

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Rozhodovací protokoly u seniorů s bolestmi na hrudi

Juraj Hrečko

Autoreferát disertační práce
Doktorský studijní program: Vnitřní nemoci

Hradec Králové

2023

Disertační práce byla vypracována v rámci prezenčního studia doktorského studijního programu Vnitřní nemoci na I. interní kardiologické klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Juraj Hrečko
I. interní kardiologická klinika
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Školitel: prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.
I. interní kardiologická klinika
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Oponenti: prof. MUDr. Zuzana Mořovská, Ph.D.
Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity
Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.
I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy
univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR
dne v od hod.
(bude doplněno po vyhlášení termínu, místa a času)

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Vnitřní nemoci
Garant studijního programu

Obsah

1.	Souhrn.....	3
2.	Summary.....	4
3.	Úvod do problematiky	5
4.	Cíle disertační práce.....	8
5.	Materiál a metodika	8
6.	Výsledky	10
7.	Diskuse.....	20
8.	Závěry	28
9.	Použitá literatura.....	29
10.	Přehled publikační činnosti autora.....	31

1. Souhrn

Akutní bolest na hrudi je častým důvodem pro vyšetření na urgentním příjmu. Pacienti ve vysokém věku mají často atypické symptomy, nespecifické změny na elektrokardiogramu a zvýšené hladiny srdečních biomarkerů z rozličných příčin. Diferenciální diagnostika je proto poměrně široká a cílem vyšetření na urgentním příjmu by mělo být rychlé vyloučení život ohrožujících stavů jako akutní koronární syndrom, plicní embolie nebo disekce aorty. Strukturované rozhodovací protokoly jsou přesné a dokážou urychlit diagnostický proces, no nemáme dostatečná data o jejich použití u pacientů ve vysokém věku.

Cílem disertační 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 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 urgentním příjmu Fakultní Nemocnice Hradec Králové pro akutní bolesti na hrudi. Ze studie byli vyřazeni pacienti s obrazem elevací ST úseků na elektrokardiogramu. Celkem jsme do studie 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, 11 % podstoupilo revaskularizaci myokardu a 4 pacienti 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.

Dále jsme porovnali efektivitu a bezpečnost 6 vybraných rozhodovacích protokolů: T-MACS, HEART, EDACS, TIMI, GRACE a ADAPT, a naši vlastní hypotetickou strategii rozhodování založenou pouze na jediném parametru - hladině 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 zvýšené kardiiovaskulární riziko a vysoký výskyt kardiálních příhod, i když i v této věkové kategorii dominují nekardiální příčiny bolestí na hrudi. Naše práce ukazuje, že použití vybraných rozhodovacích protokolů u seniorů s bolestmi na hrudi na urgentním příjmu je bezpečné a efektivní.

2. Summary

Acute chest pain is a common reason for examination at the emergency department. Elderly patients often have atypical symptoms, nonspecific changes on the electrocardiogram, and elevated levels of cardiac biomarkers from various causes. Differential diagnosis is quite broad and 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. Structured decision aid rules are accurate and can accelerate the diagnostic process, however we do not have sufficient data for the use of decision aids in the population of elderly.

The aim of this work was: 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 included 250 patients with a median age of 78 years with multiple comorbidities (42 % ischemic heart disease, 58 % dyslipidaemia, 83 % hypertension, 29 % diabetes mellitus). During examination 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.

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, ADAPT models 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.

3. Úvod do problematiky

Definice, klasifikace a příčiny bolestí na hrudi

Bolest na hrudi je možné definovat jako bolestivý vjem, který vzniká nebo se propaguje do přední části trupu mezi krkem a bránicí (1). 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.

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. 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.

Kardiální příčiny	Nekardiální příčiny
Akutní koronární syndrom	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, astma, bronchitida
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	Spondylóza, spondylartritida
Akutní plicní embolizace	Pásový opar
Kontuze srdce	Psychogenní bolest

Tabulka 1 Klinická klasifikace akutních bolestí na hrudi podle příčiny. Upraveno podle (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 (1). 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. K bližší diferenciální diagnostice dále využíváme kompletní laboratorní analýzu (vyšetření krevního obrazu, D-dimerů, mineralogramu, renálních funkcí, jaterních testů, pankreatických

enzymů a zánětlivých parametrů), zobrazovací metody (prostý RTG snímek hrudníku, echokardiografie, výpočetní tomografie a invazivní koronární angiografie) a zátěžové testy (zátěžová echokardiografie, SPECT a magnetická rezonance srdce).

