve velmi nízkém riziku s 99 % senzitivitou a 99 % negativní prediktivní hodnotou (104).



V prospektivní studii porovnávající 5 protokolů pro identifikaci nízko-rizikových pacientů na urgentním příjmu měla pravidla No Objective Testing Rule a Vancouver Chest Pain Rule 100 % senzitivitu pro identifikaci velmi nízké rizikových pacientů. Proti jiným srovnávaným protokolům (EDACS, ADAPT a HEART) ale identifikovala méně pacientů vhodných k bezpečné dimisi (105).

## **Komplexní modely rizikové stratifikace**

### **1.4.9. HEART skóre**

HEART je akronym pro pět parametrů, které tento model hodnotí (History - anamnéza, ECG - elektrokardiogram, Age - věk, Risk factors - rizikové faktory a Troponin). Na rozdíl od jiných modelů, kde byly hodnocené charakteristiky určeny retrospektivně na základě logistické regrese či multivariantní analýzy z dat z velkých registrů, se holandští autoři pokusili vytvořit jednoduchý skórovací systém. Při jeho tvorbě se inspirovali známým skóre podle Apgarové a jednotlivé parametry vybrali na základě klinických zkušeností a tehdejších literárních vědomostí. Každému parametru lze přiřadit 0, 1 nebo 2 body podle závažnosti abnormality (viz tabulka 11). Výsledné HEART skóre je součtem bodového ohodnocení jednotlivých parametrů. Skóre 0-3 znamená nízké riziko, skóre 4-6 střední riziko a skóre 7-9 představuje vysoké riziko kardiálních příhod (106).

Pilotní studie byla provedena na populaci 120 pacientů, primárním cílovým ukazatelem byl výskyt akutního infarktu myokardu, revaskularizace myokardu nebo smrti během 3 měsíců. Autoři navrhli i další směřování pacientů podle kategorie rizika: a) časně propuštění z urgentního příjmu pro nízké rizikové pacienty (riziko kardiálních příhod 2,5 %), b) pro skupinu ve středním riziku přijetí na observační jednotku pro bolesti na hrudi s farmakologickou léčbou až do definitivního vyloučení akutního koronárního syndromu, sériové vyšetření troponinů, zátěžový test nebo CT-koronarografie (riziko příhod 20,5 %), c) časná agresivní léčba včetně invazivní koronarografie bez zátěžového testování pro vysoce rizikové pacienty (riziko příhod 70 %). Prvotní výsledky autoři ověřili v retrospektivní multicentrické studii, kde HEART skóre identifikovalo 34 % pacientů v nízkém riziku s 0,99 % výskytem kardiálních příhod během 6 týdnů (70). Následně proběhla prospektivní multicentrická studie, která dosáhla srovnatelných výsledků (36 % pacientů s nízkým rizikem, 98 % senzitivita pro vyloučení akutního infarktu myokardu a výskyt kardiálních příhod během 6 týdnů pouze 1,7 %) (107).

Parametr	Hodnocení	Body
Anamnéza	Vysoce suspektní	2
	Středně suspektní	1
	Málo suspektní	0
EKG	Signifikantní ST deprese	2
	Nespecifické repolarizační změny	1
	Normální	0
Věk	≥ 65 let	2
	45–65 let	1
	≤ 45 let	0
Rizikové faktory ICHS	≥ 3 RF nebo anamnéza ICHS	2
	1 nebo 2 RF	1
	žádné RF	0
Troponin	≥ 3x horní limit normy	2
	1–3x horní limit normy	1
	≤ horní limit normy	0

**Tabulka 11 HEART skóre.** EKG - elektrokardiogram. ICHS - ischemická choroba srdeční. RF - rizikové faktory ICHS: diabetes mellitus, kouření, arteriální hypertenze, dyslipidémie, rodinná anamnéza ischemické choroby srdeční nebo obezity. Podle (106).

I přes velmi vysokou senzitivitu a negativní prediktivní hodnotu HEART skóre, není 1,7 % výskyt kardiálních příhod ve skupině nízkého rizika pro většinu lékařů v urgentní péči dostatečně nízké číslo. Mahler a spol. (108) použili zjednodušenou verzi HEART skóre (nízké riziko: 0–3 body, vysoké riziko: >3 body) v kombinaci s opakovaným stanovením troponinu. Toto nové, tzv. HEART Pathway skóre mělo 100 % senzitivitu a negativní prediktivní hodnotu a ve skupině nízkého rizika (HEART skóre 0-3 a současně normální hodnota troponinu v čase 0/3 hodiny) pouze 0,6 % výskyt nežádoucích kardiálních příhod, což už představuje velmi efektivní test pro bezpečné propuštění pacientů z urgentního příjmu bez nutnosti dalšího zátěžového testování či anatomického zobrazení. Randomizovaná studie s HEART Pathway pravidlem ukázala, že při rizikové stratifikaci tímto modelem stoupl počet časné propuštěných o 21 %, zkrátila se doba pobytu na urgentním příjmu o 12 hodin a klesl počet zátěžových testů proti standardní péči, přičemž žádný pacient s nízkým rizikem neměl v průběhu 30 dní žádnou kardiální příhodu (109).

#### 1.4.10. T-MACS skóre

V roce 2014 autoři z Manchesterské univerzity představili rozhodovací pravidlo pro rychlou a efektivní rizikovou stratifikaci pacientů s bolestmi na hrudi na urgentním příjmu (110). První, původní verze - tzv. MACS (Manchester Acute Coronary Syndromes) skóre, počítala se šesti klinickými parametry (zvracení, pocení, hypotenze, progredující angina, propagace bolesti do pravé ruky nebo ramena, ischemické změny na elektrokardiogramu) a dvěma biomarkery (vysoce senzitivní troponin T a kardiální izoforma proteinu vážícího mastné kyseliny h-FABP). Tento model s více než 99 % senzitivitou a negativní prediktivní hodnotou dokázal snížit počet přijetí do nemocnice o jednu čtvrtinu pouze na základě jednoho odběru krve, tedy bez nutnosti opakovaného stanovení. Zajímavostí je hodnocený parametr propagace bolesti do pravé končetiny, který autoři zvolili i přes to, že u akutního infarktu myokardu je známá až tradovaná propagace do levé ruky. Vysvětlují to tím, že pacientů s propagací bolesti do pravé paže bylo méně, ale měli více kardiálních příhod oproti těm s propagací bolesti do levé končetiny, která byla ve studii málo specifická pro akutní koronární syndrom.

I přes to, že hladina h-FABP byla v původní práci s MACS algoritmem nezávislým prediktorem výskytu kardiálních příhod, problémem byla omezená možnost stanovení a dostupnost vyšetření tohoto biomarkeru. Proto stejní autoři v roce 2016 vytvořili a ověřili zjednodušený algoritmus pouze s použitím jednoho biomarkeru – troponinu T. Tento nový model nazvali T-MACS (Troponin-Only Manchester Acute Coronary Syndromes Decision aid) (69). V porovnání s původním modelem měl T-MACS protokol stejně vysokou senzitivitu a negativní prediktivní hodnotu a dokázal bezpečně vyloučit akutní koronární syndrom až u 40 % pacientů ve studijní kohortě (rozhodovací mez hs-TnT <10 ng/l). Parametry rizikové stratifikace hodnocené v modelu T-MACS a vzorec pro výpočet výsledného skóre jsou v tabulce 12. Výsledné skóre je udáváno v procentech a vyjadřuje pravděpodobnost vzniku akutního infarktu myokardu a závažné kardiální příhody v následujícím měsíci. Na základě výsledného skóre lze vyčlenit čtyři skupiny pacientů: a) s velmi nízkým rizikem ( $\leq 1$  %), které je možné bezpečně propustit, b) ve vysokém riziku ( $\geq 95$  %) akutního infarktu myokardu a kardiálních příhod, které je vhodné přijmout a c) s nízkým (2–4 %) a středním rizikem (5–94 %), které je nutno podrobit dalšímu vyšetřování.

$$1 + e^{-(1.713E + 0.847A + 0.607R + 1.417V + 2.058S + 1.208H + 0.089T - 4.766)}$$

	Parametr	Ne	Ano
E	ischemické změny na EKG	0	1
A	progredující angina pectoris	0	1
R	propagace bolesti do pravé ruky nebo ramena	0	1
V	bolest spojená se zvracením	0	1
S	pocení při bolesti	0	1
H	hypotenze	0	1
T	koncentrace hs-TnT		

**Tabulka 12 T-MACS rizikové skóre.** Vzorec pro výpočet rizikového skóre. Výsledné skóre udává 30denní riziko akutního koronárního syndromu a kardiálních příhod (akutní infarkt myokardu, revaskularizace myokardu a smrt z jakýchkoliv příčin). Upraveno podle (69).

V přímém porovnání 4 rozhodovacích pravidel (T-MACS, EDACS, HEART a TIMI) pro rychlé vyloučení akutního koronárního syndromu v prospektivní studii na 999 pacientech dosáhnul nejlepší výsledky protokol T-MACS (99,2 % senzitivita, 99,8 % negativní prediktivní hodnota, AUC 0,96) (111).

Nedávno se objevila upravená verze tohoto protokolu, která si dala za cíl vyloučit akutní koronární syndrom pouze na základě EKG a anamnézy, bez nutnosti stanovení troponinu. Toto tzv. HE-MACS skóre (History and Electrocardiogram-only MACS) má opět velmi vysokou senzitivitu a negativní prediktivní hodnotu (kolem 99 %) (112). Jeho limitací je jistě menší počet pacientů, kterým lze takto bezpečně vyloučit akutní infarkt myokardu v porovnání s T-MACS protokolem s využitím troponinu T. Tento model by ale bylo možné využít pro rychlé třídění pacientů nelékařským personálem při prvním kontaktu na urgentním příjmu. Zjednodušené verze modelu T-MACS a HE-MACS si zachovávají velmi vysokou diagnostickou přesnost pro časné vyloučení AIM, která se od původního modelu MACS s použitím 2 biomarkerů výrazně neliší (113).

## 2. Cíle disertační práce

Tato disertační práce se zabývá použitím rozhodovacích protokolů pro diagnostiku akutního koronárního syndromu u pacientů s akutní bolestí na hrudi ve vysokém věku na urgentním příjmu. Pro použití vybraných rozhodovacích pravidel u seniorů nemáme v současné literatuře dostatek důkazů.

Cílem této práce bylo:

1. popsat klinické charakteristiky a výskyt kardiálních příhod u seniorů vyšetřených na urgentním příjmu pro akutní bolest na hrudi,
2. identifikovat rizikové faktory pro vznik kardiálních příhod,
3. porovnat efektivitu a bezpečnost vybraných rozhodovacích protokolů pro rychlou diagnostiku akutního infarktu myokardu v této populaci.

Základní hypotézy:

- riziková stratifikace pacientů ve vysokém věku s použitím rozhodovacích protokolů je bezpečná - počet nemocných s akutním infarktem myokardu v skupině nízkého rizika je nižší než 10 % u bezpečných modelů a nižší než 5 % u velmi bezpečných rozhodovacích modelů
- rozhodovací protokoly jsou u pacientů ve vysokém věku dostatečně přesné pro vyloučení akutního infarktu myokardu (senzitivita a negativní prediktivní hodnota pro rule-out akutního IM je vyšší než 95 %)
- rozhodovací protokoly jsou u pacientů ve vysokém věku dostatečně přesné pro potvrzení akutního infarktu myokardu (specifická a pozitivní prediktivní hodnota pro rule-in akutního IM je vyšší než 95 %)
- vyloučení akutního infarktu myokardu není bezpečně možné pouze na základě stanovení jediné hodnoty vysoce senzitivního troponinu

### **3. Metody a soubor nemocných**

#### **3.1. Design studie**

Do studie jsme zařadili všechny pacienty nad 70 let, kteří byli vyšetřeni na Oddělení urgentní medicíny Fakultní nemocnice Hradec Králové pro akutní bolest na hrudi během jednoho roku (od začátku ledna 2016 do konce prosince 2016). Fakultní nemocnice Hradec Králové slouží jako spádové zdravotnické zařízení pro celý okres Hradec Králové s odhadovaným počtem 160 tisíc obyvatelů. Zároveň funguje jako terciární kardiocentrum a PCI centrum pro celý Královéhradecký kraj s 543 tisíci obyvateli. Pacienti indikovaní k akutní PCI ale primárně nejsou vyšetřováni na Oddělení urgentního příjmu a nebyli součástí této studie.

Podmínkou pro zařazení do studie bylo: a) věk  $\geq 70$  let, b) bolest na hrudi jako dominantní symptom, c) trvání bolesti do 24 hodin, d) dokumentován alespoň jeden dvanáctisvodový elektrokardiogram v době vyšetření, e) stanovení alespoň jedné hodnoty srdečního troponinu v době vyšetření. Naopak ze studie byli vyřazeni pacienti s bolestí na hrudi a ST elevacemi na elektrokardiogramu a pacienti, u kterých nebylo možné 30denní sledování. Pokud byl pacient pro bolest na hrudi v daném roce vyšetřen víckrát, byla hodnocena pouze první návštěva na urgentním příjmu.

Studie probíhala podle principů Helsinské deklarace a byla schválena Etickou Komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové. Informovaný souhlas s účastí ve studii nebyl vyžadován, protože sběr a analýza dat probíhala retrospektivně.

#### **3.2. Sběr dat**

Základní informace o zařazených pacientech byly získány z nemocničního informačního systému Fakultní nemocnice Hradec Králové. Pro zpracování dat byla vytvořena databáze, do které jsme vkládali demografická a anamnestická data, elektrokardiografická a laboratorní nálezy, charakteristiky nynější bolesti, pracovní diagnózu na urgentním příjmu a případnou nutnost hospitalizace. U pacientů přijatých k hospitalizaci byla zaznamenána definitivní diagnóza při propuštění. Diagnóza akutního infarktu myokardu byla stanovena na základě klinického, elektrokardiografického, laboratorního a případně angiografického nálezu, podle platných doporučení (57).

Elektrokardiografické nálezy od hospitalizovaných a ambulantně vyšetřených pacientů v naší nemocnici jsou ukládány do nemocničního databázového systému. U pacientů zařazených do této studie byly všechny EKG křivky zpětně prohlédnuty atestovaným kardiologem a hodnocena byla přítomnost, resp. absence repolarizačních změn v době vyšetření. Rovněž byly prohlédnuty a zhodnoceny starší EKG křivky z databáze (pokud byly k dispozici) ke zhodnocení toho, zdali se jedná o pravděpodobně nové repolarizační, a tedy ischemické změny, nebo jsou repolarizační změny staršího data. Repolarizační změny byly hodnoceny ve vztahu ke klinickému kontextu. Elektrokardiografické křivky byly hodnoceny nezávisle od popisu a hodnocení vyšetřujícího lékaře na urgentním příjmu.

Jako laboratorní marker myokardiálního poškození byl pro studii zvolen troponin T, který se rutinně používá ve FN HK. Vzorek krve byl odebrán z periferní krve po příchodu na urgentní příjem a ihned byl odeslán do místní laboratoře k zpracování. Koncentrace troponinu T byla stanovená vysoce senzitivní metodikou (hs-TnT) testem Elecsys od společnosti Roche Diagnostics. V době stanovení byl 99. percentil horního referenčního rozmezí pro muže i ženy 14ng/l a analytická nepřesnost hodnocena jako koeficient variace byl < 10 % na 99. percentilu horního referenčního rozmezí.

### **3.3. Rozhodovací protokoly použité ve studii**

V této studii jsme použili 6 rozhodovacích pravidel: T-MACS, EDACS, HEART, TIMI, GRACE a ADAPT. Bližší informace o jednotlivých pravidlech jsou uvedeny v příslušné podkapitole v úvodu práce. Tyto protokoly jsme vybrali proto, že o jejich účinnosti a bezpečnosti je nejvíce dat z velkých studií. Pro každého pacienta jsme na základě vstupních parametrů spočítali výstupní skóre jako procentuální pravděpodobnost výskytu kardiálních příhod v následujícím období a kategorii rizika. K výpočtu byl použit volně dostupný on-line kalkulátor rizika (<http://www.mdcalc.com>).

Kromě již zavedených rozhodovacích pravidel jsme vytvořili vlastní hypotetickou strategii nazvanou „solo Troponin T strategie“. Zde jsme uvažovali, že potvrzení nebo vyloučení infarktu myokardu a riziková stratifikace by byly založeny pouze na jediném parametru – jediné koncentraci hs-TnT v době vyšetření pro akutní bolest na hrudi (v čase T<sub>0</sub>). Pacienti s koncentrací hs-TnT pod 99. percentilem horního referenčního rozmezí (pod 15 ng/l) by byli označeni jako nízké rizikové (AIM vyloučen), ostatní jako vysoce rizikové.

### 3.4. Cílové ukazatele

Primárním cílovým ukazatelem v této práci byl výskyt akutního infarktu myokardu a velkých kardiálních příhod (MACE) během 30 dní od vstupního vyšetření na urgentním příjmu. Velké kardiální příhody představují kombinaci akutního infarktu myokardu, revaskularizace myokardu a smrt z jakýchkoliv příčin. Tyto parametry jsou porovnatelné s primárními cílovými ukazateli v původních studiích se zvolenými rozhodovacími pravidly a rovněž doba sledování 30 dní byla zvolena s ohledem na dobu sledování ve studiích s rozhodovacími protokoly.

