

Jednohodinové protokoly v diferenciální diagnostice bolestí na hrudi – co je nového v roce 2018?

Radek Pudil

I. interní kardiologická klinika, LF UK a FN, Hradec Králové

Diferenciální diagnostika bolesti na hrudi představuje významnou problematiku v akutní péči. Zavedení vysoce senzitivních metod stanovení troponinů do klinické praxe umožnilo zkrácení diagnostického procesu s využitím tzv. jednohodinových protokolů, kdy změna hladiny troponinu (dvě hodnoty v časovém odstupu 60 minut) umožňuje s dostatečnou senzitivitou a specifitou identifikovat nemocné s akutním koronárním syndromem. Tento protokol může velmi významně doplnit diagnostický proces, který je založen především na analýze anamnestických údajů, fyzikálním vyšetření a zhodnocení elektrokardiogramu.

Klíčová slova: akutní koronární syndromy, srdeční troponin, jednohodinový protokol.

One hour protocols in differential diagnosis of chest pain: what is new in 2018?

Differential diagnosis of chest pain represents an important issue in acute care. The introduction into the clinical practice of high-sensitive methods of troponin assessment has provided a shortening of the diagnostic process, especially with the use of 1-hour protocols, where the change in the troponin level (two values in 60 minutes) allows identification of patients with acute coronary syndromes with high specificity and sensitivity. This protocol can significantly improve the diagnostic process, which remains to be based on analysis of patient history data, physical examination and careful evaluation of ECG.

Key words: acute coronary syndromes, cardiac troponin, 1-hour protocol.

Bolest na hrudi a její diferenciální diagnostika tvoří podstatnou část pracovní náplně akutních příjmových oddělení zdravotnických zařízení na celém světě. Spektrum příčin bolestí na hrudi je velmi široké a správné posouzení vyvolávající příčiny je esenciální. Nezbytné se proto jeví vyloučení koronární etiologie. V tomto procesu mají zásadní význam správné vyhodnocení anamnestických údajů, fyzikální vyšetření, správná interpretace elektrokardiogramu a biochemické vyšetření, které je v současnosti založeno na vyšetření hladin srdečních troponinů. Možnost stanovení velmi nízkých koncentrací srdečních troponinů vysoce senzitivními metodami vedlo k využití konceptu stanovení jejich změn v čase, které mohou významně zkrátit diagnostický proces. Prvním protokolem, který

byl akceptován doporučeními Evropské kardiologické společnosti, byl tříhodinový protokol (1). Podle tohoto protokolu lze na základě změny hladiny srdečních troponinů (3 hodiny mezi odběry) usuzovat na přítomnost infarktu myokardu: proti nekróze myokardu svědčí normální hodnoty troponinu u nemocných s bolestí na hrudi trvající déle než 6 hodin a nerizikovým profilem (ústup bolestí, nízké GRACE skóre pod 140 bodů), u nemocných s bolestí na hrudi pod 6 hodin je vhodné opakování vyšetření s odstupem 3 hodin, kde přetrvávání normální hodnoty a nízký rizikový profil. I v těchto situacích při trvajícím klinickém podezření na koronární etiologii je doporučeno zvážení zátěžových vyšetření. Současně byly zveřejňovány výsledky studií, které využívaly schopnosti detegovat i minimální

změny hladiny troponinu T vysoce senzitivními metodami a zkrátit tak diagnostický interval (2). Další z přelomových studií byla práce autorů Druey et al. (3), kteří testovali jednohodinový protokol pro časnou diagnostiku akutních koronárních syndromů s využitím stanovení troponinu I. Tato studie byla provedena v souboru 2 173 pacientů vyšetřených na emergency s příznaky suspektními pro akutní koronární syndrom. Pro vyloučení diagnózy akutního infarktu myokardu (tzv. rule-out) byly navrženy během 1hodinového protokolu hodnoty: 10 ng/l v čase 0 a za 1 hodinu za současné změny hladiny troponinu pod 4 ng/l (tato kritéria splnilo 40 % pacientů za senzitivity 98,9 % (95 % CI, 96,7–99,8 %) a negativní prediktivní hodnoty 99,5 % (95 % CI, 98,5–99,9 %). Naopak pro potvrzení diagnózy