Akutní koronární syndrom

Akutní koronární syndrom (AKS) 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 (2). 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.

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 (3). 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.

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 (4). Stejně jako v obecné populaci, i v této věkové kategorii ale dominují jiné než kardiální příčiny obtíží (5). 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 (6).

Diagnostika akutního koronárního syndromu bez ST elevací ve vysokém věku je komplikovanější než u mladších pacientů. S věkem narůstá i prevalence komorbidit, které mohou být alternativní příčinou bolesti na hrudi, nebo maskují či překrývají jednotlivé symptomy (7). I proto starší pacienti potřebují rozsáhlejší diagnostický program. U pacientů ve vysokém věku se častěji setkáváme s atypickými symptomy. 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 (8). 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.

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. 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 (6).

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 (9–12). Jejich použití u pacientů s bolestmi na hrudi znižují evropské i americké doporučené postupy (2, 13, 14). 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. 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 - střední riziko.

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 kalkulátory 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 směřování 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. HEART a T-MACS představují nejkompexnější stratifikační a rozhodovací pravidla s nejvyšší diagnostickou přesností.

Žádný model 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.

4. 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 a 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 (specificita 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

5. Materiál a metodika

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). Podmínkou pro zařazení do studie bylo: a) věk ≥ 70 let, b) bolest na hrudi jako dominantní symptom, c) trvání bolesti do 24 hodin, d) dokumentován alespoň jeden dvanácti-svodový 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 (indikace k akutní koronarografii) a pacienti, u kterých nebylo možné 30denní sledování. Pokud byl pacient pro bolest na hrudi v daném roce vyšetřen vícekrát, 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.

Základní informace o zařazených pacientech byly získány z nemocničního informačního systému zpětně. Diagnóza akutního infarktu myokardu byla stanovena na základě klinického, elektrokardiografického, laboratorního a případně angiografického nálezu, podle platných doporučení (15). Elektrokardiografické křivky byly hodnoceny zpětně atestovaným kardiologem ve vztahu ke klinickému kontextu a 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. 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, koeficient variace <10 % na 99. percentilu horního referenčního rozmezí).

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.

Rozhodovací protokoly použité ve studii

V této studii jsme použili 6 rozhodovacích pravidel: T-MACS, EDACS, HEART, TIMI, GRACE a ADAPT. 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. 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 (čas T_0). 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.

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 univarianní a multivarianní 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. Statistické analýzy byly provedeny v programech M.S. Office Excel (Microsoft, Redmont, Washington, USA), SOFA Statistics verze 1.4.6 (Paton-Simpson & Associates Ltd) a NCSS 2019 verze 19.0.6 (NCSS LLC, Utah, USA).

6. Výsledky

Základní charakteristika souboru

Do studie bylo zařazeno celkem 250 pacientů, ve věku 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. Základní charakteristika souboru je popsána v tabulce 2. Klinické, laboratorní a elektrokardiografické nálezy viz tabulka 3.

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)
Cévní mozková příhoda/ 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 2 Základní charakteristika studijní populace

<i>Charakteristiky bolesti na hrudi</i>	
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)
<i>EKG a biochemické nálezy</i>	
Absence nových ischemických změn, n (%)	183 (73,2)
hs-TnT při příchodu ng/l, medián (IQR)	16 (10–25)
kreatinin $\mu\text{mol/L}$, medián (IQR)	93 (80 – 112)
eGFR dle CKD-EPI ml/min/1.73m^2 , medián (IQR)	59,4 (46,2 – 70,2)
<i>Jiné parametry</i>	
Hospitalizace, n (%)	99 (39,6)
Invazivní koronární angiografie, n (%)	39 (15,6)
Zátěžový zobrazovací test, n (%)	4 (1)

Tabulka 3 Klinické, EKG a laboratorní nálezy souboru ve vztahu k akutní bolesti na hrudi

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 a téměř 10 % pacientů popisovalo zvracení či pocení jako vegetativní projevy při bolesti. Méně než třetina pacientů měla nové ischemické změny na vstupním elektrokardiogramu v době vyšetření. 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 ischémie myokardu při zátěži).