### 3.5. Statistická analýza

Kategorická data jsou v této práci prezentována jako absolutní četnosti s procentuálním zastoupením, kontinuální data jsou vyjádřena ve formě mediánu a interkvartilového rozmezí (IQR). Pro porovnání kontinuálních dat jsme zvolili neparametrický Mann-Whitneyho U test, a pro kategorická data Pearsonův chí-kvadrát test nezávislosti. Pro posouzení vlivu jednotlivých proměnných na výskyt kardiálních příhod byla použita univariantní a multivariantní logistická regrese. Pro zhodnocení diagnostické přesnosti rozhodovacích pravidel jsme spočítali senzitivitu, specifitu, poměr šancí (odds ratio), negativní a pozitivní prediktivní hodnotu spolu s 95 % konfidenčními intervaly a zkonstruovali ROC křivky. Senzitivity a specifity rozhodovacích pravidel jsme porovnávali s použitím McNemarova testu. Za statisticky významný rozdíl byla považována hladina významnosti  $p$  méně než 0,05. Bazální matematické výpočty byly provedeny v programu M.S. Office Excel (Microsoft, Redmont, Washington, USA), k jednoduché statistice byl použit open-source program SOFA Statistics verze 1.4.6 (Paton-Simpson & Associates Ltd), a program NCSS 2019 verze 19.0.6 (NCSS LLC, Utah, USA) pro složitější statistickou analýzu.



## 4. Výsledky

### 4.1. Základní charakteristika souboru

Do studie bylo zařazeno celkem 250 pacientů, kteří splňovali vstupní kritéria. Pacienti měli od 70 do 94 let, medián věku byl 78 let a polovinu tvořili muži. Ve studované populaci byl vysoký výskyt přidružených onemocnění a rizikových faktorů pro koronární nemoc srdce. Nejčastější komorbiditou byla arteriální hypertenze (83,6 %), dále dyslipidémie (58,4 %) a ischemická choroba srdeční (42,4 %), téměř třetina populace měla diabetes a kouřila. Rodinná anamnéza předčasného výskytu koronární nemoci u nejbližších příbuzných nebyla hodnocena vzhledem k vysokému věku účastníků studie. Základní charakteristika souboru je popsána v tabulce 13.

Základní charakteristika souboru	
Celkem pacientů, n	250
Věk, medián (IQR)	78 (73 – 84)
Mužské pohlaví, n (%)	126 (50,4)
<i>Přidružená onemocnění a rizikové faktory</i>	
Ischemická choroba srdeční, n (%)	106 (42,4)
Ischemická choroba dolních končetin, n (%)	23 (9,2)
Prodělaná cévní mozková příhoda nebo TIA, n (%)	25 (10,0)
Dyslipidémie, n (%)	146 (58,4)
Hypertenze, n (%)	209 (83,6)
Diabetes mellitus, n (%)	73 (29,2)
Kouření, n (%)	73 (29,2)

**Tabulka 13** Základní charakteristika studijní populace. IQR - interkvartilové rozmezí. TIA - tranzitorní ischemická ataka.

U každého pacienta jsme hodnotili charakteristiky bolesti ve vztahu k diferenciální diagnostice příčin bolesti na hrudi. Více jak třetina pacientů měla bolesti na hrudi, které splňovaly kritéria typické stenokardie, u čtvrtiny pacientů bolest reagovala na podání nitroglycerinu doma, na urgentním příjmu nebo v přednemocniční péči, a téměř 10 % pacientů popisovalo zvracení či pocení jako vegetativní projevy při bolesti. Méně než třetina pacientů měla nové ischemické změny (horizontální nebo descendentní deprese ST úseků  $\geq 0,5$ mm a/nebo inverze T vln  $\geq 1$ mm v nejméně dvou sousedních svodech) na vstupním elektrokardiogramu v době vyšetření. Vstupní koncentrace hs-TnT byla jen mírně zvýšená, medián 16 ng/l a pacienti měli jen lehce sníženou odhadovanou glomerulární filtraci. Celkem

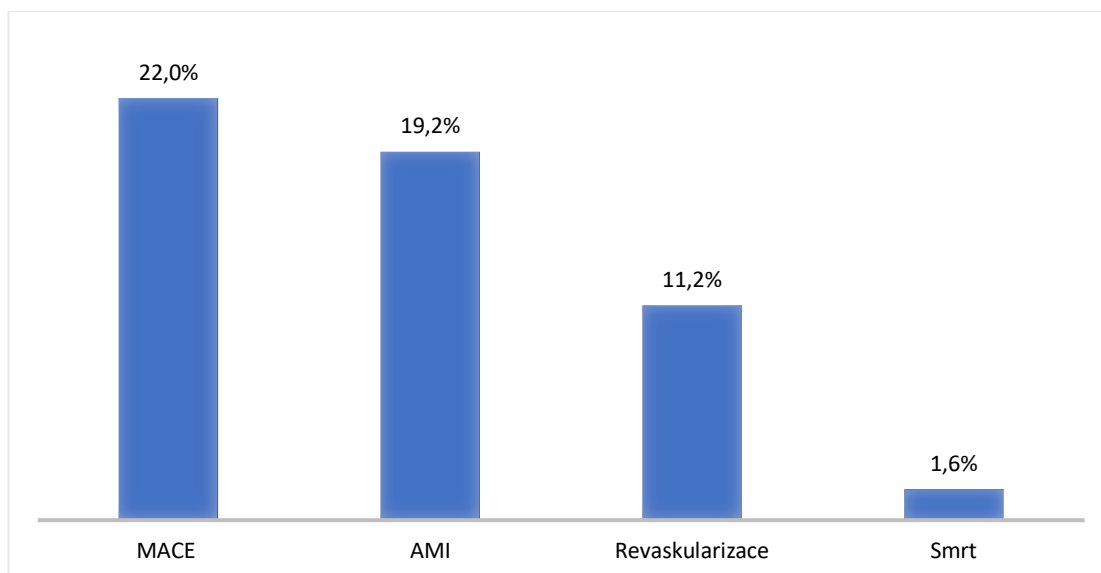
151 pacientů (60,4 %) bylo po vyšetření z urgentního příjmu propuštěno domů a 99 pacientů (39,6 %) bylo přijato k hospitalizaci. 39 pacientů (15,6 %) podstoupilo invazivní koronární angiografii a 4 pacienti podstoupili neinvazivní zátěžový test ve formě zátěžové dobutaminové echokardiografie ambulantně (u všech 4 pacientů bez průkazu ischemie myokardu při zátěži). Klinické, laboratorní a elektrokardiografické nálezy viz tabulka 14.

<b>Charakteristiky bolesti na hrudi</b>	
Typická angína, n (%)	97 (38,8)
Propagace do ruky, n (%)	40 (16,0)
Ústup bolesti po nitroglycerinu, n (%)	62 (24,8)
Nevolnost/ zvracení, n (%)	24 (9,6)
Pocení při bolesti, n (%)	23 (9,2)
Reprodukce bolesti palpací, n (%)	49 (19,6)
Bolest zhoršená při nádechu, n (%)	26 (10,4)
<b>EKG a biochemické nálezy</b>	
Absence nových ischemických změn, n (%)	183 (73,2)
hs-TnT v čase T <sub>0</sub> ng/l, medián (IQR)	16 (10–25)
kreatinin μmol/L, medián (IQR)	93 (80 – 112)
eGFR dle CKD-EPI ml/min/1.73m <sup>2</sup> , medián (IQR)	59,4 (46,2 – 70,2)
<b>Jiné parametry</b>	
Přijem k hospitalizaci, n (%)	99 (39,6)
Invazivní koronární angiografie, n (%)	39 (15,6)
Zátěžový zobrazovací test, n (%)	4 (1)

**Tabulka 14** Klinické, EKG a laboratorní nálezy souboru ve vztahu k akutní bolesti na hrudi. eGFR – odhadovaná clearance kreatininu

#### 4.2. Primární cílové ukazatele

Během 1 měsíce po vstupním vyšetření na urgentním příjmu prodělalo závažnou kardiální příhodu 55 pacientů, akutní infarkt myokardu 48 pacientů, 28 podstoupilo revaskularizaci myokardu (z toho 4 pacienti chirurgickou revaskularizaci aorto-koronárním bypassesem a 24 pacientů bylo revaskularizováno endovaskulárně perkutánní koronární intervencí) a 4 pacienti umřeli. Detailní přehled cílových ukazatelů viz graf 1.



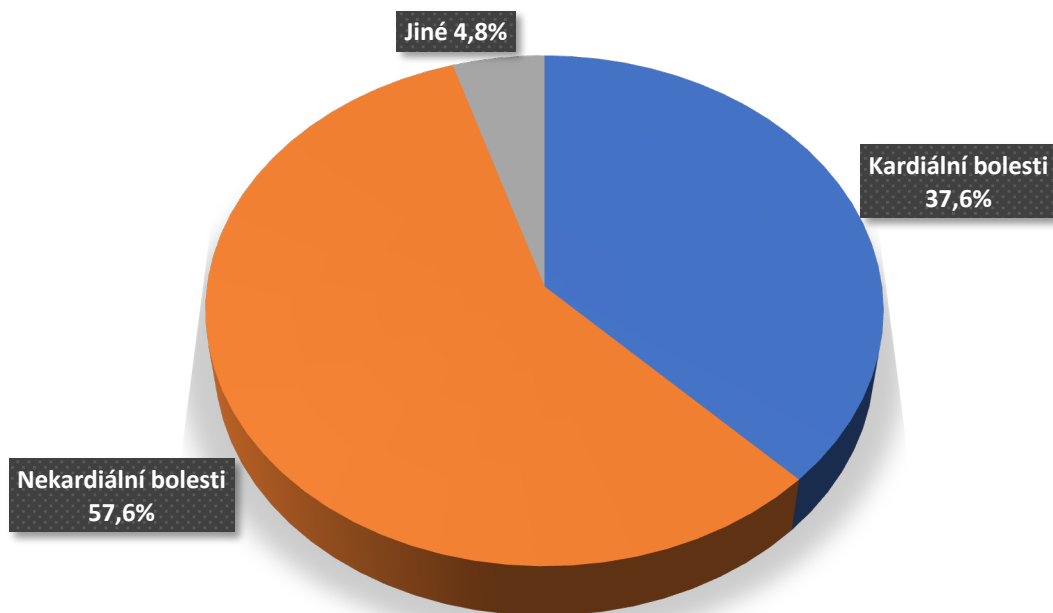
**Graf 1 Výskyt primárních cílových ukazatelů během 30 dní v studii.** AMI - akutní infarkt myokardu. MACE - závažné kardiální příhody (Major Adverse Cardiac Events).

### 4.3. Příčiny bolestí na hrudi

Pacienti byli rozděleni do tří skupin podle vstupní pracovní diagnózy tak, jak ji hodnotil vyšetřující lékař na urgentním příjmu: spíše nekardiální bolesti na hrudi (n= 144, 57,6 %), spíše kardiální bolesti na hrudi (n= 94, 37,6 %) a jiné přesně definované příčiny bolesti (n=12, 4,8 %). Rozložení pacientů podle vstupní diagnózy ukazuje graf 2.

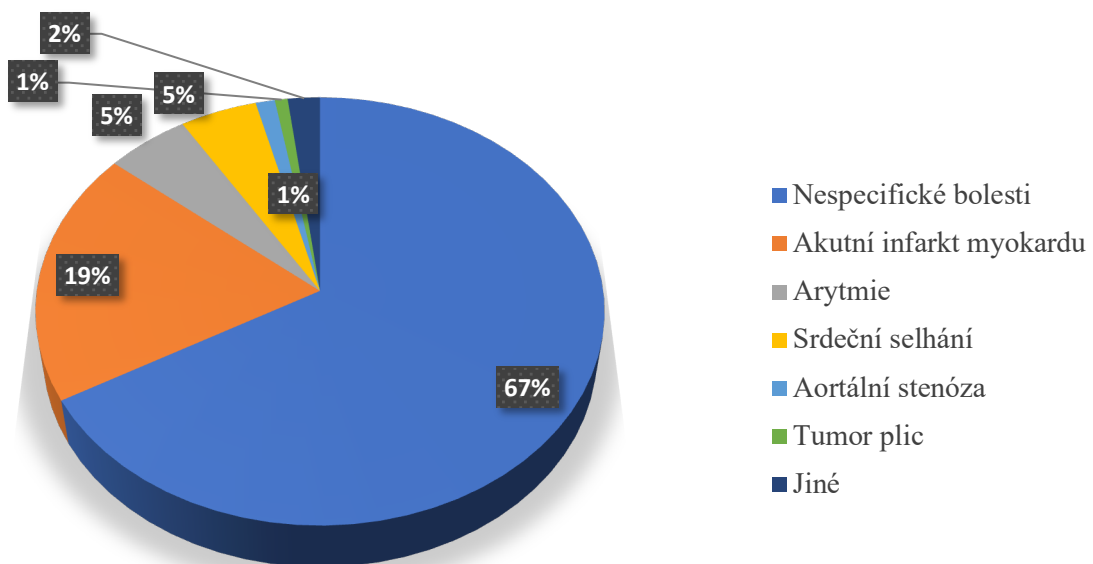
Definitivní diagnóza na konci 30denního sledování byla stanovena zpětně na základě analýzy výsledků všech vyšetření provedených za hospitalizace nebo ambulantně. Definitivní diagnóza se od vstupní pracovní diagnózy na urgentním příjmu mohla lišit. Přehled definitivních příčin bolesti na hrudi po 30 dnech sledování ukazuje graf 3. Dominující příčinou byly nespecifické bolesti na hrudi u 167 pacientů (67 %), které tvořily převážně bolesti muskuloskeletálního původu. Akutní infarkt myokardu byl diagnostikován u 48 pacientů (19 %). U 13 pacientů byla bolest způsobená poruchami srdečního rytmu (dominantně fibrilace síní) a u 12 pacientů byla bolest na hrudi sekundární při srdečním selhání. U tří pacientů se nově zjistila významná aortální stenóza jako příčina bolestí na hrudi a u 2 pacientů jsme primodiagnostikovali tumor plic. Ostatní příčiny byly málo frekventní a každou z těchto diagnóz měl pouze jeden pacient: plicní embolie, akutní disekce aorty, pleuropneumonie, cholecystitida a myoperikarditida. Během sledovaného období jsme nezachytili žádný případ ruptury jícnu.

## Pracovní diagnózy na urgentním příjmu



Graf 2 Pracovní diagnózy na urgentním příjmu

## Příčiny bolestí na hrudi - definitivní diagnózy



Graf 3 Příčiny bolestí na hrudi na urgentním příjmu

U většiny pacientů s akutním infarktem myokardu byl infarkt diagnostikován při vstupním vyšetření na urgentním příjmu (46 pacientů z celkem 48 případů AIM) a u 2 pacientů během 30denního sledování. První pacient byl iniciálně hodnocen jako stabilní angina pectoris, po několika dnech byl ale opět vyšetřen pro zhoršení obtíží a klidovou bolest, při koronarografii bylo zjištěno závažné postižení věnčitých tepen a podstoupil akutně chirurgickou revaskularizaci myokardu. U druhého pacienta s fibrilací síní a středně významnou aortální stenózou s opakovaně normálními hodnotami troponinu byla bolest hodnocena jako muskuloskeletální. Tento pacient se vrátil po 20 dnech s typickou bolestí na hrudi, byl přijat pro rozsáhlý infarkt myokardu, který vedl k fatálnímu srdečnímu selhání.

Z pacientů, kteří byli přijati k hospitalizaci mělo akutní infarkt myokardu 46,5 %, u zbylých pacientů byl akutní infarkt myokardu za hospitalizace vyloučen, nebo byla zjištěna jiná definovaná příčina bolestí. U pacientů, kteří podstoupili během sledování invazivní koronární angiografii (n=39) mělo akutní infarkt myokardu během 30 dní 69 % pacientů.

#### **4.4. Rizikový profil pacientů podle přítomnosti akutního infarktu myokardu**

Porovnání rizikových faktorů v době vyšetření na urgentním příjmu u pacientů s potvrzeným akutním infarktem myokardu a bez akutního infarktu ukazuje tabulka 15. Pacienti s infarktem myokardu měli častěji anamnézu ischemické choroby dolních končetin, byli kuřáci a muži. U pacientů, kteří prodělali infarkt myokardu během sledování, měla bolest na hrudi častěji charakter typické stenokardie a dobře reagovala na nitroglycerin. Tito pacienti měli rovněž vyšší koncentrace troponinu proti pacientům bez akutního infarktu. Naopak u pacientů bez AIM byla bolest na hrudi častěji palpačně reprodukovatelná, zhoršovaná respirací a častěji byla spojená s nepřítomností nových ischemických změn na elektrokardiogramu. Nalezli jsme statisticky významný rozdíl v mediánu skóre všech zvolených rozhodovacích pravidel s výjimkou TIMI skóre.