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D., pudilradek@yahoo.com

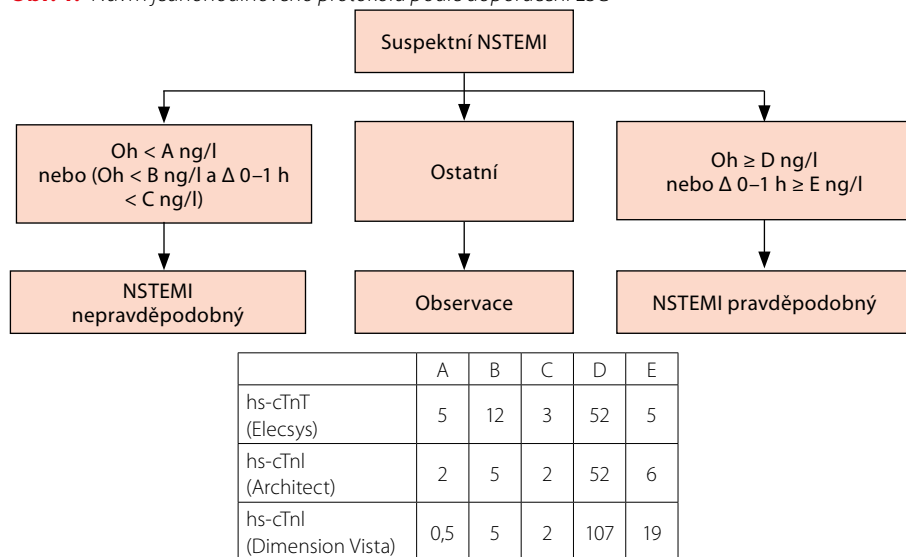
I. interní kardiologická klinika LF UK a FN, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2018; 17(2): 58–60

Tab. 1. Přehled vzestupu hladiny srdečních troponinů

Primárně ischemické poškození myokardu
<ul style="list-style-type: none"> ruptura plátu intrakoronární trombus ischemické poškození myokardu v důsledku nerovnováhy mezi zásobením a potřebami myokardu tachy/brady arytmie disekce aorty nebo těžké poškození aortální chlopně hypertrofická kardiomyopatie kardiogenní, hypovolemický nebo septický šok těžké respirační selhání závažná anemie hypertenze s/bez hypertrofie levé komory koronární spazmus embolie koronární arterie, vaskulitida koronární endoteliální dysfunkce
Neischemické poškození myokardu
<ul style="list-style-type: none"> kontuze myokardu, chirurgické výkony, ablace, stimulace, výboj defibrilátoru rhabdomyolýza s poškozením myokardu myokarditida kardiotoxicita, např. antracykliny, herceptin
Multifaktoriální nebo neurčená poškození myokardu
<ul style="list-style-type: none"> srdeční selhání stresová (tako-tsubo) kardiomyopatie klinicky významná embolizace plicní nebo plicní hypertenze sepsy, kritické stavy renální selhání závažná neurologická onemocnění, např. CMP, subarachnoidální krvácení infiltrativní procesy, např. amyloidóza, sarkoidóza extrémní fyzická zátěž

Upraveno podle Thygesena K, et al. (J Am Coll Cardiol 2012; 60: 1581–1598) (11)

Obr. 1. Návrh jednodinového protokolu podle doporučení ESC

Upraveno podle doporučení ESC 2015

(rule-in) se jako optimální hranice ukázala hodnota 166 ng/l nebo absolutní změna 30 ng/l v průběhu 60 minut sledování, těmito kritériím odpovídalo 16 % pacientů při specifitě 96,4 % (95 % CI, 95,2–97,4 %) a pozitivní prediktivní hodnotě 81,5 % (95 % CI, 75,8–86,4 %). Podobných výsledků bylo dosaženo při použití dvouhodinového protokolu. Tato studie ukázala, že je možné tímto přístupem snížit počet pacientů tzv. šedé zóny, která vyžaduje další observaci. Přibyla celá řada studií, které se věnovaly testování jednodinového, případně vícehodinového protokolu