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 bypassem a 24 pacientů bylo revaskularizováno endovaskulárně perkutánní koronární intervencí) a 4 pacienti umřeli.

Příčiny bolestí na hrudi

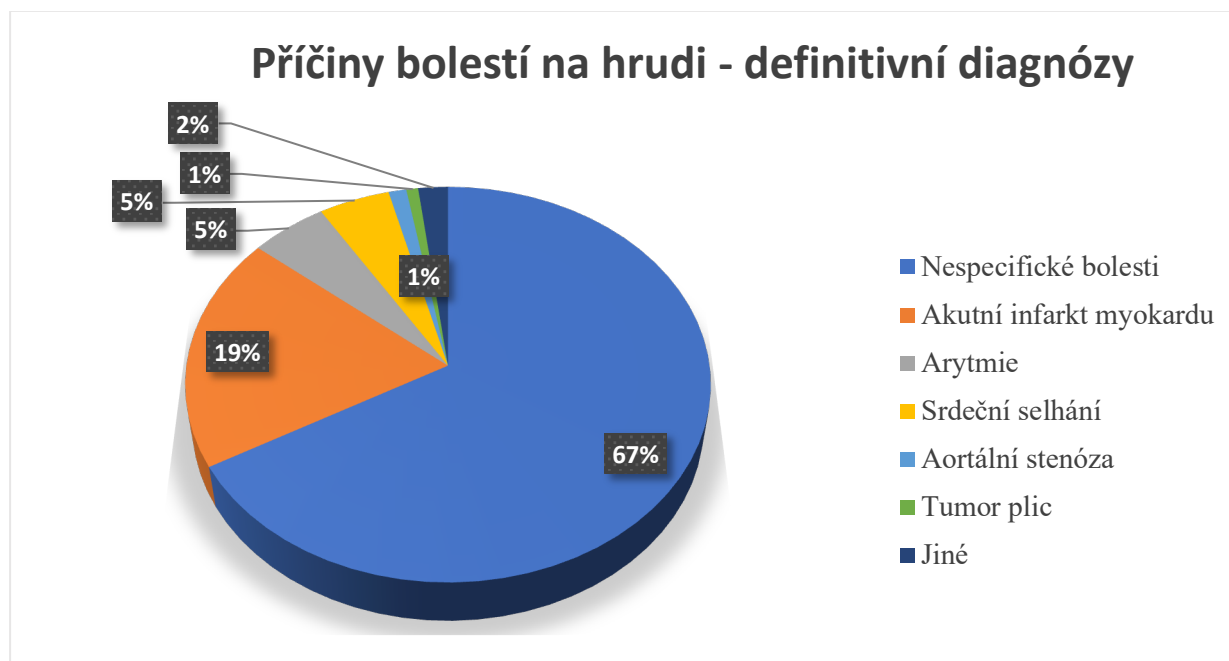
Pacienti byli rozděleni do tří skupin podle vstupní pracovní diagnózy tak, jak ji hodnotil vyšetřující lékař na urgentním příjmu: spíše nekardiální bolesti na hrudi (57,6 %), spíše kardiální bolesti na hrudi (37,6 %) a jiné přesně definované příčiny bolesti (4,8 %). Rozložení pacientů podle vstupní diagnózy ukazuje graf 1.



Graf 1 Pracovní diagnózy na urgentním příjmu

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 2. 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 (jeden pacient s plicní embolií, akutní disekcí aorty, pleuropneumonií, cholecystitidou a myoperikarditidou)



Graf 2 Příčiny bolesti 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. 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.