Parametr	S akutním IM	Bez akutního IM	p
Počet pacientů, n	48	202	
Věk, medián (IQR)	81 (73–85,8)	77 (73–83)	0,101
Mužské pohlaví, n (%)	35 (72,9)	89 (44,1)	< 0,001
ICHS, n (%)	22 (45,8)	84 (41,6)	0,592
ICHDK, n (%)	8 (16,7)	15 (7,4)	0,046
CMP, n (%)	5 (10,4)	20 (9,9)	0,915
Dyslipidémie, n (%)	23 (47,9)	123 (60,9)	0,101
Hypertenze, n (%)	40 (83,3)	169 (83,7)	0,956
Diabetes mellitus, n (%)	19 (39,6)	54 (26,7)	0,078
Kouření, n (%)	21 (43,8)	52 (25,7)	0,014
Typická stenokardie, n (%)	39 (81,3)	58 (28,7)	< 0,001
Propagace do ruky, n (%)	8 (16,7)	32 (15,8)	0,889
Ústup bolesti po nitroglycerinu, n (%)	24 (50,0)	38 (18,8)	< 0,001
Nevolnost/ zvracení, (%)	9 (18,8)	15 (7,4)	0,017
Pocení, n (%)	6 (12,5)	17 (8,4)	0,379
Reprodukce bolesti palpací, n (%)	2 (4,2)	47 (23,3)	0,003
Zhoršení bolest při nádechu, n (%)	1 (2,1)	25 (12,4)	0,036
Absence nových ischemických změn na EKG, n (%)	23 (47,9)	160 (79,2)	< 0,001
hs-TnT v čase T <sub>0</sub> ng/l, medián (IQR)	26,5 (16,3–61,8)	14 (10–22)	< 0,001
kontrolní hs-TnT ng/l, medián (IQR)	59 (27–120)	20 (14–30)	< 0,001
Kreatinin μmol/L, medián (IQR)	92,5 (81–106,3)	93 (78–114)	0,961
T-MACS %, medián (IQR)	34 (13–90)	4 (2–16)	< 0,001
HEART skóre, medián (IQR)	7 (6–8)	5 (4–6)	< 0,001
EDACS skóre, medián (IQR)	22 (20–25)	19 (14–22)	< 0,001
TIMI skóre, medián (IQR)	4 (2–5)	3 (2–4)	0,002
GRACE skóre, medián (IQR)	132 (116–148,5)	111,5 (100–130,3)	< 0,001
ADAPT vysoké riziko, n (%)	45 (93,8)	109 (54,0)	< 0,001
Příjem k hospitalizaci, n (%)	46 (95,8)	53 (26,2)	< 0,001
Invazivní koronární angiografie, n (%)	27 (56,3)	12 (5,9)	< 0,001

**Tabulka 15 Porovnání pacientů s akutním infarktem myokardu a bez akutního infarktu myokardu během 30 dní.** CMP - cévní mozková příhoda. ICHDK - ischemická choroba dolních končetin. ICHS - ischemická choroba srdeční. IQR - interkvartilové rozmezí. hs-TnT v čase T<sub>0</sub> - vstupní hodnota hs-TnT při příchodu na urgentní příjem. Kontrolní hs-TnT - druhá koncentrace odebrána s časovým odstupem (1-12 hodin), kontrolní odběr byl proveden pouze u 150 pacientů.

#### 4.5. Prediktory výskytu velkých kardiálních příhod

Vliv rizikových faktorů na 30denní výskyt závažných kardiálních příhod (infarkt myokardu, revaskularizace, smrt) jsme analyzovali metodou logistické regrese. Výsledky univariantní analýzy ukazuje tabulka 16.

Rizikový faktor	OR (95% CI)
Věk	1,04 (0,99 – 1,09)
Mužské pohlaví	3,15 (1,65 – 6,02)
Ischemická choroba srdeční	1,17 (0,64 – 2,14)
Ischemická choroba dolních končetin	2,53 (1,03 – 6,21)
Cévní mozková příhoda	1,13 (0,43 – 2,99)
Dyslipidémie	0,56 (0,31 – 1,02)
Arteriální hypertenze	1,00 (0,45 – 2,25)
Diabetes mellitus	1,53 (0,81 – 2,88)
Kouření	2,31 (1,24 – 4,30)
Typická stenokardie	9,36 (4,59 – 19,08)
Propagace bolesti na ruky	0,87 (0,37 – 2,01)
Ústup bolesti po nitroglycerinu	3,96 (2,09 – 7,52)
Nevolnost/ zvracení	2,87 (1,20 – 6,89)
Pocení při bolesti	1,28 (0,48 – 3,43)
Reprodukce bolesti palpací	0,12 (0,03 – 0,51)
Zhoršení bolesti při nádechu	0,13 (0,02 – 0,95)
Absence nových ischemických změn na EKG	0,22 (0,11 – 0,41)
hs-TnT v čase T <sub>0</sub>	1,02 (1,01 – 1,03)
Kreatinin	1,00 (0,99 – 1,00)
eGFR (CKD-EPI)	2,40 (0,83 – 6,91)
Invazivní koronární angiografie	20,63 (9,02 – 47,21)
Příjem k hospitalizaci	29,80 (11,24 – 78,96)

**Tabulka 16** Vliv rizikových faktorů na výskyt kardiálních příhod v modelu univariantní logistické regrese. CI - konfidenční interval. eGFR - odhadovaná clearance kreatininu podle CKD-EPI. EKG - elektrokardiogram. hs-TnT v čase T<sub>0</sub> - vstupní hodnota hs-TnT při příchodu na urgentní příjem. OR - poměr šancí.

Nejvyšší poměr šancí měli pacienti, kteří byli hospitalizováni a kteří podstoupili koronární angiografii. Klinicky významnými rizikovými faktory pro vznik kardiálních příhod byly typický charakter bolesti, reakce bolesti na nitroglycerin, zvracení při bolesti, mužské pohlaví a anamnéza ischemické choroby dolních končetin. Naopak anamnéza dyslipidémie, absence čerstvých ischemických změn na EKG a vazba bolesti na palpaci a respiraci představují protektivní faktory.

Statisticky signifikantní a klinicky významné parametry z modelu univariantsí logistické regrese pak byly hodnoceny multivariantsí analýzou. Výsledky tohoto modelu jsou v tabulce 17. Statisticky významným rizikovým faktorem v tomto modelu je typický charakter bolesti, dalšími rizikovými faktory pro rozvoj velkých kardiálních příhod pak jsou i nevolnost nebo zvracení při bolesti na hrudi a ústup bolesti po nitroglycerinu.

<b>Rizikový faktor</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p</b>
Typická stenokardie	4,87 (1,92 – 12,34)	< 0,001
Nevolnost/zvracení	2,06 (0,62 – 6,77)	0,235
Ústup bolesti po NTG	1,45 (0,63 – 3,35)	0,378
Kouření	1,09 (0,48 – 2,46)	0,841
Zhoršení bolesti při nádechu	0,39 (0,04 – 3,84)	0,419
Reprodukce bolesti palpací	0,35 (0,07 – 1,73)	0,196
Absence ischemických změn na EKG	0,32 (0,14 – 0,74)	0,008

**Tabulka 17 Analýza vlivu rizikových faktorů na výskyt velkých kardiálních příhod v modelu multivariantsí logistické regrese.** CI - konfidenční interval. EKG - elektrokardiogram. NTG - nitroglycerin. OR - poměr šancí.

#### **4.6. Riziková stratifikace souboru s použitím rozhodovacích pravidel**

Pro rizikovou stratifikaci studijní populace bylo použito 6 zavedených rozhodovacích pravidel a naše vlastní hypotetická strategie založená pouze na koncentraci troponinu („solo TnT strategie“). Sumou bodového ohodnocení parametrů jednotlivých pravidel je výsledné skóre, podle kterého je možné pacienty rozdělit na 2–4 kategorie rizik (ve všeobecnosti nízké, střední a vysoké riziko). Srovnání hodnocených parametrů a klasifikace do rizikových kategorií podle vybraných rozhodovacích modelů je znázorněno v tabulce 18.



Model	T-MACS	HEART	EDACS	TIMI	GRACE	ADAPT
Hodnocené parametry	Ischémie na EKG	Anamnéza	Věk	Věk ≥ 65	Věk	Abnormální troponin při přijetí nebo za 2 hodiny
	Crescendo angina	EKG změny	Pohlaví	≥ 3 rizikové faktory ICHS	Tepová frekvence	Ischémie na EKG
	Propagace bolesti do pravé ruky	Věk	Známa ICHS nebo ≥ 3 rizikové faktory *	Známa ICHS	Systolický krevní tlak	Věk ≥ 65
	Zvracení při bolesti	Rizikové faktory ICHS	Zvracení	Užívání ASA	Kreatinin	≥ 3 rizikové faktory ICHS
	Pocení při bolesti	Vstupní troponin	Propagace bolesti do ruky, ramena, krku nebo čelisti	Závažná angína	Srdeční zástava při příjmu	Známa ICHS
	Hypotenze		Zhoršování bolesti při nádechu	Ischémie na EKG	Změny ST segmentu na EKG	Užívání ASA
	Vstupní troponin		Palpačně vyvolatelná bolest	Zvýšené kardiální enzymy	Abnormální kardiální enzymy Třída podle Killipa	Závažná angína
Cílové ukazatele	30denní výskyt AKS nebo MACE <sup>a</sup>	6týdenní výskyt MACE <sup>a</sup>	30 denní výskyt MACE <sup>b</sup>	14denní výskyt MACE <sup>a</sup>	6měsíční mortalita	30denní výskyt MACE <sup>b</sup>
Kategorie rizika	Velmi nízké (0–1%)	Nízké (0–3 b)	Nízké (skóre < 16)	Nízké (0–1 b)	Nízké (< 109 b)	Nízké (normální TnT, normální EKG a TIMI skóre 0)
	Nízké (2–4%)	Střední (4–6 b)	Vysoké (skóre ≥ 16)	Střední (2–5 b)	Střední (109–140 b)	Střední (normální TnT, normální EKG a TIMI skóre 1)
	Střední (5–94%)	Vysoké (>6 b)		Vysoké (6–7 b)	Vysoké (> 140 b)	Vysoké (abnormální TnT nebo abnormální EKG, jakékoliv TIMI skóre)
	Vysoké (>94%)					

**Tabulka 18 Srovnání použitých rozhodovacích pravidel - hodnocené parametry, cílové ukazatele v původních studiích a klasifikace kategorií rizika.** AKS - akutní koronární syndrom. b - počet bodů v skórovacím algoritmu. EKG - elektrokardiogram. ICHS - ischemická choroba srdeční (nebo koronární nemoc srdce). MACE - velké kardiální příhody. MACE<sup>a</sup> - kombinace akutního infarktu myokardu, revaskularizace a smrti z jakýchkoliv příčin (platí pro pravidla T-MACS, HEART a TIMI), MACE<sup>b</sup> - kombinace akutního infarktu myokardu, revaskularizace, úmrtí z kardiálních příčin, kardiogenní šok, komorové arytmie, srdeční zástava a AV blokáda vyššího stupně (platí pro pravidla EDACS a ADAPT). TnT - troponin. \* tento parametr platí pouze pro pacienty do 50 let.

Pro každého pacienta bylo spočítáno celkové skóre a k tomu byla přiřazena kategorie rizika podle jednotlivých rozhodovacích modelů. Medián rizikových skóre podle jednotlivých rozhodovacích modelů je v tabulce 19. Do tabulky nebylo zahrnuto pravidlo ADAPT a smyšlená „solo TnT strategie“, u kterých kategorie rizika není hodnocená podle bodového skóre.

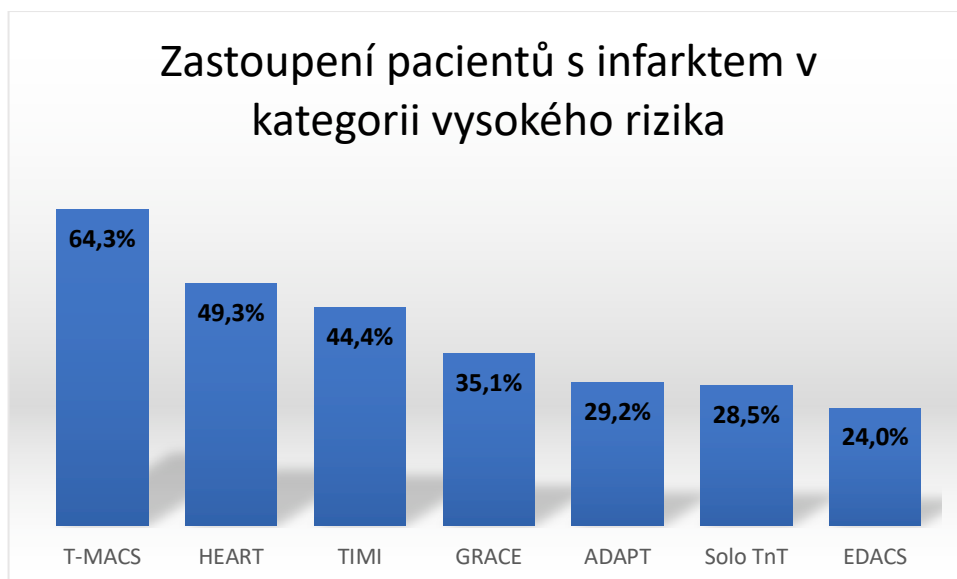
<b>Rizikové skóre pro celou populaci</b>	
T-MACS, medián (IQR)	6 % (3 – 26,8%)
HEART, medián (IQR)	5 (4 – 7)
EDACS, medián (IQR)	20 (16 – 23)
TIMI, medián (IQR)	3 (2 – 4)
GRACE, medián (IQR)	116 (102 – 136)

**Tabulka 19 Medián rizikového skóre pro celou studijní populaci podle jednotlivých vybraných rozhodovacích pravidel.**

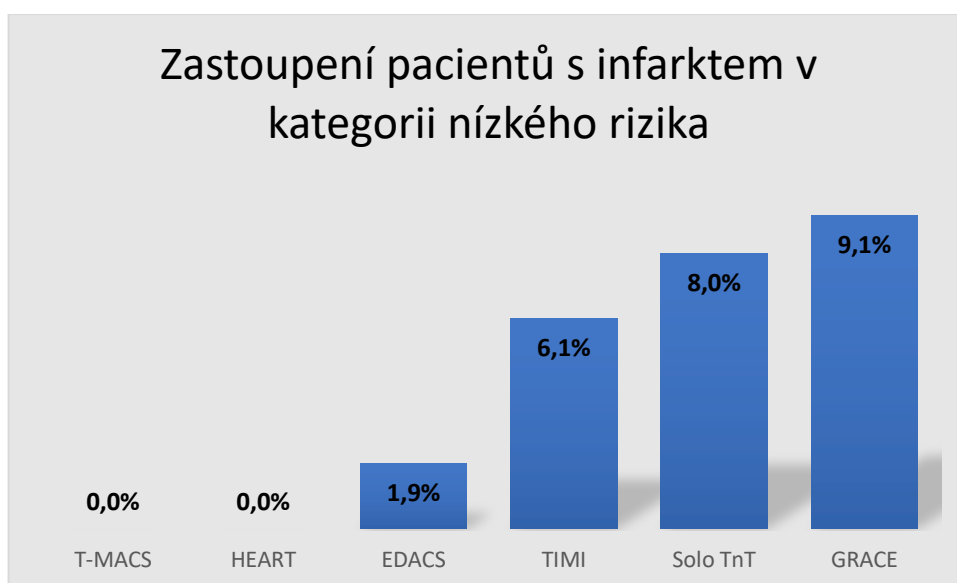
Tabulka 20 ukazuje rozdělení studijní populace do rizikových kategorií s použitím rozhodovacích pravidel. V každé kategorii je udán celkový počet pacientů a počet pacientů s akutním infarktem myokardu v průběhu 30 dní. Nejvyšší počet pacientů s akutním infarktem myokardu identifikoval protokol T-MACS (64,3 %). Více než 40 % pacientů mělo akutní infarkt myokardu ve skupině vysokého rizika určené podle pravidel HEART a TIMI (graf 4). V kategorii nízkého rizika podle všech modelů byl výskyt akutního infarktu myokardu nižší než 10 % (graf 5). V kategorii nízkého rizika podle modelu HEART a velmi nízkého rizika podle T-MACS neměl žádný pacient akutní infarkt myokardu. Nejvyšší počet pacientů zařadil do kategorie nízkého rizika model GRACE a solo TnT strategie, naopak protokol ADAPT nepřičítal žádného našeho staršího pacienta do kategorie nízkého rizika.