u nemocných s bolestí na hrudi (4, 5, 6). Tyto studie vycházely z analýzy dat studie APACE (Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation), prospektivní běžící studie vedené kolektivem prof. Christiana Müllera ze švýcarské Bazileje (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00470587). Cílem této prospektivní studie bylo posoudit diagnostické možnosti různých biomarkerů (srdečních troponinů), anamnézy a fyzikálního vyšetření včetně EKG pro akutní diagnostiku infarktu myokardu. Do sledování byly zahrnuty osoby s prezentující při akutním

vyšetření známky typické anginy pectoris nebo bolestí na hrudi, u kterých je velké podezření na ischemickou etiologii a netrvají déle než 12 hodin. Mezi vylučující kritéria patřil kardiogenní šok, věk pod 18 let a selhání ledvin vyžadující dialyzační léčbu (7).

Na základě provedených validačních studií bylo prokázáno, že požití jednodinového algoritmu pro diagnostiku akutního infarktu myokardu má tyto parametry: pro praxi je velmi důležitá vysoká negativní prediktivní hodnota (99 %), která umožnila ve validačních studiích celkem spolehlivě vyloučit diagnózu akutního infarktu myokardu u 60 % pacientů vyšetřených na odděleních emergency, pozitivní prediktivní hodnota (tzv. rule-in hodnota) se pohybovala od 75 do 85 % (ve studiích reprezentovala 15 % pacientů), poměrně široká byla tzv. šedá zóna (25 % pacientů), tedy procento pacientů, kteří musí být dále observováni a vyšetřeni.

Na základě těchto studií byla v r. 2015 publikována doporučení Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku NSTEMI, která zahrnují i možnost zkráceného jednodinového protokolu (obrázek 1) (1).

Pro ověření závěrů výsledků studií v běžné praxi byla připravena studie RAPID-TnT, která v souboru 5 400 pacientů sledovaných v pěti australských zdravotnických zařízeních sleduje 30denní a 1roční mortalitní data u pacientů s využitím 0/1 protokolu a bude jej porovnávat s protokoly 0/3 a 0/6 hodin (8). Studie plánuje také provedení ekonomických analýz. Studie zatím probíhá a její výsledky nebyly publikovány.

V souvislosti se zavedením těchto protokolů do klinické praxe se otevřely některé další otázky. Patří mezi ně význam vstupní hodnoty troponinu pro diagnostiku akutních koronárních syndromů, resp. průkazu infarktu myokardu. Tomuto se věnovala analýza dat SWEDEHEART study, která vycházela z analýzy dat 48 594 pacientů přijatých pro symptomy kompatibilní s akutními koronárními syndromy, u kterých byl vyšetřen vstupně troponin T vysoce senzitivní metodou (9). Podle zjištěných hodnot troponinu byli pacienti rozděleni do čtyř skupin (skupina 1: hs-cTnT <6 ng/l, skupina 2: hs-cTnT 6 až 13 ng/l, skupina 3: hs-cTnT 14 až 49 ng/l a skupinu 4: hs-cTnT ≥50 ng/l). Přičemž první tři skupiny zahrnovaly výsledky měření, které by byly předchozími diagnostickými metodami stanovení troponinů hodnoceny jako negativní. Definitivní

diagnóza infarktu myokardu byla v jednotlivých skupinách: 2,2 %, 2,6 %, 18,2 % a 81,2 %. Velmi zajímavá jsou mortalitní data studie, která ukazují významný nárůst mortality u pacientů se vstupní hodnotou nad 14 ng/l, přičemž signifikantně vyšší mortalita byla zjištěna u osob starších 65 let. Tato studie ukázala, že na použití vysoce-senzitivního troponinu v diagnostice akutního infarktu myokardu dokáže urychlit diagnostiku.

Návrh používání těchto protokolů v klinické praxi otevřel řadu s tím spojených otázek. Na jedné straně jde o účinný nástroj, který velmi významně zkrátí diagnostický interval, umožní časnější identifikaci nemocných s akutními koronárními syndromy, naopak vyloučí ty, u kterých není příčinou stavu akutní koronární syndrom (především typu NSTEMI). Tyto výhody jsou spojeny také se zvýšením ekonomické efektivity diagnostického procesu. K tomu, aby tyto protokoly byly využívány v praxi bezpečně a skutečně efektivně, je třeba věnovat pozornost několika poznámkám.