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 4. Pacienti s infarktem myokardu měli častěji anamnézu ischemické choroby dolních končetin, byli kuřáci a muži. 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 ₀ 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 4 Porovnání pacientů s akutním infarktem myokardu a bez akutního infarktu myokardu během 30 dní

Prediktory výskytu velkých kardiálních příhod

Vliv rizikových faktorů na 30denní výskyt závažných kardiálních příhod jsme analyzovali metodou logistické regrese. Výsledky univariální analýzy ukazuje tabulka 5. 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 univariální

logistické regrese pak byly hodnoceny multivariantní analýzou. Výsledky tohoto modelu jsou v tabulce 6. 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.

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

Tabulka 5 Vliv rizikových faktorů na výskyt kardiálních příhod - univariantní logistická regrese

Rizikový faktor	OR (95% CI)	p
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 6 Analýza vlivu rizikových faktorů na výskyt velkých kardiálních příhod v modelu multivariantní logistické regrese

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“). Pro každého pacienta bylo spočítáno celkové skóre a k tomu byla přiřazena kategorie rizika podle jednotlivých rozhodovacích modelů (ve všeobecnosti nízké, střední a vysoké riziko). Srovnání hodnocených parametrů a klasifikace do rizikových kategorií podle vybraných rozhodovacích modelů je znázorněno v tabulce 7.

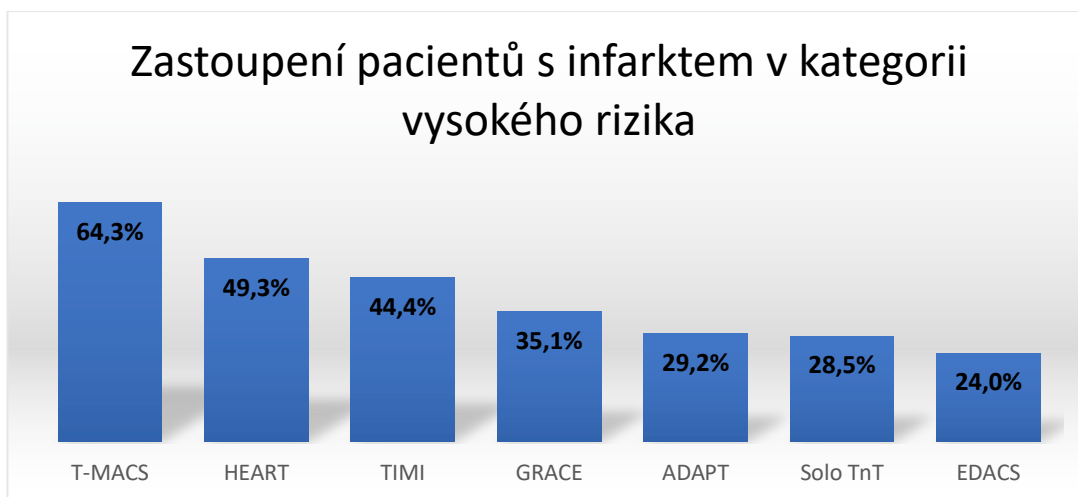
Model	T-MACS	HEART	EDACS	TIMI	GRACE	ADAPT
Hodnocené parametry	Ischémie na EKG	Anamnéza	Věk	Věk ≥ 65	Věk	Abnormální troponin při přijetí nebo za 2 hodiny
	Crescendo angina	EKG změny	Pohlaví	≥ 3 rizikové faktory ICHS	Tepová frekvence	Ischémie na EKG
	Propagace bolesti do pravé ruky	Věk	Známa ICHS nebo ≥ 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	30 denní výskyt AKS nebo MACE ^a	6 týdenní výskyt MACE ^a	30 denní výskyt MACE ^b	14 denní výskyt MACE ^a	6 měsíční mortalita	30 denní výskyt MACE ^b
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 7 Srovnání použitých rozhodovacích pravidel - hodnocené parametry, cílové ukazatele v původních studiích a klasifikace kategorií rizika. MACE^a - kombinace akutního infarktu myokardu, revaskularizace a smrti z jakýchkoliv příčin (platí pro pravidla T-MACS, HEART a TIMI), MACE^b - 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) * tento parametr platí pouze pro pacienty do 50 let.