<b>T-MACS</b>	počet, n	%	AMI, n	%
Velmi nízké riziko	11	4,4	0	0,0
Nízké riziko	95	38,0	3	3,2
Střední riziko	130	52,0	36	27,7
Vysoké riziko	14	5,6	9	64,3
<b>HEART</b>	počet, n	%	AMI, n	%
Nízké riziko	35	14,0	0	0,0
Střední riziko	148	59,2	15	10,1
Vysoké riziko	67	26,8	33	49,3
<b>EDACS</b>	počet, n	%	AMI, n	%
Nízké riziko	54	21,6	1	1,9
Vysoké riziko	196	78,4	47	24,0
<b>TIMI</b>	počet, n	%	AMI, n	%
Nízké riziko	49	19,6	3	6,1
Střední riziko	183	73,2	37	20,2
Vysoké riziko	18	7,2	8	44,4
<b>GRACE</b>	počet, n	%	AMI, n	%
Nízké riziko	99	39,6	9	9,1
Střední riziko	94	37,6	19	20,2
Vysoké riziko	57	22,8	20	35,1
<b>ADAPT</b>	počet, n	%	AMI, n	%
Nízké riziko	0	0,0	0	0,0
Střední riziko	96	38,4	3	3,1
Vysoké riziko	154	61,6	45	29,2
<b>Solo TnT strategie</b>	počet, n	%	AMI, n	%
Nízké riziko (TnT < 15 ng/l)	113	45,2	9	8,0
Vysoké riziko (TnT ≥ 15 ng/l)	137	54,8	39	28,5

**Tabulka 19 Riziková stratifikace studované populace s využitím rozhodovacích pravidel.** AMI - akutní infarkt myokardu. TnT - vstupní koncentrace hs-TnT na urgentním příjmu v čase T<sub>0</sub>.



**Graf 4 Zastoupení pacientů s infarktem v kategorii vysokého rizika podle rozhodovacích pravidel.**



**Graf 5 Zastoupení pacientů s infarktem v kategorii nízkého rizika podle rozhodovacích pravidel.**

#### **4.7. Srovnání diagnostické přesnosti rozhodovacích pravidel**

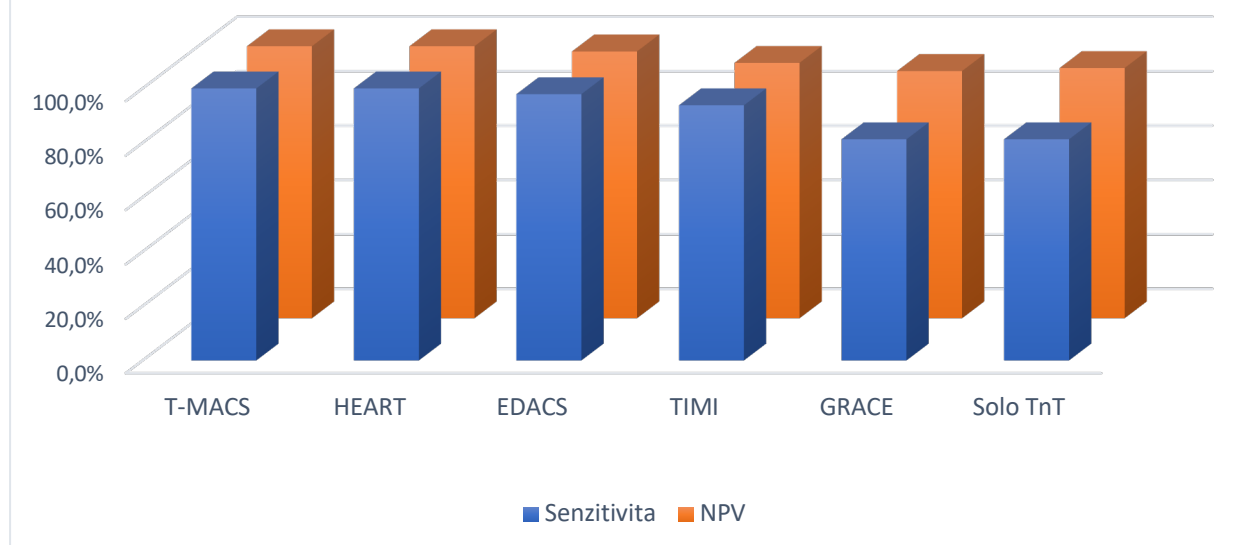
Diagnostickou přesnost studovaných rozhodovacích pravidel jsme srovnávali podle senzitivity, specifity a dalších parametrů, které jsou dokumentovány detailně v tabulkách 21 a 22. Samostatně byla hodnocena schopnost vyloučit akutní infarkt myokardu („rule-out“ diagnostika) porovnáním pacientů v nízkém riziku proti zbytku populace a schopnost potvrdit

akutní infarkt myokardu („rule-in“ diagnostika), kde byly porovnány skupiny vysokého rizika a pacienti bez vysokého rizika. Kritéria pro stanovení nízkého a vysokého rizika byla zmíněna v tabulce 18. Srovnání protokolů v rule-out a rule-in diagnostice podle výsledků v sestupném pořadí viz grafy 6 a 7.

<b><i>Rule-out diagnostika</i></b>	<b>Senzitivita, % (95% CI)</b>	<b>Specificita, % (95% CI)</b>	<b>PPV, % (95% CI)</b>	<b>NPV, % (95% CI)</b>	<b>LR +</b>	<b>LR -</b>	<b>OR (95% CI)</b>
T-MACS	100,0 (100-100)	5,4 (2,3-8,6)	20,1 (15,0-25,2)	100,0 (100-100)	1,1	0,0	NA
HEART	100,0 (100-100)	17,3 (12,1-22,6)	22,3 (16,8-27,9)	100,0 (100-100)	1,2	0,0	NA
EDACS	97,9 (93,9-100,0)	26,2 (20,2-32,3)	24,0 (18,0-30,0)	98,1 (94,6-100,0)	1,3	0,1	16,7 (2,3-124,2)
TIMI	93,8 (86,9-100,0)	22,8 (17,0-28,6)	22,4 (16,6-28,2)	93,9 (87,2-100,0)	1,2	0,3	4,4 (1,3-14,9)
GRACE	81,3 (70,2-92,3)	44,6 (37,7-51,4)	25,8 (18,9-32,8)	90,9 (85,3-96,6)	1,5	0,4	3,5 (1,6-7,6)
Solo TnT strategie	81,3 (70,2-92,3)	51,5 (44,6-58,4)	28,5 (20,9-36,0)	92,0 (87,0-97,0)	1,7	0,4	4,6 (2,1-10,0)

**Tabulka 20 Srovnání parametrů diagnostické přesnosti rozhodovacích pravidel pro rule-out diagnostiku akutního infarktu myokardu, CI - konfidenční interval. LR + pozitivní likelihood ratio. LR - negativní likelihood ratio. NA - nehodnotitelné (z angl. not applicable). NPV - negativní prediktivní hodnota. OR - odds ratio (poměr šancí). PPV - pozitivní prediktivní hodnota.**

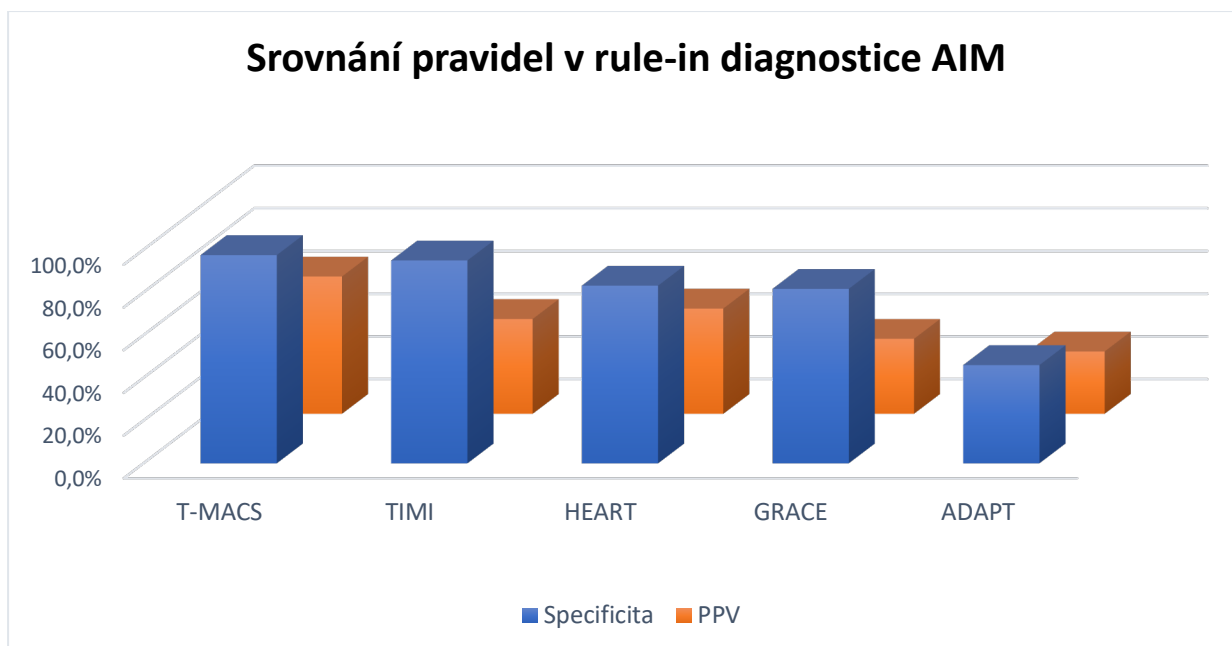
## Srovnání pravidel v rule-out diagnostice AIM



Graf 6 Srovnání rozhodovacích pravidel v rule-out diagnostice AMI podle senzitivity a negativní prediktivní hodnoty v sestupném pořadí.

<b><i>Rule-in diagnostika</i></b>	<b>Senzitivita, % (95% CI)</b>	<b>Specifická, % (95% CI)</b>	<b>PPV, % (95% CI)</b>	<b>NPV, % (95% CI)</b>	<b>LR +</b>	<b>LR -</b>	<b>OR (95% CI)</b>
T-MACS	18,8 (7,7-29,8)	97,5 (95,4-99,7)	64,3 (39,2-89,4)	83,5 (78,7-88,2)	7,6	0,8	9,1 (2,9-28,6)
HEART	68,8 (55,6-81,9)	83,2 (78,0-88,3)	49,3 (37,3-61,2)	91,8 (87,8-95,8)	4,1	0,4	10,9 (5,3-22,2)
TIMI	16,7 (6,1-27,2)	95,0 (92,1-98,0)	44,4 (21,5-67,4)	82,8 (77,9-87,6)	3,4	0,9	3,8 (1,4-10,3)
GRACE	41,7 (27,7-55,6)	81,7 (76,4-87,0)	35,1 (22,7-47,5)	85,5 (80,5-90,5)	2,3	0,7	3,2 (1,6-6,3)
ADAPT	93,8 (86,9-100,0)	46,0 (39,2-52,9)	29,2 (22,0-36,4)	96,9 (93,4-100,0)	1,7	0,1	12,8 (3,9-42,5)

Tabulka 21 Srovnání parametrů diagnostické přesnosti rozhodovacích pravidel pro rule-in diagnostiku akutního infarktu myokardu. CI - konfidenční interval. LR + pozitivní likelihood ratio. LR - negativní likelihood ratio. NPV - negativní prediktivní hodnota. OR - odds ratio (poměr šancí). PPV - pozitivní prediktivní hodnota.



**Graf 7 Srovnání rozhodovacích pravidel v rule-in diagnostice AMI podle specifity a pozitivní prediktivní hodnoty v sestupném pořadí.**

Protokoly T-MACS a HEART mají vysokou senzitivitu a negativní prediktivní hodnotu pro vyloučení akutního infarktu myokardu (rule-out) v této studii. Pro potvrzení akutního IM měly nejvyšší specifitu modely HEART a ADAPT. Rozhodovací pravidlo EDACS a solo TnT strategii jsme hodnotili pouze pro rule-out akutního infarktu kvůli jejich dichotomickému rozdělení pacientů (nízké a vysoké riziko, respektive koncentrace troponinu nad a pod rozhodovací mez). ADAPT protokol jsme hodnotili pouze pro rule-in diagnostiku kvůli absenci pacientů v kategorii nízkého rizika. Přímé srovnání senzitivit a specifit rozhodovacích pravidel pro rule-in a rule-out diagnostiku je v tabulkách 23 a 24. V grafu 8 jsou pak znázorněny ROC křivky pro jednotlivé rozhodovací modely. Nejvyšší plochu pod křivkou měl T-MACS algoritmus (AUC 0,52) a nejnižší AUC naše smyšlená solo TnT strategie (AUC 0,33).

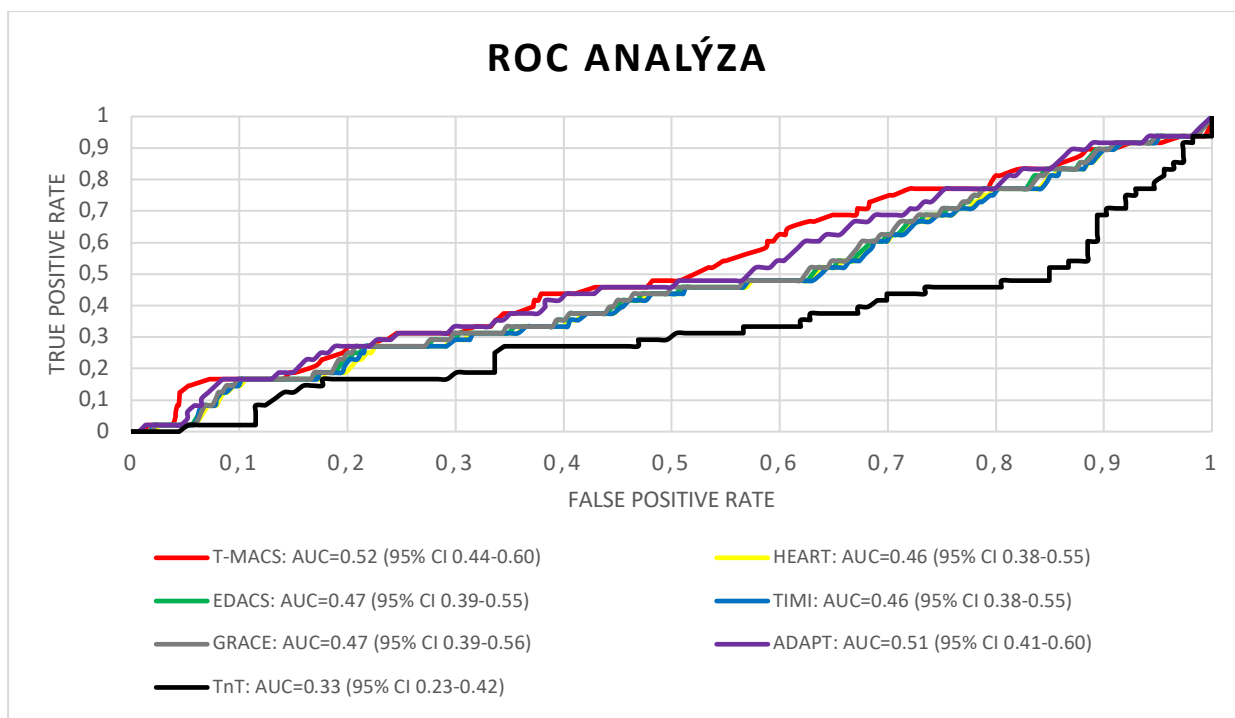
<b>Rule-out</b>	<b>Senzitivita 1. testu, %</b>	<b>Senzitivita 2. testu, %</b>	<b>p</b>		<b>Specifická 1. testu, %</b>	<b>Specifická 2. testu, %</b>	<b>p</b>
T-MACS vs. HEART	100,0	100,0	NS		5,4	17,3	< 0,001
T-MACS vs. EDACS	100,0	97,9	NS		5,4	26,2	< 0,001
T-MACS vs. TIMI	100,0	93,8	NS		5,4	22,8	< 0,001
T-MACS vs. GRACE	100,0	81,3	NS		5,4	44,6	NS
T-MACS vs. solo TnT	100,0	81,3	NS		5,4	51,5	< 0,001
HEART vs. EDACS	100,0	97,9	NS		17,3	26,2	0,016
HEART vs. TIMI	100,0	93,8	NS		17,3	22,8	0,046
HEART vs. GRACE	100,0	81,3	NS		17,3	44,6	< 0,001
HEART vs. solo TnT	100,0	81,3	NS		17,3	51,5	< 0,001
EDACS vs. TIMI	97,9	93,8	NS		26,2	22,8	0,42
EDACS vs. GRACE	97,9	81,3	NS		26,2	44,6	< 0,001
EDACS vs. solo TnT	97,9	81,3	NS		26,2	51,5	< 0,001
TIMI vs. GRACE	93,8	81,3	0,25		22,8	44,6	< 0,001
TIMI vs. solo TnT	93,8	81,3	NS		22,8	51,5	< 0,001
GRACE vs. solo TnT	81,3	81,3	NS		44,6	51,5	< 0,001

Tabulka 22 Přímé srovnání senzitivit a specifických rozhodovacích pravidel pro vyloučení AMI (rule-out diagnostika).