Mezi první patří skutečnost, že veškerá laboratorní stanovení jsou pouze velmi účinným doplňkem vyšetřovacího procesu, ve kterém je nutné vyhodnotit i ostatní součásti vyšetření (anamnéza, fyzikální vyšetření, EKG a rizikový pro-

fil pacienta). Toto má zásadní význam především u hraničních stavů, které z pohledu stanovení troponinů představují tzv. šedou zónu, která vyžaduje další observaci a doplnění dalších vyšetření. Problematika šedé zóny je velmi důležitá, neboť zahrnuje pacienta s nestabilní anginou pectoris (a tedy s možností i významného koronárního nálezu, který se zatím nemanifestoval nekrozou myokardu), ale také i ostatní příčiny změny hladin troponinů. Je tedy zřejmé, že tato oblast může zahrnovat i prognosticky velmi rizikové skupiny pacientů, kteří vyžadují další vyšetření. Dalším faktorem, který musí brát na zřetel, jsou ostatní (neischemické) příčiny vzestupu troponinů, které mohou mít také mírnou dynamiku (tabulka 1) (10).

Závěr

Diagnostické algoritmy pro diagnostiku akutního infarktu myokardu umožnily v mnoha směrech zkrácení diagnostického procesu. V diferenciální diagnostice bolestí na hrudi u pacientů s nespecifickými změnami na EKG mají velký potenciál pro zpřesnění diagnostiky, tedy především vyloučení těch pacientů, kteří nemají myokardiální nekrozu. Avšak s ohledem na existenci výše jmenované šedé zóny, která zahrnuje mj. nemocné s nestabilní anginou pectoris

s možnými významnými nálezy na koronárních cévách, vyžaduje aplikace tohoto schématu několik pravidel, která byla v současné literatuře jasně formulována. Patří mezi ně především využití tohoto schématu jako pomocného kritéria v diagnostickém procesu, které musí být v souladu s ostatními klinickými nálezy, včetně stanovení rizikového profilu pacienta (11). Druhou poznámkou je využití těchto schémat v iniciální triáži pacientů, nikoliv v definitivní diagnostice pacientů. Zde je třeba doplnit řadu dalších testů (zobrazovací metody, zátěžové testy, případně koronarografické vyšetření v nejasných případech). Třetí poznámkou je fakt, že ve výsledku jednotlivých validačních studií bylo možné zařadit do skupiny rule-in či rule-out od 9,8 do 77 % vyšetřovaných pacientů (11). Za čtvrté, tyto strategie jsou vhodné pro pacienty bez elevací ST segmentů, kteří mají být řešeni co nejdříve invazivně. Za páté, tyto protokoly a jejich klinické využití vyžadují klinickou zkušenost.

Závěrem lze konstatovat, že tyto protokoly přinesly nové možnosti, přinesly jednoznačně řadu pozitiv, ale také otevřely některé otázky, na které bude třeba odpovědět.

LITERATURA

1. Authors/Task Force Members, Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen S, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Eur Heart J. 2015.
2. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, et al. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. Clin Chem 2010; 56: 642–650.
3. Druey S, Wildi K, Twerenbold R, et al. Early rule-out and rule-in of myocardial infarction using sensitive cardiac Tro-

- ponin I. Int J Cardiol 2015; 195: 163–70.
4. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. Arch Intern Med. 2012; 172(16): 1211–1218.
5. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. CMAJ. 2015; 187(8): E243–52.
6. Jaeger C, Wildi K, Twerenbold R, et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. Am Heart J. 2016; 171(1): 92–102. e1–5.
7. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00470587>.
8. Papendick C, Blyth A, Seshadri A, et al. A randomized trial

- of a 1-hour troponin T protocol in suspected acute coronary syndromes: Design of the rapid assessment of possible ACS in the emergency department with high sensitivity troponin T (RAPID-TnT) study. Am Heart J. 2017; 190: 25–33.
9. Melki D, Lugnegård J, Alfredsson J, et al. Implications of introducing high-sensitivity cardiac troponin T into clinical practice: data from the SWEDEHEART registry. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(16): 1655–1664.
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012; 33(20): 2551–2567.
11. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Clinical use of high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(8): 996–1012.