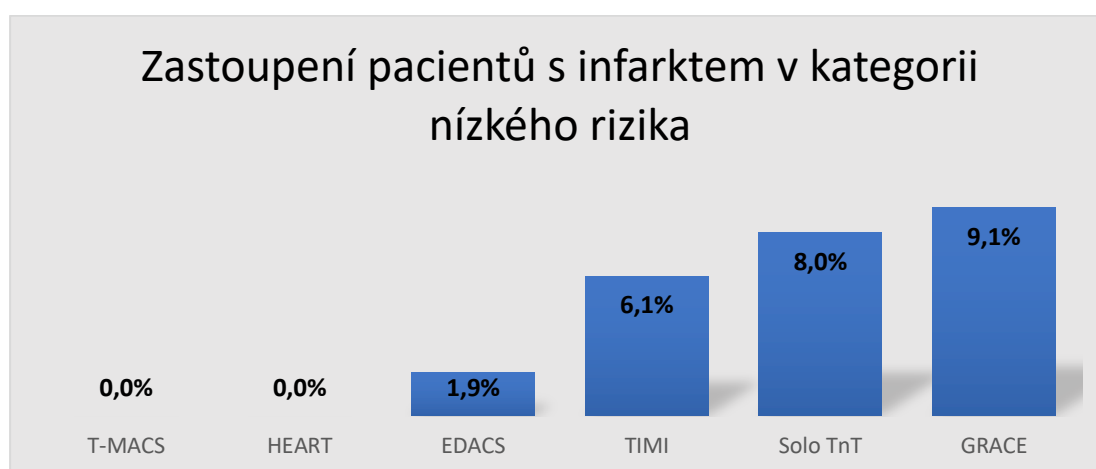
Tabulka 8 ukazuje rozdělení studijní populace do rizikových kategorií s použitím rozhodovacích pravidel. V každé kategorii je udán celkový počet pacientů a počet pacientů s akutním infarktem myokardu v průběhu 30 dní. Nejvyšší počet pacientů s akutním infarktem myokardu identifikoval protokol T-MACS (64,3 %). Více než 40 % pacientů mělo akutní infarkt myokardu ve skupině vysokého rizika určené podle pravidel HEART a TIMI (graf 3). V kategorii nízkého rizika podle všech modelů byl výskyt akutního infarktu myokardu nižší než 10 % (graf 4). 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.

T-MACS	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
HEART	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
EDACS	počet, n	%	AMI, n	%
Nízké riziko	54	21,6	1	1,9
Vysoké riziko	196	78,4	47	24,0
TIMI	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
GRACE	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
ADAPT	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
Solo TnT strategie	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 8 Riziková stratifikace studované populace s využitím rozhodovacích pravidel



Graf 3 Zastoupení pacientů s infarktem v kategorii vysokého rizika podle rozhodovacích pravidel



Graf 4 Zastoupení pacientů s infarktem v kategorii nízkého rizika podle rozhodovacích pravidel

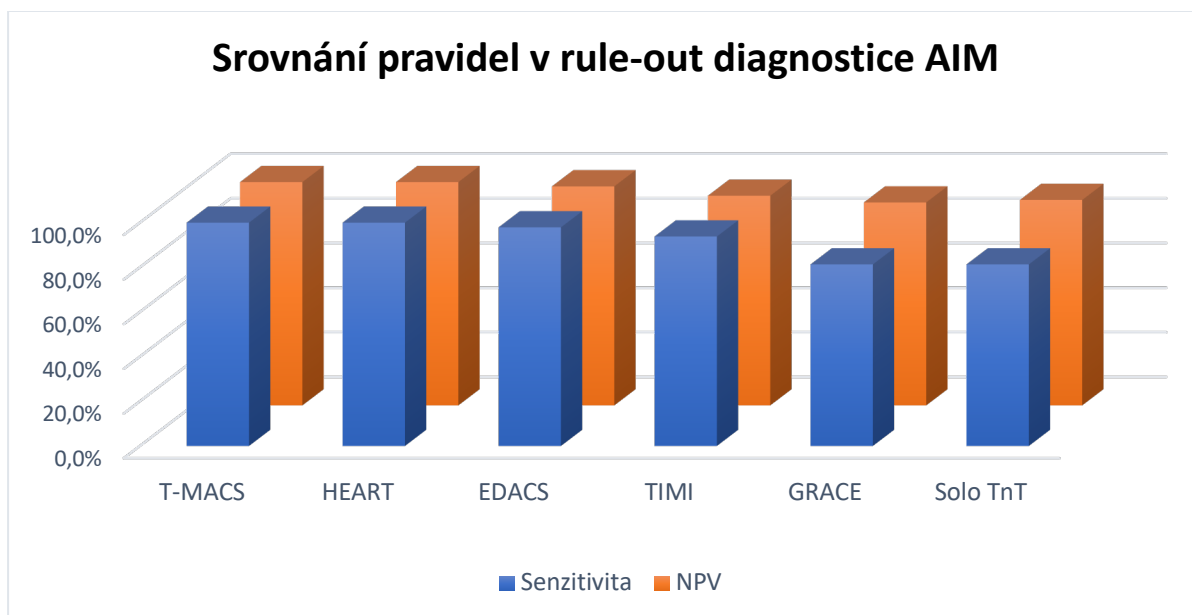
Srovnání diagnostické přesnosti rozhodovacích pravidel