<b>Rule-in</b>	<b>Senzitivita 1. testu, %</b>	<b>Senzitivita 2. testu, %</b>	<b>p</b>		<b>Specifická 1. testu, %</b>	<b>Specifická 2. testu, %</b>	<b>p</b>
T-MACS vs. HEART	18,8	68,8	< 0,001		97,5	83,2	< 0,001
T-MACS vs. TIMI	18,8	16,7	NS		97,5	95,0	NS
T-MACS vs. GRACE	18,8	41,7	NS		97,5	81,7	< 0,001
T-MACS vs. ADAPT	18,8	93,8	< 0,001		97,5	46,0	< 0,001
HEART vs. TIMI	68,8	16,7	< 0,001		83,2	95,0	< 0,001
HEART vs. GRACE	68,8	41,7	< 0,001		83,2	81,7	< 0,001
HEART vs. ADAPT	68,8	93,8	< 0,001		83,2	46,0	< 0,001
TIMI vs. GRACE	16,7	41,7	NS		95,0	81,7	< 0,001
TIMI vs. ADAPT	16,7	93,8	< 0,001		95,0	46,0	< 0,001
GRACE vs. ADAPT	41,7	93,8	< 0,001		81,7	46,0	< 0,001

Tabulka 23 Přímé srovnání senzitivit a specifických rozhodovacích pravidel pro potvrzení AMI (rule-in diagnostika).





**Graf 8 ROC analýza efektivity rozhodovacích protokolů pro diagnostiku akutního infarktu myokardu v našem souboru.**

#### **4.8. Porovnání rizikového profilu a prediktorů kardiálních příhod u pacientů ve středním riziku**

Riziková stratifikace podle rozhodovacích pravidel má jednoduše nastavené další směřování pro pacienty v nízkém a vysokém riziku. Po triáži na urgentním příjmu ale část pacientů nesplňuje podmínky pro nízké ani vysoké riziko. Tak je tomu i v naší práci, kde byla velká část zařazena do kategorie středního rizika. V tabulce 25 prezentujeme proporce pacientů ve středním riziku, výskyt akutního infarktu u pacientů ve středním riziku, zastoupení pacientů, kteří byli přijati k hospitalizaci a kteří podstoupili invazivní koronární angiografii z celkového počtu pacientů ve středním riziku. Dále je znázorněn výskyt rizikových faktorů pro kardiální příhody u pacientů s akutním IM ve středním riziku a výskyt protektivních faktorů pro kardiální příhody u pacientů bez akutního IM ve středním riziku tak, jak byly tyto faktory identifikovány v multivariantsní analýze (viz tabulka 17). U modelu T-MACS jsme hodnotili společně kategorii středního a nízkého rizika, protože mají stejné doporučené směřování (prodloužená observace, opakované stanovení TnT a zátěžový test). Modely EDACS a solo TnT strategií jsme zde nehodnotili, protože nevyčleňují kategorii středního rizika.

Rozhodovací pravidlo	T-MACS	HEART	TIMI	GRACE	ADAPT
Počet pacientů ve středním riziku, n	225	148	183	94	96
% z celku	90,0%	59,2%	73,2%	37,6%	38,4%
AMI, n (%)	39 (17,3%)	15 (10,1%)	37 (20,2%)	19 (20,2%)	3 (3,1%)
Hospitalizováni	85 (37,8%)	44 (29,7%)	79 (43,2%)	36 (38,3%)	83 (86,5%)
Podstoupili SKG	35 (15,6%)	17 (11,5%)	29 (15,8%)	14 (14,9%)	34 (35,4%)
Typická stenokardie (AMI +)	31 (79,5%)	9 (60,0%)	30 (81,1%)	18 (94,7%)	1 (33,3%)
Zvracení při bolesti (AMI +)	6 (15,4%)	1 (6,7%)	7 (18,9%)	4 (21,1%)	0
Efekt NTG na bolest (AMI +)	21 (53,8%)	7 (46,7%)	17 (45,9%)	8 (42,1%)	0
Kouření (AMI +)	16 (41,0%)	6 (40,0%)	14 (37,8%)	8 (42,1%)	2 (66,7%)
Reprodukce bolesti palpací (AMI -)	43 (23,1%)	28 (21,1%)	30 (20,5%)	15 (20,0%)	27 (29,0%)
Zhoršení bolesti při nádechu (AMI -)	23 (12,4%)	17 (12,8%)	18 (12,3%)	12 (16,0%)	11 (11,8%)
Absence nových ischemických změn na EKG (AMI -)	147 (79,0%)	105 (78,9%)	110 (75,3%)	58 (77,3%)	85 (91,4%)

**Tabulka 24 Rizikový profil a vybrané prediktory kardiálních příhod u pacientů ve středním riziku.** Definice středního rizika podle rozhodovacích modelů: T-MACS: skóre 2-94% (pro tento model jsme se rozhodli společně analyzovat kategorii nízkého a středního rizika, protože kategorie velmi nízkého a vysokého rizika stojí samostatně), HEART: 4-6 bodů, TIMI: 2-5 bodů, GRACE: 109-140 bodů, ADAPT: normální EKG + normální hs-TnT + TIMI skóre 1. AMI - akutní infarkt myokardu. NTG - nitroglycerin. SKG - invazivní koronární angiografie. AMI + znamená, že parametr byl hodnocen pro pacienty s akutním infarktem myokardu v dané kategorii. AMI - znamená, že parametr byl hodnocen pro pacienty bez akutního infarktu myokardu v dané kategorii.

## 5. Diskuse

Tato práce hodnotila efektivitu a bezpečnost rozhodovacích pravidel v diagnostice akutního infarktu myokardu u starších pacientů s akutní bolestí na hrudi v prostředí urgentního příjmu. Předkládáme data z běžné klinické praxe o demografii, rizikovém profilu a výskytu kardiálních příhod v krátkodobém sledování v této specifické skupině. Riziková stratifikace podle vybraných rozhodovacích pravidel byla provedena retrospektivně a neovlivnila rozhodování vyšetřujícího lékaře na urgentním příjmu ani další management pacienta.

Podle našich vědomostí není dostatek prací, které by se zabývaly problematikou rizikové stratifikace u pacientů s bolestmi na hrudi v takto vysokém věku. Rovněž je minimum prací, které by porovnaly větší počet již etablovaných rozhodovacích pravidel mezi sebou navzájem. Domníváme se, že je tato práce unikátní vzhledem k vysokému průměrnému věku studované populace a počtu sedmi srovnávaných rozhodovacích pravidel. Naše výsledky naznačují, že použití těchto pravidel je bezpečné i v populaci seniorů, která má proti mladším populacím zvýšené kardiovaskulární riziko.

### 5.1. Diskuse nad rizikovými faktory a prediktory kardiálních příhod

Ve studované populaci starších pacientů jsme podle očekávání našli zvýšený výskyt přidružených onemocnění a klasických rizikových faktorů koronární nemoci a akutního infarktu myokardu. Ve studii bylo zastoupeno až 84 % hypertoniků, což odráží vysokou prevalenci onemocnění v naší populaci ve vyšších věkových kategoriích. Vysoký výskyt hypertenze ale také patrně ukazuje i na dobrou diagnostiku a léčbu hypertenze v České republice. Přítomnost hypertenze jsme definovali podle již dříve stanovené diagnózy či podle odpovídající medikace, ne podle hodnoty krevního tlaku v době vyšetření na urgentním příjmu. Hodnoty krevního tlaku při vyšetření jsme přímo neanalyzovali, protože jsme se domnívali, že by mohly být ovlivněny stresovou reakcí na bolest.

Diabetes mellitus mělo 29 % pacientů a vysoký záchyt v naší starší populaci máme i pro poruchy lipidového metabolismu, dyslipidémii mělo v této studii 58 % pacientů. V naší práci se přítomnost dyslipidémie jevila jako protektivní faktor proti výskytu kardiálních příhod (OR 0,56 v univariátní analýze). Tento paradox neumíme zcela vysvětlit, můžeme jenom předpokládat, že v důsledku dobrého screeningu a prevence je většina pacientů s dyslipidémií již léčená a pravděpodobně i jen malý pokles hladin LDL cholesterolu snižuje celkové kardiální riziko.

Zajímavým faktem je jistě i relativně vysoký výskyt pacientů, kteří aktivně kouřili i v takto vysokém věku (30 %). Z klasických rizikových faktorů aterosklerózy jsme pouze u tohoto parametru našli signifikantní rozdíl ve výskytu mezi skupinami s a bez akutního infarktu myokardu, poměr šancí (OR) pro velkou kardiální příhodu byl 1,1.

Co se týče manifestních aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění, tak 9 % pacientů v našem souboru mělo anamnézu ischemické choroby dolních končetin (ICHDK), 10 % prodělalo cévní mozkovou příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku a 42 % mělo anamnézu ischemické choroby srdeční (ve formě stabilní anginy pectoris, stavu po infarktu myokardu nebo koronární revaskularizaci v minulosti). Pro žádný z těchto parametrů jsme však nenalezli statisticky významný rozdíl pro vznik akutního infarktu myokardu. Pro ICHDK byl rozdíl na hraně významnosti ( $p = 0,046$ ), v univariální analýze tento parametr vystupoval jako rizikový faktor pro kardiální příhody (OR 2,5). Anamnézu koronární nemoci a přítomnost 3 a více rizikových faktorů pro ischemickou chorobu srdeční hodnotí pouze modely HEART, TIMI, GRACE a ADAPT (model EDACS pouze u pacientů do 50 let – což v našem souboru odpadá).

Z laboratorních parametrů byla průměrná hodnota hs-TnT v čase  $T_0$  40 ng/l s mediánem 16 ng/l. Nalezli jsme signifikantní rozdíl mezi skupinami pacientů s akutním IM a bez akutního IM v mediánu hs-TnT při přijetí i pro kontrolní hladinu hs-TnT s odstupem (u pacientů, u kterých byl odběr dostupný). Dále jsme analyzovali koncentrace kreatininu a odhadovanou glomerulární clearance kreatinu (eGFR) podle CKD-EPI rovnice v době vyšetření, abychom mohli posoudit vliv onemocnění ledvin na hladiny troponinu. Naši pacienti měli v průměru jen lehce zvýšené hodnoty kreatininu (106  $\mu\text{mol/l}$ ) a lehce sníženou eGRF (0,98 ml/hod/1,73m<sup>2</sup>), které spíše odrážejí věkem podmíněné změny parenchymu ledvin. Těmito výsledky nelze jednoznačně vysvětlit zvýšené koncentrace troponinu u pacientů bez IM (průměrná koncentrace hs-TnT 21,3ng/l, kreatininu 107  $\mu\text{mol/l}$  a eGFR 0,95 ml/hod/1,73m<sup>2</sup>). Stanovení srdečních biomarkerů je součástí všech rozhodovacích modelů v této práci (u EDACS modelu je normální koncentrace troponinu podmínkou bezpečného propuštění z urgentního příjmu v kategorii nízkého rizika, ale primárně tento parametr není hodnocen). Protokoly TIMI, GRACE a ADAPT hodnotí biomarkery pouze kvalitativně (abnormální hodnoty nebo zvýšené hladiny), zatímco pro modely T-MACS a HEART je podstatné i kvantitativní hodnocení koncentrace troponinu. Hladina kreatininu je součástí rizikové stratifikace pouze podle modelu GRACE.

Z elektrokardiografických nálezů jsme v této práci hodnotili pouze přítomnost a absenci nových repolarizačních změn, protože hodnocení elektrokardiogramu je značně

subjektivní. V případě abnormálních nálezů jsme EKG křivky porovnávali se staršími nálezy z nemocniční databáze, abychom vyloučili vliv přidružených onemocnění (například hypertrofie levé komory při hypertenzi či aortální vadě) a medikace (například digoxin) na průběh repolarizace. Nové repolarizační změny mělo 27,8 % pacientů z celého souboru a ve skupině s infarktem myokardu až 52 % pacientů. Absence nových ischemických změn je výrazným ochranným faktorem před kardiálními příhodami a jediný statisticky významný protektivní faktor v této studii. Analýza EKG nálezů je integrální součástí všech použitých rozhodovacích modelů, ve většině modelů je interpretace EKG křivky ponechána na úsudku vyšetřujícího lékaře bez jasně stanovených objektivních parametrů pro patologické či abnormální nálezy.

Téměř 40 % pacientů v naší studii bylo po vstupním vyšetření na urgentním příjmu přijato k hospitalizaci. Srovnání s jinými velkými studiemi je obtížné, protože většina z nich nereportovala proporce hospitalizovaných pacientů (kromě registrů TIMI a GRACE, kam byli zařazeni pouze hospitalizovaní pacienti). Jediné srovnání je s původní prací popisující derivaci HEART modelu (106), kdy byla míra hospitalizace 64 %, i když to byla práce s ještě menším souborem pacientů než naše. V naší práci byla hospitalizace ve většině případů z důvodu podezření na akutní koronární syndrom, jen malá část (12 %) byla přijata pro jinou přesně definovanou příčinu mimo akutní koronární syndrom. 46,5 % z hospitalizovaných pacientů mělo akutní infarkt myokardu a tedy přibližně 40 % pacientů bylo hospitalizováno pouze z důvodu observace. Tento výsledek lze vysvětlit jednak vysokým bazálním rizikem studovaného souboru a také se domníváme, že vyšetřující lékaři mohli při fyzikálním vyšetření přikládat příliš velkou roli jednotlivým nálezům bez jejich komplexní interpretace. Dalším možným vysvětlením je absence observačního oddělení pro bolesti na hrudi v naší nemocnici. Přijetí k hospitalizaci z urgentního příjmu byl nejsilnější prediktor kardiálních příhod podle univariantské analýzy v této práci (OR 29,8), ale pro absenci praktického významu pro rizikovou stratifikaci jsme tento parametr do multivariantské analýzy nezařadili.

Invazivní koronární angiografie (ICA) je nadále považována za zlatý standard v diagnostice koronární choroby srdce. Angiografické nálezy jsou také součástí univerzální definice infarktu myokardu. Jedná se ale o invazivní vyšetření, které má jistě svoje přínosy, ale i rizika a nevýhody. Koronární angiografii v našem souboru podstoupilo 39 pacientů (15,6 %), z toho 27 pacientů (69,2 %) mělo akutní infarkt myokardu. Z těchto čísel lze vyvodit, že 30 % pacientů nemělo při koronarografii na věnčitých tepnách vysvětlující nález. Toto číslo by se mohlo snížit větším užitím neinvazivních zobrazovacích a zátěžových testů. Zátěžový test dobutaminovou echokardiografií podstoupili pouze 4 pacienti, jednalo se ale o pacienty, kteří

byli z urgentního příjmu propuštěni. Pravdou je, že v roce 2016, kdy byli zařazováni pacienti do této studie, byla mnohem menší dostupnost zátěžových metod v naší nemocnici než v současnosti (v současnosti je k dispozici zátěžová echokardiografie, zátěžový perfuzní SPECT myokardu, zátěžová magnetická rezonance srdce a CT koronarografie). Další zajímavostí je fakt, že invazivní koronarografie nebyla provedena u všech pacientů, kteří měli akutní infarkt myokardu. U 7 pacientů byl AMI potvrzen jinými metodami. Zde předpokládáme, že u některých pacientů ve vyšším věku byla shledána rizika vyšetření vyšší než přínos, a to patrně z důvodu celkového stavu, přidružených onemocnění, kvality života a celkové křehkosti. Provedení invazivní koronární angiografie velmi dobře predikovalo výskyt kardiálních příhod (OR 20,6 v univariantsní analýze), ale rovněž nebyl tento parametr zahrnut do multivariantsní analýzy pro absenci praktického významu v klinické praxi na urgentním příjmu.

Typická bolest na hrudi charakteru stenokardie se ukázala být nejsilnějším prediktorem kardiálních příhod podle multivariantsní analýzy v této práci. Bolesti typického charakteru mělo 39 % pacientů v celé populaci a až 81 % pacientů s akutním infarktem myokardu. Limitací tohoto parametru je absence přesné definice a subjektivní hodnocení obzvláště v retrospektivně hodnoceném souboru. Pro účely této studie jsme charakter bolesti na hrudi na urgentním příjmu klasifikovali na typický (pro ischemickou bolest) a atypický. Typickou bolest jsme definovali jako svíravou, tlakovou nebo pálivou bolest lokalizovanou za hrudní kostí, objevující se v klidu nebo při námaze. Tento parametr není přímou součástí žádného rozhodovacího modelu. T-MACS model hodnotí přítomnost zhoršující se nebo tzv. crescendo anginy, kterou definuje jako anginózní bolesti se zvyšující se intenzitou, frekvencí, délkou trvání nebo objevující se při nižší zátěži. V modelu HEART je interpretace charakteru bolesti součástí hodnocení H jako historie neboli anamnézy. Podle lokalizace, trvání, vzniku, vazby na námahu a reakci na nitráty lze v modelu HEART rozlišit nespecifickou bolest (0 bodů), středně suspektní (1 bod) nebo velmi suspektní bolesti na hrudi (2 body). TIMI skóre a ADAPT protokol hodnotí parametr závažné anginy, které definují jako dvě a více epizod typické anginózní bolesti na hrudi za 24 hodin.

Propagace bolesti do levé ruky a ústup bolesti po nitroglycerinu jsou dva parametry, které se obvykle vážou s typickou ischemickou bolestí na hrudi. V této studii se bolest propagovala do ruky v 16 % a reagovala na podání nitroglycerinu v 25 % případů. Reakce bolesti na nitráty není hodnoceným parametrem v žádném zvoleném rozhodovacím modelu, ale v naší práci se ukázala být zajímavým prediktorem vzniku kardiálních příhod (OR 1,45). U pacientů s infarktem myokardu bolest reagovala na NTG v 50 %, a u pacientů bez IM v 19 %,

takže se jistě nejedná o nijak senzitivní ukazatel. Propagace do končetiny je jedním ze základních hodnocených parametrů v modelu EDACS. Při přítomnosti této charakteristiky můžeme přičítat 5 bodů do celkového skóre (maximum je 38 bodů). T-MACS pravidlo hodnotí pouze propagaci do pravé ruky. Propagace bolesti do ruky nebyla významným prediktorem kardiálních příhod v našem souboru (OR 0,87), tento parametr měl stejný výskyt u pacientů s a bez infarktu myokardu (17 vs. 16 %). Možným vysvětlením je častá souvislost bolesti končetiny s onemocněními pohybového aparátu, které patří k nejčastějším příčinám bolestí na hrudi.

Nevolnost, zvracení a pocení při bolesti jsou charakteristické vegetativní projevy, které mohou provázet akutní koronární syndrom v důsledku aktivace autonomního nervového systému. Oba parametry se vyskytly u 9 % pacientů v našem souboru, ale pouze pro nevolnost/zvracení jsme našli statisticky významný rozdíl mezi skupinami s akutním infarktem myokardu a bez akutního infarktu myokardu. To se promítlo i do výsledku univariální a posléze multivariální analýzy, kde byl tento parametr identifikován jako prediktivní rizikový faktor pro vznik velkých kardiálních příhod (OR 2,1). S oběma parametry kalkuluje rozhodovací model T-MACS, algoritmus EDACS zase hodnotí pouze parametr zvracení.

Palpačně vyvolatelná bolest a zhoršování bolesti s respirací jsou ve všeobecnosti charakteristiky svědčící proti kardiální příčině bolesti. Toto pozorování potvrdily i výsledky naší studie, kdy jsme našli statisticky signifikantní rozdíl ve výskytu těchto parametrů mezi pacienty s infarktem a bez infarktu myokardu: palpačně vyvolatelná bolest u 4 vs. 23% pacientů (hodnota p pro rozdíl 0,003), a pro bolest zhoršenou při nádechu 2 vs. 12% pacientů (hodnota p pro rozdíl 0,036). Podle modelu logistické regrese nám oba parametry vyšly jako protektivní faktory pro vznik kardiálních příhod, i když bez statistické významnosti. Tyto parametry jsou prakticky jedinými protektivními charakteristikami, které jsou základní součástí námi zvolených rozhodovacích modelů. Oba parametry hodnotí pouze protokol EDACS. Z finálního skóre se v tomto modelu při respiračně zhoršené bolesti odečítá 5 bodů a při palpačně reprodukovatelné bolesti se odečítá 6 bodů.

## **5.2. Porovnání našich výsledků a demografie s výsledky původních validačních studií rozhodovacích pravidel**

Do studie jsme zařadili celkem 250 pacientů ve věku 70 let, kteří byli během jednoho roku vyšetřeni na urgentním příjmu fakultní nemocnice. Naše výsledky a základní demografii našeho souboru jsme porovnali s daty z originálních prací popisujících derivaci a validaci

rozhodovacích pravidel, které jsme použili pro rizikovou stratifikaci v naší studii (69, 75, 85, 93, 96, 106). Převážně se jednalo o multicentrické studie s větším počtem zařazených pacientů. Největší soubor má registr GRACE (11 tisíc pacientů), dále pak téměř 2000 pacientů v studiích pro EDACS, TIMI a ADAPT protokol, a 700 pacientů v prvotní kohortě pro T-MACS. Srovnatelnou, co do počtu zařazených pacientů, je populace ze studie pro model HEART, kterou tvořilo 122 pacientů z jediného centra. Tyto prvotní výsledky HEART skóre byly dále ověřeny na větším souboru.

Průměrný věk našich pacientů byl 78,6 roku a je jistě o 10-15 let vyšší než průměrný věk pacientů zařazených do velkých studií s rozhodovacími pravidly (průměrný věk pro T-MACS 58,6 let, HEART 61,2, EDACS 60,5, TIMI 65, GRACE 66,3 a ADAPT 60,4 let). Nejvyšší věk měli pacienti z registrů GRACE a TIMI, které pocházejí z přelomu milénia a zároveň sledovaly pacienty s již potvrzeným akutním koronárním syndromem.

Zajímavostí je také zastoupení pohlaví. V naší studii jsme pozorovali nižší zastoupení mužů (50 %), zatímco v originálních registrech rozhodovacích modelů tvořili muži průměrně 60 % a v nejstarších registrech TIMI a GRACE dokonce až 65 %. Vyšší zastoupení žen a pohlavní vyrovnanost populace si vysvětlujeme delší střední délkou života žen a vyšší úmrtností mužů ve vysokém věku oproti ženám.

Při porovnání rizikového profilu jsme v naší populaci zaznamenali vyšší výskyt hypertenze (83 vs. 50 % průměrně z výše jmenovaných studií), dyslipidémie (58 vs. 46 %), diabetu (29 vs. 17 %), ischemické choroby dolních končetin (9 vs. 3 %) a koronární nemoci a infarktu myokardu (42 vs. 25 %). Podobné bylo zastoupení kuřáků (29 vs. 30 %) a pacientů s prodělanou cévní mozkovou příhodou v minulosti (10 vs. 10 %). Složením nejbližší našemu souboru je populace z registru GRACE, i když i zde jsou rozdíly. Celkově toto srovnání ukazuje, že naše populace měla více komorbidit a vyšší kardiální riziko již bazálně.

Nejvíce subjektivních charakteristik bolesti a objektivních známek ischemie myokardu je popsáno ve studii pro model T-MACS. V naší práci jsme měli podobné zastoupení akutních repolarizačních změn na elektrokardiogramu (27 vs. 28 %), zvracení při bolesti (10 vs. 7 %) a pocení při bolesti (9 vs. 11 %). Propagace bolesti do končetin mělo 16 % našich pacientů, ale až 34 % pacientů ve studii EDACS. Ve studii T-MACS se hodnotila propagace bolesti do pravé paže, která byla přítomná u 10 % pacientů. Autoři studie T-MACS zvolili propagaci do pravé paže jako integrální parametr tohoto rozhodovacího pravidla, protože pozorovali vyšší specificitu pro akutní koronární syndrom než u propagace do paže levé. Oproti studii T-MACS jsme měli více pacientů se zvýšenou první koncentrací hs-TnT (54 vs. 30 %), medián hs-TnT byl v naší studii 16 ng/l a v studii T-MACS 7,6 ng/l.



Součástí skórovacího modelu EDACS je i hodnocení palpačního charakteru bolesti a zhoršování bolesti při nádechu. Ve studii s protokolem EDACS (96) mělo palpačně reprodukovatelné bolesti na hrudi 8 % pacientů proti 20 % pacientů v našem souboru. Bolest vázanou na respiraci popsali autoři u 22 % pacientů ve studii EDACS proti 10 % v našem souboru. Tyto dvě charakteristiky jsou specifické hlavně pro nekardiální a muskuloskeletální bolesti na hrudi. V naší studii měli akutní infarkt myokardu během 30 dní pouze 2 pacienti s palpovatelnou bolestí a jenom jeden pacient s respiračně vázanou bolestí na hrudi.

Výskyt primárních cílových ukazatelů v této studii a v zahraničních pracích byl porovnatelný. Akutní infarkt myokardu mělo 19 % našich pacientů proti 18 % ve studii T-MACS, nižší byl výskyt AIM ve studii s HEART skóre - 13 % a ve studii s ADAPT skóre - 15 %. Měli jsme o něco nižší provedení revaskularizace myokardu: 11 % vs. 14 % u T-MACS a 12 % u HEART. Tento nálezn můžeme vysvětlovat tendencí k méně agresivní léčbě u starších pacientů. 30denní mortalita v naší práci a ve studiích s T-MACS a HEART pravidly byla na úrovni 1-2 %.

### **5.3. Diskuse k vlivu věku na celkové kardiální riziko**

Jak je známo z velkých epidemiologických studií, věk představuje nezávislý rizikový faktor pro koronární nemoc srdce, akutní infarkt myokardu a výskyt závažných kardiálních příhod. Věk hraje i důležitou roli v rizikové stratifikaci pacientů s bolestmi na hrudi a věkové kategorie ovlivňují i celkovou bodovou hodnotu v skórovacích systémech použitých v naší studii, jak ukazuje tabulka 26. Nejzásadnější je věkové ovlivnění rizikové stratifikace v protokolu ADAPT. Věk nad 65 let představuje TIMI skóre 1 a více, a tím pádem nemožnost nízkého rizika podle modelu ADAPT. Nízké riziko podle ADAPT protokolu mají jen pacienti s normální EKG křivkou, normální hodnotou troponinu a TIMI skóre 0. Jelikož věk nad 70 let byl zařazovacím kritériem v této studii, žádný pacient nemohl být označen za nízké rizikového podle tohoto protokolu.

Naproti tomu, na opačném pólu spektra je model T-MACS, kde věk jako parametr není vůbec zahrnut do rozhodování. To by mohlo být jedním z jeho možných přínosů pro rizikovou stratifikaci seniorů s bolestmi na hrudi, a také i vysvětlením pro velmi dobré výsledky v hodnocení diagnostické přesnosti tohoto rozhodovacího pravidla v naší studii. U zbylých modelů se poměr bodového ohodnocení za věk pacienta na celkovém dosaženém skóre (a tím pádem kalkulovaném riziku kardiálních příhod) liší. Pouze samotný věk nad 70 let přidává 14

% maximálního bodového skóre v TIMI protokolu a 20 % bodů v HEART modelu, 21 % bodového ohodnocení pro sedmdesátníky a dokonce až 26 % pro osmdesátníky podle GRACE skóre. Druhé nejvíce věkem ovlivněné rozhodovací skóre je EDACS, kde pouze za věk může starší pacient získat 31–52 % celkového skóre.

Rozhodovací pravidlo	T-MACS	HEART	EDACS	TIMI	GRACE	ADAPT
Počet bodů za věk	NA *	věk ≥ 65 let: 2 b	do 70 let: 12 b 71–75 let: 14 b 76–80 let: 16 b 81–85 let: 18 b ≥ 86 let: 20 b	věk ≥ 65 let: 1 b	70–79 let: 73 b  > 79 let: 91 b	věk ≥ 65 let znamená TIMI skóre ≥ 1 (střední/vysoké riziko)
Maximální možné bodové skóre	100 %	10 b	38 b	7 b	340 b	NA

**Tabulka 25** Role věku pacienta v rizikové stratifikaci vybraných rozhodovacími pravidly užitými v studii. \* T-MACS nehodnotí věk. b - body. NA - nehodnotitelné.

#### 5.4. Diskuse nad výsledky rozhodovacích modelů ve studii

Nejlepší výsledky pro vyloučení akutního infarktu myokardu (rule-out) v této studii měla pravidla T-MACS a HEART se 100 % senzitivitou a 100 % negativní prediktivní hodnotou. EDACS skóre má také velmi dobré výsledky, když dosáhlo vysokou senzitivitu a negativní prediktivní hodnoty pro vyloučení AMI u seniorů (97,9 %, respektive NPV 98,2 %). Ve skupině nízkého rizika podle EDACS skóre byl pouze jeden pacient s akutním infarktem myokardu během sledování. Jelikož toto pravidlo klasifikuje pacienty pouze na dvě kategorie rizika (nízké a vysoké riziko), netestovali jsme jeho přesnost v rule-in diagnostice. Přesnost TIMI skóre (94 % senzitivita a negativní prediktivní hodnota) pro vyloučení AMI je srovnatelná s výsledky EDACS skóre (nesignifikantní rozdíl při porovnání senzivit). V kategorii rule-out diagnostiky dosáhly nejhorších výsledků GRACE skóre a solo TnT strategie, protože měly nejnižší senzitivu (kolem 80 %), specificity kolem 50 % a negativní prediktivní hodnoty pro vyloučení AMI kolem 90 %.

Na základě výsledků naší studie se domníváme, že riziková stratifikace založená pouze na jediném parametru - jedině koncentraci hs-TnT v době příchodu na urgentním příjem (solo TnT strategie), není bezpečná. Lepších výsledků dosáhly strategie založené na multiparametrickém hodnocení. Bohužel více neznamená vždy lépe. GRACE skóre, které hodnotí nejvíce parametrů ze všech sledovaných pravidel rovněž nedosáhlo uspokojivých výsledků. Výsledky rizikové stratifikace podle modelu ADAPT jsou rozporuplné, protože

z objektivních důvodů neidentifikoval žádného nízké rizikového pacienta. Z důvodu limitace věkem mají všichni pacienti nad 65 let automaticky nejméně střední riziko. Abychom ukázali výsledky z reálné praxe, rozhodli jsme se tento model v analýze ponechat a hodnotili jsme pouze jeho schopnost potvrdit infarkt myokardu u pacientů ve vysokém riziku.

Pro rule-in diagnostiku akutního infarktu myokardu v kategorii vysoce rizikových pacientů mělo v naší práci nejlepší výsledky pravidlo T-MACS s nejvyšší specificitou (97,5 %) a pozitivní prediktivní hodnotou (64,3 %). HEART skóre má v porovnání s T-MACS pravidlem nižší specificitu (83,2 %, hodnota p pro rozdíl <0,001) a nižší zastoupení pacientů s potvrzeným IM ve skupině vysokého rizika (49,3 vs. 64,3 %). GRACE skóre má obdobně nedostatečné výsledky v parametru specificity pro potvrzení AIM jako HEART skóre (81,7 vs. 83 %, hodnota p pro rozdíl specificit <0,001). Velmi dobrou specificitu pro potvrzení AMI mělo TIMI skóre (95 %) ale s nižší pozitivní prediktivní hodnotou (44,4 %). ADAPT skóre mělo nejnižší specificitu a pozitivní prediktivní hodnotu pro potvrzení akutního infarktu myokardu (46 a 29,2 % resp.), ale zato má nejvyšší senzitivitu a negativní prediktivní hodnotu (94 a 97 % resp.) s nejvyšším zastoupením pacientů ve vysokém riziku kardiálních příhod. Tyto výsledky bezpochyby souvisí s absencí pacientů v nízkém riziku podle tohoto modelu.

## **5.5. Diskuse nad výsledky pacientů ve středním riziku kardiálních příhod**

Rozhodovací pravidla nám pomáhají stratifikovat pacienty na kategorie vysokého rizika, kde je výhodnější pacienty přijmout k hospitalizaci a na kategorii nízkého rizika, kde po splnění určitých podmínek je možné pacienty bezpečně propustit z urgentního příjmu domů. Většina rozhodovacích pravidel (v naší studii T-MACS, HEART, TIMI, GRACE a ADAPT) ještě vyčleňuje kategorii středního rizika, kde jsou pacienti, kteří nesplňují podmínky pro propuštění ani přijetí k hospitalizaci. Pro tuto skupinu autoři rozhodovacích modelů ve všeobecnosti doporučují prodlouženou observaci na urgentním příjmu nebo na specializovaných jednotkách pro bolest (tzv. chest pain unit), opakované stanovení troponinu s časovým odstupem k potvrzení nebo vyloučení akutního poškození myokardu, anebo provedení zátěžových testů či neinvazivní zobrazení koronární anatomie pomocí výpočetní tomografie.

V naší práci byla velká část pacientů klasifikována do kategorie středního rizika. Nejvíce pacientů do kategorie středního rizika zařadil model TIMI (73,2 %), respektive T-MACS až 90 %, protože jsme v naší analýze spojili kategorie nízkého rizika (38 %) a středního rizika (52 %) do jedné společné kategorie. Nejméně pacientů do středního rizika klasifikovaly

modely GRACE a ADAPT (téměř 28 %). Výskyt akutního infarktu myokardu se u pacientů ve středním riziku pohyboval mezi 10-20 %, což jsou hodnoty srovnatelné s průměrem celého souboru. Z tohoto trendu se vymyká protokol ADAPT, kde měla akutní infarkt myokardu pouze 3 % pacientů ve středním riziku. Toto nízké číslo si vysvětlujeme absencí kategorie nízkého rizika a vysokým počtem pacientů s AMI ve vysokém riziku podle tohoto modelu. Zajímavostí je i vysoké procento pacientů, kteří byli přijati k hospitalizaci (86,5 %) a kteří podstoupili invazivní koronarografii (35,4 %) v kategorii středního rizika podle ADAPT protokolu. Tyto výsledky nesvědčí pro dobrou diskriminační přesnost v naší populaci pacientů ve vysokém věku. U ostatních modelů bylo přijato k hospitalizaci průměrně 37 % pacientů a průměrně 14 % pacientů podstoupilo koronární angiografii. Tato čísla jsou srovnatelná s výsledky pro celou studovanou populaci.