Diagnostickou přesnost studovaných rozhodovacích pravidel jsme srovnávali podle senzitivity, specifity a dalších parametrů, které jsou dokumentovány detailně v tabulkách 9 a 10. 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. Srovnání protokolů v rule-out a rule-in diagnostice podle výsledků v sestupném pořadí viz grafy 5 a 6.

<i>Rule-out diagnostika</i>	Senzitivita, % (95% CI)	Specifita, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)	LR +	LR -	OR (95% CI)
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)

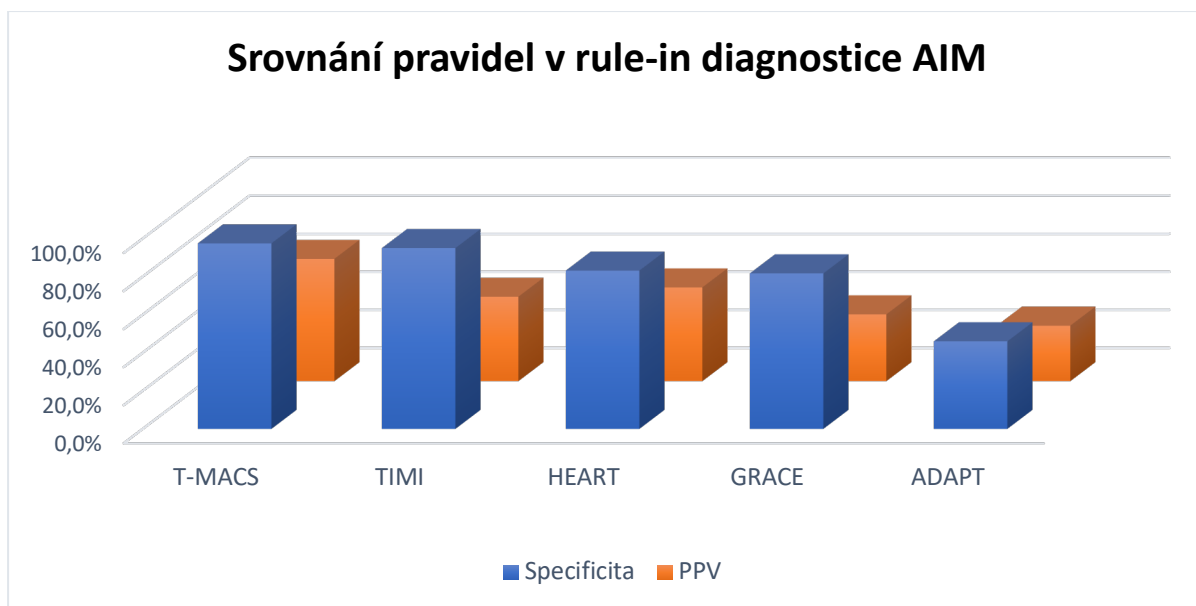
Tabulka 9 Srovnání parametrů diagnostické přesnosti rozhodovacích pravidel pro rule-out diagnostiku akutního infarktu myokardu



Graf 5 Srovnání rozhodovacích pravidel v rule-out diagnostice AMI podle senzitivity a negativní prediktivní hodnoty v sestupném pořadí

<u>Rule-in diagnostika</u>	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)	LR +	LR -	OR (95% CI)
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 10 Srovnání parametrů diagnostické přesnosti rozhodovacích pravidel pro rule-in diagnostiku akutního infarktu myokardu



Graf 6 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.