Výskyt prediktivních rizikových faktorů pro kardiální příhody určených v multivariantské analýze (viz tabulka 17) u pacientů s akutním infarktem myokardu v kategorii středního rizika je vyšší v porovnání s průměrnými hodnotami celého souboru: typická stenokardie 79 vs. 38 %, zvracení při bolesti 15 vs. 9,6 %, ústup bolesti po nitroglycerinu 47 vs. 25 %, zastoupení kuřáků 40 vs. 30 %. Přítomnost těchto rizikových faktorů tedy ukazuje na bazálně vyšší kardiální riziko a mohla by pomoci v bližší stratifikaci pacientů na urgentním příjmu. Ze všech těchto kategorií se opět vymyká ADAPT protokol pro velmi nízké zastoupení pacientů s akutním infarktem myokardu.

Naopak zastoupení protektivních faktorů identifikovaných v multivariantské analýze v naší studii u pacientů bez akutního IM ve středním riziku je obdobné jako v celé populaci: reprodukce bolesti palpací 22 vs. 20 %, zhoršení bolesti při nádechu 13 vs. 10 % a absence čerstvých ischemických repolarizačních změn na EKG 80 vs. 73 %. Z toho lze vyvodit, že přítomnost protektivních faktorů asi nepomůže lépe identifikovat pacienty v nižším riziku akutního IM.

## **5.6. Srovnání výsledků s pracemi, které porovnávaly více rizikových modelů**

Rizikovou stratifikací pacientů se suspektním akutním koronárním syndromem s využitím rozhodovacích pravidel se zabývalo několik prací. Sun a kolektiv (114) porovnali dvě riziková skóre (HEART a TIMI) pro predikci závažných kardiálních příhod. Podobně jako v naší studii se jednalo o retrospektivní analýzu ale na mnohem větším souboru. Studijní populaci tvořilo 8255 pacientů s podezřením na akutní koronární syndrom vyšetřených na 9 urgentních příjmech mezi lety 1999–2001. V porovnání s našimi výsledky našli tito autoři nižší

senzitivitu a pozitivní prediktivní hodnotu, ale vyšší specificitu pro vyloučení akutního infarktu myokardu pro obě rozhodovací pravidla (pro TIMI skóre senzitivita 62,8 % v práci Suna vs. 93,8 % v našem souboru, specificita 63,8 vs. 22,8 %, negativní prediktivní hodnota 96,3 vs. 93,9 %, pozitivní prediktivní hodnota 10,2 vs. 22,4 %, pro HEART skóre senzitivita 85,8 vs. 100 %, specificita 51,2 vs. 17,3 %, negativní prediktivní hodnota 98,2 vs. 100 % a pozitivní prediktivní hodnota 10,3 % v práci Younga vs. 22,3 % v naší práci).

Richard Body (tvůrce modelu T-MACS) a kolektiv porovnávali ve své práci (69) přesnost 4 rozhodovacích pravidel pro rule-out diagnostiku akutního infarktu myokardu. V porovnání s touto studií máme obdobné výsledky, co se týče senzitivity pro T-MACS (100 vs. 99,2 %) i EDACS protokol (97,9 vs. 96,2 %). V naší práci jsme měli vyšší senzitivitu pro HEART skóre (100 vs. 91,8 %) ale nižší senzitivitu pro TIMI skóre (93,8 vs. 97,5 %). Naše hodnoty C-statistiky byly ale mnohem menší (AUC 0,52 vs. 0,96 pro T-MACS, 0,46 vs. 0,78 pro HEART a AUC 0,46 vs. 0,69 pro TIMI), což přikládáme menšímu souboru a nižšímu výskytu kardiálních příhod oproti Bodyho práci. Na rozdíl od naší studie se jednalo o prospektivní multicentrickou studii, která zahrnula více pacientů (999), ale s mnohem nižším věkem pacienta (průměrný věk 58 let) a porovnávala pouze 4 modely (T-MACS, HEART, TIMI a EDACS). V této studii rovněž porovnali s již zavedenými rozhodovacími modely strategií založenou pouze na hodnocení podle jediné koncentrace troponinu I s hraniční hodnotou 3 ng/l (naše práce hodnotila troponin T).

Carlton a spol. (115) publikovali práci, která porovnávala nejvíce rozhodovacích modelů navzájem. Srovnali 5 skórovacích modelů (TIMI, HEART, GRACE, modifikované Goldmanovo pravidlo a Vancouver Chest Pain Rule) a dvě strategie založené pouze na koncentraci troponinů stanových vysoce senzitivními testy. Zahrnuli téměř 1000 pacientů s průměrným věkem 58 let. I když byli tito pacienti mnohem mladší a jejich počet byl mnohonásobně vyšší než v naší práci, výsledky jsou porovnatelné: senzitivita pro HEART skóre 98,7 vs. 100 % v naší studii, pro GRACE skóre 92,3 vs. 81,3 %, pro TIMI 94,9 vs. 93,8 % a senzitivita pro strategii na základě jediné koncentrace hs-TnT 83,5 vs. 81,3 %. Solo TnT strategie v této práci měla rovněž stejnou cut-of hladinu jako v naší studii (14 ng/l).

## 5.7. Diskuse nad pracovními hypotézami

V cílech práce jsme definovali 4 pracovní hypotézy týkající se bezpečnosti a efektivity rozhodovacích pravidel pro potvrzení a vyloučení akutního infarktu myokardu v populaci jedinců ve vysokém věku:

1. bezpečně vyloučit akutní infarkt myokardu (výskyt AIM v kategorii nízkého rizika nižší než 10 %) dokázala pravidla T-MACS, HEART, EDACS, TIMI, GRACE a solo TnT strategie. Modely T-MACS, HEART a EDACS jsou velmi bezpečné (výskyt AMI v kategorii nízkého rizika nižší než 5 %). Model ADAPT není vhodné užívat pro bezpečné vyloučení akutního infarktu myokardu u seniorů, protože nedokáže identifikovat pacienty v nízkém riziku ve věkové kategorii nad 65 let.
2. dostatečně přesné pro vyloučení akutního infarktu myokardu (senzitivita a negativní prediktivní hodnota pro rule-out akutního IM je vyšší než 95 %) jsou modely T-MACS, HEART a EDACS.
3. pro potvrzení akutního infarktu myokardu jsou dostatečně přesné (specifická pro rule-in akutního IM je vyšší než 95 %) modely T-MACS a TIMI. Oba modely ale měly pozitivní prediktivní hodnotu pod 90 %.
4. vyloučení akutního infarktu myokardu není bezpečně možné pouze na základě jediné hodnoty vysoce senzitivního troponinu. Námi vymyšlená „solo TnT strategie“ nedosáhla dostatečné senzitivity a negativní prediktivní hodnoty a měla nejvyšší zastoupení pacientů s akutním IM v kategorii nízkého rizika.

## 5.8. Limitace práce

První limitací této práce je retrospektivní charakter studie. Data byla získaná z nemocničního informačního systému tak, jak je popsali ošetřující lékaři v době vyšetření na urgentním příjmu, kteří nepoužívali modely pro rizikovou stratifikaci. Domníváme se ale, že kvůli krátké době sledování (1 měsíc) by neměly být žádné zásadnější metodické chyby vyplývající z rozdílu mezi prospektivním a retrospektivním hodnocením. Navíc autoři práce osobně revidovali všechny dostupné elektrokardiografické křivky a spočítali rizikové skóre pro všechny modely.

Druhou limitací jsou možné chyby malých čísel. V porovnání s jinými pracemi hodnotícími rizikovou stratifikaci s využitím rozhodovacích pravidel máme menší počet zařazených pacientů, pouze z jednoho centra a z hlediska věku nemá náš soubor pacientů normální rozložení. Studovaná populace je v důsledku vyššího věku a přidružených rizikových faktorů a komorbidit rizikovější stran výskytu kardiálních příhod. To mělo za následek menší počet pacientů v nízkém riziku kardiálních příhod, více pacientů ve středním až vysokém riziku a tím pádem nižší specifitu rozhodovacích pravidel pro potvrzení akutního infarktu myokardu.

Dále je potřeba zmínit i rozdíly ve zdravotním systému v České republice a v zahraničních zemích, odkud pocházejí srovnávaná rozhodovací pravidla. V některých zemích jsou běžnou součástí urgentních příjmů observační jednotky pro vyšetřování pacientů s bolestmi na hrudi (tzv. chest pain unit), kam jsou směřováni hlavně pacienti ve středním riziku kardiálních příhod po iniciální triáži na urgentním příjmu. Na těchto jednotkách je možná prodloužená observace a kontinuální EKG monitorace pacientů a dále je zde možné velmi časně provést zátěžové testy (ergometrie, zátěžovou echokardiografií, perfuzní SPECT) nebo CT-koronarografií k definitivnímu upřesnění diagnózy. Jindy jsou tyto jednotky jako samostatná oddělení v nemocnici, kam jsou doporučeni k dalšímu elektivnímu ambulantnímu došetření pacienti po vyloučení akutního koronárního syndromu na urgentním příjmu. V České republice takové jednotky a oddělení nemáme, což často prodlužuje čas pacientů strávený na urgentním příjmu a zvyšuje počet hospitalizací.

A nakonec, tato práce hodnotila vysoce selektovanou populaci pacientů ve vysokém věku. Tito pacienti mají svá specifika, což se odrazilo na vyšším výskytu komorbidit a rizikových faktorů koronární nemoci, častějším zastoupením atypických symptomů a nižší frekvencí elektrokardiografických známek ischemie myokardu. Bohužel práci, které by se zabývaly touto populací není dostatek.

## 6. Závěry

Cílem této práce bylo popsat rizikový profil u starších pacientů na urgentním příjmu s akutní bolestí na hrudi a porovnat rozhodovací pravidla pro diagnostiku akutního infarktu myokardu v této populaci. Tato studie ukázala, že pacienti nad 70 let mají vysoký výskyt přidružených komorbidit, hlavně hypertenze (83 %), dyslipidémie (58 %) a koronární nemoci srdce (42 %), často nemají typické symptomy myokardiální ischemie a neprezentují se s novými ischemickými repolarizačními změnami na elektrokardiogramu (73 %).

U starších pacientů na urgentním příjmu dominují nekardiální bolesti na hrudi jako příčina algického stavu (58 %). Akutní infarkt myokardu mělo 19,2 % pacientů v souboru, 11,2 % pacientů podstoupilo revaskularizaci myokardu a čtyři pacienti zemřeli během 30denního sledování. Nejsilnějšími prediktory výskytu velkých kardiálních příhod během 30 dní byly typický charakter bolesti (OR 4,9), nevolnost nebo zvracení při bolesti (OR 2,1) a ústup bolesti po nitrátech (OR 1,45). Naopak jako protektivní faktory snižující riziko kardiálních příhod jsme identifikovali tyto parametry: palpačně vyvolatelná bolest (OR 0,35), zhoršení bolesti při

nádechu (OR 0,39) a nepřítomnost čerstvých ischemických repolarizačních změn na elektrokardiogramu při vstupním vyšetření na urgentním příjmu (OR 0,32).

Porovnali jsme sedm různých strategií pro rychlou diagnostiku akutního infarktu myokardu na urgentním příjmu. Zvolili jsme šest již zavedených rozhodovacích pravidel (T-MCAS, HEART, EDACS, TIMI, GRACE a ADAPT) a naši vlastní solo TnT strategii, která byla vytvořena za účelem posouzení efektivity a bezpečnosti rozhodnutí založeném pouze na jediné koncentraci troponinu T. Mezi hodnocenými rozhodovacími pravidly měl model T-MACS nejlepší výsledky jak pro potvrzení (specifická 97,5 %), tak i pro vyloučení (senzitivita 100 %) akutního infarktu myokardu u pacientů ve vysokém věku. Pro vyloučení infarktu u seniorů jsou velmi vhodné i modely HEART (senzitivita 100 %, negativní prediktivní hodnota 100 %) a EDACS (senzitivita a negativní prediktivní hodnota 98 %). Pro potvrzení infarktu myokardu lze dobře použít TIMI skóre (specifická 95 %). Pro rule-out diagnostiku u starších pacientů se nehodí modely GRACE, ADAPT a solo TnT strategie založená pouze na hodnocení jednoho biomarkeru myokardiální nekrózy, protože nesplnily předem definovaná kritéria bezpečnosti a účinnosti. Pro rule-in diagnostiku akutního infarktu měl model ADAPT nejhorší výsledek s nízkou specifickou a pozitivní prediktivní hodnotou.

Výsledky našeho výzkumu ukazují, že riziková stratifikace s využitím strukturovaných rozhodovacích pravidel je bezpečná a efektivní i ve vysoce rizikové populaci pacientů vyššího věku. Každé z hodnocených rozhodovacích pravidel má svoje výhody a nevýhody, přínosy a rizika, které je potřebná znát předem. Optimální je zvolit a používat pouze jeden rozhodovací protokol na urgentním příjmu. Použití rozhodovacích protokolů vyžaduje individuální přístup pro rizikovou stratifikaci pacientů a klade vysoké nároky na erudici a zkušenosti vyšetřujícího lékaře na urgentním příjmu.

Disertační práce splnila stanovené cíle a potvrdila pracovní hypotézy. I přesto, že hodnotila již známá rozhodovací pravidla, ukazuje výsledky z běžné klinické praxe. Práce doplnila chybějící informace o populaci starších pacientů, kteří jsou často opomíjeni v klinickém výzkumu i přesto, že se jedná o velkou skupinu, která má svoje specifické rysy a diagnostika akutního infarktu myokardu v této věkové kategorii je komplikovanější než v běžné populaci. Domníváme se, že předkládaná práce je unikátní počtem srovnávaných rozhodovacích modelů a průměrným věkem souboru. Doufáme, že výsledky práce se promítnou do klinické praxe a ovlivní rozhodování i v běžném životě.



## Seznam použité literatury

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep;161(9):1976–82.
2. Stepinska J, Lettino M, Ahrens I, Bueno H, Garcia-Castrillo L, Khoury A, et al. Diagnosis and risk stratification of chest pain patients in the emergency department: focus on acute coronary syndromes. A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020 Feb 20;9(1):76–89.
3. Javorka Kamil. *Lekárska fyziológia*. Martin: Osveta; 2009.
4. Jänig W. Neurobiology of visceral pain. *Schmerz*. 2014 Jun;28(3):233–51.
5. Nikolenko VN, Shelomentseva EM, Tsvetkova MM et al. Nociceptors: Their Role in Body's Defenses, Tissue Specific Variations and Anatomical Update. *J Pain Res*. 2022 Apr;Volume 15:867–77.
6. Goodacre S, Cross E, Arnold J, Angelini K, Capewell S, Nicholl J. The health care burden of acute chest pain. *Heart*. 2005 Feb;91(2):229–30.
7. Hsia RY, Hale Z, Tabas JA. A National Study of the Prevalence of Life-Threatening Diagnoses in Patients With Chest Pain. *JAMA Intern Med*. 2016 Jul 1;176(7):1029–32.
8. Rui P, Kang K. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2017 emergency department summary tables. Available from:  
[https://www.cdc.gov/nchs/data/nhamcs/web\\_tables/2017\\_ed\\_web\\_tables\\_508.pdf/](https://www.cdc.gov/nchs/data/nhamcs/web_tables/2017_ed_web_tables_508.pdf/)
9. Glombiewski JA, Rief W, Bösner S, Keller H, Martin A, Donner-Banzhoff N. The Course of Nonspecific Chest Pain in Primary Care: Symptom Persistence and Health Care Usage. *Arch Intern Med*. 2010 Feb 8;170(3):251–5.
10. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med*. 2000 Apr 20;342(16):1163–70.
11. Moy E, Barrett M, Coffey R, Hines AL, Newman-Toker DE. Missed diagnoses of acute myocardial infarction in the emergency department: variation by patient and facility characteristics. *Diagnosis (Berl)*. 2015 Feb 1;2(1):29–40.
12. Bjørnsen LP, Naess-Pleym LE, Dale J, Grenne B, Wiseth R. Description of chest pain patients in a Norwegian emergency department. *Scand Cardiovasc Journal*. 2019 Jan 2;53(1):28–34.