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 13 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 multivariální analýze (viz tabulka 6). 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 strategii 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 11 Rizikový profil a vybrané prediktory kardiálních příhod u pacientů ve středním riziku

7. 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. 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 porovnály 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.

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. 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 univariální analýze). Tento paradox neumíme zcela vysvětlit, můžeme jenom předpokládat, že v důsledků 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 %).

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. 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).

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 μ mol/l) a lehce sníženou eGRF (0,98 ml/hod/1.73m²), které spíše odrážejí věkem podmíněné změny parenchymu ledvin. Stanovení srdečních biomarkerů je součástí všech rozhodovacích modelů v této práci. 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.

Z elektrokardiografických nálezů jsme v této práci hodnotili pouze přítomnost a absenci nových repolarizačních změn. 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. Srovnáním se staršími nálezy z nemocniční databáze jsme nové repolarizační změny našli u 27,8 % pacientů, ve skupině s infarktem myokardu až u 52 % pacientů. Absence nových ischemických změn je výrazným ochranným faktorem před kardiálními příhodami a jediný statisticky významný protektivní faktor v této studii.

Téměř 40 % pacientů v naší studii bylo po vstupním vyšetření na urgentním příjmu přijato k hospitalizaci. Srovnání s jinými velkými studii je obtížné, protože většina z nich nereportovala proporcii hospitalizovaných pacientů. Jediné srovnání je s původní prací popisující derivaci HEART modelu (16), 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. 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. 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 univariantské analýze), ale rovněž nebyl tento parametr zahrnut do multivariantské 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 multivariantské 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. 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 užití nitroglycerinu v 50 %, a u pacientů bez IM v 19 %, takže se jistě nejedná o nijak senzitivní ukazatel.

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 univariantské a posléze multivariantské analýzy, kde byl tento parametr identifikován jako prediktivní rizikový faktor pro vznik velkých kardiálních příhod (OR 2,1).

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 významný 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 rozhodovacích modelů, které jsme zvolili.

Porovnání našich výsledků a demografie s výsledky původních validačních studií rozhodovacích pravidel

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 (9,16–20). 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.

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 %). 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 s respirací. Ve studii s protokolem EDACS (17) 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 % výskytu 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 nálezný můžeme vysvětlovat tendenci 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 %.

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. 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.

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 (senzitivita 97,9 %, 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 senzitivit). V kategorii rule-out diagnostiky dosáhly nejhorsích výsledků GRACE skóre a solo TnT strategie, protože měly nejnižší senzitivitu (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 – jediné koncentrace 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.

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 (21) 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 (8255 pacientů). 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 (9) 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 %). 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 strategii založenou pouze na hodnocení podle jediné koncentrace troponinu I s hraniční hodnotou 3 ng/l (my jsme hodnotili troponin T).

Carlton a spol. (22) 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).

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 nespĺňují 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 CT koronární angiografie.

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 nespĺňejí 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 multivariální analýze 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 multivariantní 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.

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.

Limitace práce

První limitací této práce je retrospektivní charakter studie. 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.

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.

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 iniciační triáži na urgentním příjmu.

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 prací, které by se zabývaly touto populací není dostatek.

8. 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 (83% hypertenze, 58% dyslipidémie a 42% koronární nemoci srdce), 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. 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.

9. Použitá literatura

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Bjørnsen LP, Naess-Pleym LE, Dale J, Grenne B, Wiseth R. Description of chest pain patients in a Norwegian emergency department. *Scand Cardiovascular J*. 2019 Jan 2;53(1):28–34.
5. Gupta R, Munoz R. Evaluation and Management of Chest Pain in the Elderly. *Emerg Med Clin North Am*. 2016 Aug;34(3):523–42.
6. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute Coronary Care in the Elderly, Part I. *Circulation*. 2007 May 15;115(19):2549–69.
7. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, 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).
8. 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 Nov;106(11):586–92.
9. 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 Jun;34(6):349–56.