13. Johnson K, Ghassemzadeh S. Chest Pain. Treasure Island, Florida, USA: StatPearls Publishing; 2022.
14. Frese T, Mahlmeister J, Heitzer M, Sandholzer H. Chest pain in general practice: Frequency, management, and results of encounter. *J Family Med Prim Care*. 2016;5(1):61–6.
15. Knockaert DC, Buntinx F, Stoens N, Bruyninckx R, Delooz H. Chest pain in the emergency department: the broad spectrum of causes. *Eur J Emerg Med*. 2002 Mar;9(1):25–30.
16. Ruigómez A, Rodríguez LAG, Wallander MA, Johansson S, Jones R. Chest pain in general practice: incidence, comorbidity and mortality. *Fam Pract*. 2006 Apr 1;23(2):167–74.
17. Tousek P, Staskova K, Mala A, Sluka M, Vodzinska A, Jancar R, et al. Incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndrome with and without ongoing myocardial ischaemia: results from the CZECH-3 registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019 Dec 21;8(8):687–94.
18. Klugar M, Hunčovský M, Pokorná A, Dolanová D, Benešová K, Jarkovský J, et al. Epidemiological analyses for preparation of Clinical Practice Guidelines related to acute coronary syndromes in the Czech Republic. *Int J Evid Based Healthc*. 2019 Jun;17(Supplement 1):S43–7.
19. Eurostat. Cardiovascular diseases statistics. Available from: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular\\_diseases\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics). 2019.
20. Knockaert DC, Buntinx F, Stoens N, Bruyninckx R, Delooz H. Chest pain in the emergency department: the broad spectrum of causes. *Eur J Emerg Med*. 2002 Mar;9(1):25–30.
21. Stochkendahl MJ, Christensen HW. Chest Pain in Focal Musculoskeletal Disorders. *Med Clin North Am*. 2010 Mar;94(2):259–73.
22. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Nov 30;144(22).
23. Glombiewski JA. The Course of Nonspecific Chest Pain in Primary Care. *Arch Intern Med*. 2010 Feb 8;170(3):251.

24. Eslick GD, Jones MP, Talley NJ. Non-cardiac chest pain: prevalence, risk factors, impact and consulting - a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 May;17(9):1115–24.
25. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021 Apr 7;42(14):1289–367.
26. Buntinx F, Knockaert D, Bruyninckx R, de Blaey N, Aerts M, Knottnerus JA, et al. Chest pain in general practice or in the hospital emergency department: is it the same? *Fam Pract.* 2001 Dec;18(6):586–9.
27. Ekelund U, Akbarzadeh M, Khoshnood A, Björk J, Ohlsson M. Likelihood of acute coronary syndrome in emergency department chest pain patients varies with time of presentation. *BMC Res Notes.* 2012 Aug 8;5:420.
28. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis. *Circ Res.* 2016 Apr 29;118(9):1340–7.
29. Vojáček J, Kettner J. *Klinická kardiologie.* Praha: Maxdorf; 2017.
30. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical Characteristics of Patients with Acute Pulmonary Embolism: Data from PIOPED II. *Am J Med.* 2007 Oct;120(10):871–9.
31. Wells PS. Use of a Clinical Model for Safe Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med.* 1998 Dec 15;129(12):997.
32. Wicki J, Perneger T v., Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing Clinical Probability of Pulmonary Embolism in the Emergency Ward. *Arch Intern Med.* 2001 Jan 8;161(1):92.
33. Righini M, van Es J, den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism. *JAMA.* 2014 Mar 19;311(11):1117.
34. Konstantinides S v, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020 Jan 21;41(4):543–603.
35. Howard DPJ, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM. Population-Based Study of Incidence and Outcome of Acute Aortic Dissection and Premorbid Risk Factor Control. *Circulation.* 2013 May 21;127(20):2031–7.

36. Erbel R, Aboyans V, Boileau C. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J*. 2014 Nov 1;35(41):2873–926.
37. Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Nicolas V, Siglow V, Piepho A, Brockhoff C, et al. The Diagnosis of Thoracic Aortic Dissection by Noninvasive Imaging Procedures. *N Engl J Med*. 1993 Jan 7;328(1):1–9.
38. Listo R, McLoughlin R, Clinch D. Acute Pneumothorax: A Comparison of Elderly with Younger Patients. *Age Ageing*. 1994;23(5):393–5.
39. Søreide J, Viste A. Esophageal perforation: diagnostic work-up and clinical decision-making in the first 24 hours. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011;19(1):66.
40. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 30;72(18):2231–64.
41. Antman E, Bassand JP, Klein W, Ohman M, Lopez Sendon JL, Rydén L, et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Sep;36(3):959–69.
42. Rafiudeen R, Barlis P, White HD, van Gaal W. Type 2 MI and Myocardial Injury in the Era of High-sensitivity Troponin. *Eur Cardiol Rev*. 2022 Feb 17;17.
43. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation*. 1994 Jul;90(1):613–22.
44. Pathik B, Raman B, Mohd Amin NH, Mahadavan D, Rajendran S, McGavigan AD, et al. Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: incremental diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Oct;17(10):1146–52.
45. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2016 Apr 28;ehw149.
46. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017 Apr 18;135(16):1481–9.

47. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407–77.
48. Body R, Carley S, Wibberley C, McDowell G, Ferguson J, Mackway-Jones K. The value of symptoms and signs in the emergent diagnosis of acute coronary syndromes. *Resuscitation*. 2010 Mar;81(3):281–6.
49. Ohle R, Um J, Anjum O, Bleeker H, Luo L, Wells G, et al. High Risk Clinical Features for Acute Aortic Dissection: A Case-Control Study. *Acad Emerg Med*. 2018 Apr;25(4):378–87.
50. Sgarbossa EB, Pinski SL, Gates KB, Wagner GS, The GUSTO- Investigators. Early electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of ventricular paced rhythm. *Am J Cardiol*. 1996 Feb;77(5):423–4.
51. Knowlman T, Greenslade JH, Parsonage W, Hawkins T, Ruane L, Martin P, et al. The Association of Electrocardiographic Abnormalities and Acute Coronary Syndrome in Emergency Patients With Chest Pain. *Acad Emerg Med*. 2017 Mar;24(3):344–52.
52. Welch RD, Zalenski RJ, Frederick PD, Malmgren JA, Compton S, Grzybowski M, et al. Prognostic value of a normal or nonspecific initial electrocardiogram in acute myocardial infarction. *JAMA*. 286(16):1977–84.
53. Herring N, Paterson DJ. ECG diagnosis of acute ischaemia and infarction: past, present and future. *QJM*. 2006 Apr;99(4):219–30.
54. Menown IBA, Mackenzie G, Adgey AAJ. Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000 Feb 1;21(4):275–83
55. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018 Sep 27;7(6):553–60.
56. Scirica BM. Acute coronary syndrome: emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 6;55(14):1403–15.
57. Widimský P, Rokyta R, Hlinomaz O. 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 Vasa*. 2016 Feb 1;58(1):e4–28.
58. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European

- Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015 Feb 29;4(1):3–5.
59. Achenbach S, Marwan M, Ropers D, Schepis T, Pflederer T, Anders K, et al. Coronary computed tomography angiography with a consistent dose below 1 mSv using prospectively electrocardiogram-triggered high-pitch spiral acquisition. *Eur Heart J*. 2010;31(3):340–6.
  60. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic Performance of 64-Multidetector Row Coronary Computed Tomographic Angiography for Evaluation of Coronary Artery Stenosis in Individuals Without Known Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(21):1724–32.
  61. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3322–30.
  62. Menke J, Kowalski J. Diagnostic accuracy and utility of coronary CT angiography with consideration of unevaluable results: A systematic review and multivariate Bayesian random-effects meta-analysis with intention to diagnose. *Eur Radiol*. 2016;26(2):451–8.
  63. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, Spertus JA, Chaitman BR, Berman DS, et al. Association of Sex With Severity of Coronary Artery Disease, Ischemia, and Symptom Burden in Patients With Moderate or Severe Ischemia: Secondary Analysis of the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):773–86.
  64. Gupta R, Munoz R. Evaluation and Management of Chest Pain in the Elderly. *Emerg Med Clin North Am*. 2016;34(3):523–42.
  65. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute Coronary Care in the Elderly, Part I. *Circulation*. 2007;115(19):2549–69.
  66. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, et al. Acute Coronary Syndromes Without Chest Pain, An Underdiagnosed and Undertreated High-Risk Group. *Chest*. 2004;126(2):461–9.
  67. Grosmaître P, le Vavasseur O, Yachouh E, Courtial Y, Jacob X, Meyran S, et al. Significance of atypical symptoms for the diagnosis and management of myocardial infarction in elderly patients admitted to emergency departments. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(11):586–92.
  68. Lee PY. Representation of Elderly Persons and Women in Published Randomized Trials of Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2001;286(6):708.

69. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):e344-426.
70. Acute coronary syndromes NICE guideline [Internet]. 2020. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng185](http://www.nice.org.uk/guidance/ng185)
71. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835–42.
72. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Bernink PJLM, Salein D, et al. Enoxaparin Prevents Death and Cardiac Ischemic Events in Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *Circulation*. 1999;100(15):1593–601.
73. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin with Unfractionated Heparin for Unstable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 1997;337(7):447–52.
74. Pollack C v, Sites FD, Shofer FS, Sease KL, Hollander JE. Application of the TIMI risk score for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome to an unselected emergency department chest pain population. *Acad Emerg Med*. 2006;13(1):13–8.
75. Hess EP, Agarwal D, Chandra S, Murad MH, Erwin PJ, Hollander JE, et al. Diagnostic accuracy of the TIMI risk score in patients with chest pain in the emergency department: a meta-analysis. *CMAJ*. 2010;182(10):1039–44.
76. Jaffery Z, Hudson MP, Jacobsen G, Nowak R, McCord J. Modified thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk score to risk stratify patients in the emergency department with possible acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;24(2):137–44.
77. Chase M, Robey JL, Zogby KE, Sease KL, Shofer FS, Hollander JE. Prospective validation of the Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score in the emergency department chest pain population. *Ann Emerg Med*. 2006;48(3):252–9.
78. Chew PG, Frost F, Mullen L, Fisher M, Zadeh H, Grainger R, et al. A direct comparison of decision rules for early discharge of suspected acute coronary syndromes in the era of high sensitivity troponin. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(5):421–31.
79. Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, Dekker IMC, Six AJ, Doevendans PA, et al. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac

- events in chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol.* 2017;227:656–61.
80. Body R, Morris N, Reynard C, Collinson PO. Comparison of four decision aids for the early diagnosis of acute coronary syndromes in the emergency department. *Emerg Med J.* 2020;37(1):8–13.
  81. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;333(7578):1091.
  82. Fox KAA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009-GRACE. *Heart.* 2010;96(14):1095–101.
  83. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2345–53.
  84. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA.* 2004;291(22):2727–33.
  85. Lyon R, Morris AC, Caesar D, Gray S, Gray A. Chest pain presenting to the Emergency Department--to stratify risk with GRACE or TIMI? *Resuscitation.* 2007;74(1):90–3.
  86. Ramsay G, Podogrodzka M, McClure C, Fox KAA. Risk prediction in patients presenting with suspected cardiac pain: the GRACE and TIMI risk scores versus clinical evaluation. *QJM.* 2007;100(1):11–8.
  87. Fox KAA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open.* 2014;4(2):e004425.
  88. Alley W, Mahler SA. Clinical decision aids for chest pain in the emergency department: identifying low-risk patients. *Open Access Emerg Med.* 2015;7:85–92.
  89. Huis In 't Veld MA, Cullen L, Mahler SA, Backus BE, Dezman ZDW, Mattu A. The Fast and the Furious: Low-Risk Chest Pain and the Rapid Rule-Out Protocol. *West J Emerg Med.* 2017;18(3):474–8.
  90. Than M, Cullen L, Reid CM, Lim SH, Aldous S, Ardagh MW, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region



- (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet*. 2011;377(9771):1077–84.
91. Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J, et al. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(23):2091–8.
  92. Meller B, Cullen L, Parsonage WA, Greenslade JH, Aldous S, Reichlin T, et al. Accelerated diagnostic protocol using high-sensitivity cardiac troponin T in acute chest pain patients. *Int J Cardiol*. 2015;184:208–15.
  93. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, Wildi K, Greenslade JH, Twerenbold R, et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1242–9.
  94. Than M, Flaws D, Sanders S, Doust J, Glasziou P, Kline J, et al. Development and validation of the Emergency Department Assessment of Chest pain Score and 2 h accelerated diagnostic protocol. *Emerg Med Australas*. 2014;26(1):34–44.
  95. Flaws D, Than M, Scheuermeyer FX, Christenson J, Boychuk B, Greenslade JH, et al. External validation of the emergency department assessment of chest pain score accelerated diagnostic pathway (EDACS-ADP). *Emerg Med J*. 2016;33(9):618–25.
  96. Than MP, Pickering JW, Aldous SJ, Cullen L, Frampton CMA, Peacock WF, et al. Effectiveness of EDACS Versus ADAPT Accelerated Diagnostic Pathways for Chest Pain: A Pragmatic Randomized Controlled Trial Embedded Within Practice. *Ann Emerg Med*. 2016;68(1):93-102.e1.
  97. Hess EP, Brison RJ, Perry JJ, Calder LA, Thiruganasambandamoorthy V, Agarwal D, et al. Development of a Clinical Prediction Rule for 30-Day Cardiac Events in Emergency Department Patients With Chest Pain and Possible Acute Coronary Syndrome. *Ann Emerg Med*. 2012;59(2):115-125.e1.
  98. Mahler SA, Miller CD, Hollander JE, Nagurney JT, Birkhahn R, Singer AJ, et al. Identifying patients for early discharge: performance of decision rules among patients with acute chest pain. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):795–802.
  99. Greenslade JH, Parsonage W, Than M, Scott A, Aldous S, Pickering JW, et al. A Clinical Decision Rule to Identify Emergency Department Patients at Low Risk for Acute Coronary Syndrome Who Do Not Need Objective Coronary Artery Disease Testing: The No Objective Testing Rule. *Ann Emerg Med*. 2016;67(4):478-489.e2.

100. Christenson J, Innes G, McKnight D, Thompson CR, Wong H, Yu E, et al. A Clinical Prediction Rule for Early Discharge of Patients With Chest Pain. *Ann Emerg Med.* 2006;47(1):1–10.
101. Scheuermeyer FX, Wong H, Yu E, Boychuk B, Innes G, Grafstein E, et al. Development and validation of a prediction rule for early discharge of low-risk emergency department patients with potential ischemic chest pain. *CJEM.* 2014;16(2):106–19.
102. Cullen L, Greenslade JH, Than M, Brown AFT, Hammett CJ, Lamanna A, et al. The new Vancouver Chest Pain Rule using troponin as the only biomarker: an external validation study. *Am J Emerg Med.* 2014;32(2):129–34.
103. Greenslade JH, Carlton EW, van Hise C, Cho E, Hawkins T, Parsonage WA, et al. Diagnostic Accuracy of a New High-Sensitivity Troponin I Assay and Five Accelerated Diagnostic Pathways for Ruling Out Acute Myocardial Infarction and Acute Coronary Syndrome. *Ann Emerg Med.* 2018;71(4):439-451.e3.
104. Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J.* 2008;16(6):191–6.
105. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Mast TP, van den Akker F, Mast EG, et al. Chest pain in the emergency room: a multicenter validation of the HEART Score. *Crit Pathw Cardiol.* 2010;9(3):164–9.
106. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Bosschaert MAR, Mast EG, Mosterd A, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2153–8.
107. Mahler SA, Hiestand BC, Goff DC, Hoekstra JW, Miller CD. Can the HEART score safely reduce stress testing and cardiac imaging in patients at low risk for major adverse cardiac events? *Crit Pathw Cardiol.* 2011;10(3):128–33.
108. Mahler SA, Riley RF, Hiestand BC, Russell GB, Hoekstra JW, Lefebvre CW, et al. The HEART Pathway randomized trial: identifying emergency department patients with acute chest pain for early discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8(2):195–203.
109. Body R, Carley S, McDowell G, Pemberton P, Burrows G, Cook G, et al. The Manchester Acute Coronary Syndromes (MACS) decision rule for suspected cardiac chest pain: derivation and external validation. *Heart.* 2014;100(18):1462–8.
110. Body R, Carlton E, Sperrin M, Lewis PS, Burrows G, Carley S, et al. Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes (T-MACS) decision aid: single biomarker re-derivation and external validation in three cohorts. *Emerg Med J.* 2017;34(6):349–56.

111. Body R, Morris N, Reynard C, Collinson PO. Comparison of four decision aids for the early diagnosis of acute coronary syndromes in the emergency department. *Emerg Med J*. 2020;37(1):8–13.
112. Alghamdi A, Howard L, Reynard C, Moss P, Jarman H, Mackway-Jones K, et al. Enhanced triage for patients with suspected cardiac chest pain: the History and Electrocardiogram-only Manchester Acute Coronary Syndromes decision aid. *Eur J Emerg Med*. 2019;26(5):356–61.
113. Ramezani F, Ahmadi S, Faridaalee G, Baratloo A, Yousefifard M. Value of Manchester Acute Coronary Syndromes Decision Rule in the Detection of Acute Coronary Syndrome; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Emerg (Tehran)*. 2018;6(1):e61.
114. Sun BC, Laurie A, Fu R, Ferencik M, Shapiro M, Lindsell CJ, et al. Comparison of the HEART and TIMI Risk Scores for Suspected Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department. *Crit Pathw Card*. 2016;15(1):1–5.
115. Carlton EW, Khattab A, Greaves K. Identifying Patients Suitable for Discharge After a Single-Presentation High-Sensitivity Troponin Result: A Comparison of Five Established Risk Scores and Two High-Sensitivity Assays. *Ann Emerg Med*. 2015;66(6):635-645.e1.