10. 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 Sep;9(3):164–9.
11. Fox KAA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009-GRACE. *Heart.* 2010 Jul 1;96(14):1095–101.
12. 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 Aug 16;284(7):835–42.
13. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, 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 Dec 23;130(25):e344-426.
14. Acute coronary syndromes NICE guideline. 2020. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng185
15. 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.
16. Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J.* 2008 Jun;16(6):191–6.
17. 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 Feb;26(1):34–44.
18. 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 Oct 12;100(15):1593–601
19. 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 Oct 27;163(19):2345–53.
20. 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 Jun 5;59(23):2091–8.
21. 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. *Critical Pathways in Cardiology: A Journal of Evidence-Based Medicine.* 2016 Mar;15(1):1–5.
22. 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 Dec;66(6):635-645.e1.

10. Přehled publikační činnosti autora

a) Původní vědecké práce v impaktovaném časopise

Hřecko J, Dokoupil J, Pudil R. Comparison of six decision aid rules for diagnosis of acute myocardial infarction in elderly patients presenting to the emergency department with acute chest pain. Bratisl Lek Listy. 2022;123(4):282-290. **IF 1.564**

Dokoupil J, **Hřecko J**, Čermáková E, Adamcová M, Pudil R. Characteristics and outcomes of patients admitted for acute heart failure in a single-centre study. ESC Heart Fail. 2022 Aug;9(4):2249-2258. **IF 3.8**

Lilja G, Ullén S, Dankiewicz J, **Hřecko J** et al. Effects of Hypothermia vs Normothermia on Societal Participation and Cognitive Function at 6 Months in Survivors After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Predefined Analysis of the TTM2 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2023 Aug 7:e232536. **IF 11.5**

b) Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

Hřecko J, Dokoupil J, Pudil R. T-MACS algoritmus a jeho využití u starších pacientů v akutní kardiologii. Interv Akut Kardiol. 2020;19(3):149-154

Dokoupil J, **Hřecko J**, Čermáková E, Pudil R. Vliv precipitujících faktorů a známek akutního srdečního selhání na délku hospitalizace. Interv Akut Kardiol. 2022;21(2):79-83

c) Ostatní práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

Hřecko J, Dokoupil J, Pudil R. Rozhodovací protokoly u pacientů s podezřením na akutní koronární syndrom. Interv Akut Kardiol. 2022;21(2):88-95

Hřecko J, Solař M, Mědílek K, Solařová P, Hujňáková M. Postižení levé komory u arytmogenní kardiomyopatie. Cor et Vasa Case Reports. 2020;1(3): e23–e28.

d) Přednášky

Hřecko, J: Doporučené postupy pro diagnostiku chronických koronárních syndromů 2019. Rokitanského den. 27.04.2022 Hradec Králové

Hřecko, J: Zobrazovací metody u srdečního selhání. Heart Failure Academy. 22.11.2022 Hradec Králové

Hřecko, J: Comparison of six decision aid rules for diagnosis of acute myocardial infarction in elderly patients presenting to the emergency department with acute chest pain. 19. mezinárodní lékařská postgraduální konference. 24.11.2022 Hradec Králové

Hřecko, J: Comparison of six decision aid rules for diagnosis of acute myocardial infarction in elderly patients presenting to the emergency department with acute chest pain. Czech Cardiovascular Research and Innovation Day. 29.11.2022 Praha

e) Plakátová sdělení na odborných konferencích

Hrečko J, Solař M, Mědílek K: Arytmogenní kardiomyopatie s dominantním postižením levé komory. XV. Konference České asociace akutní kardiologie. 3-5.12.2017 Karlovy Vary

Hrečko J, Pudil R: Využití algoritmu T-MACS v rizikové stratifikaci seniorů s akutní bolestí na hrudi. XXVI. Výroční sjezd České kardiologické společnosti. 6-9.5.2018 Brno

Hrečko J, Solař M: Hepatopulmonální syndrom jako příčina hyperdynamického srdečního selhání. XVI. Konference České asociace akutní kardiologie. 2-4.12.2018 Karlovy Vary