

# Rozhodovací protokoly u pacientů s podezřením na akutní koronární syndrom

Juraj Hrečko, Jiří Dokoupil, Radek Pudil

I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Počet vyšetření pro bolesti na hrudi v rozvinutých zemích neustále narůstá. Jejich diferenciální diagnostika je poměrně široká a určit přesnou příčinu obtíží z jednoho vyšetření často není možné ani při použití moderních vyšetřovacích metod. Největší výzvou tak zůstává optimální výběr vyšetřovacích modalit a prvků do logické a účelné strategie. Rozhodovací protokoly byly vytvořeny za účelem efektivní diagnostiky a stratifikace pacientů na urgentním příjmu. Jejich použití zmiňují evropské i americké doporučené postupy. Cílem tohoto článku je představit současný přehled dostupných protokolů pro rychlé rozhodování na urgentním příjmu, vysvětlit jejich přínos, limity a nevýhody.

**Klíčová slova:** rozhodovací protokoly, bolest na hrudi, akutní koronární syndrom.

## Decision aid rules for patients with suspected acute coronary syndrome

The number of examinations for acute chest pain in developed countries is rising. The differential diagnosis for chest pain is wide and, even with the use of modern technologies, it is often impossible to determine the exact cause. The choice of optimal diagnostic modalities for a logical and meaningful strategy remains challenging. Decision aid rules have been created for a quick and effective management of patient with chest pain in acute care. They are mentioned in European and American guidelines. This article aims to present an overview of available models for the decision making in the emergency department and explain their benefits, limitations and disadvantages.

**Key words:** decision aid rules, chest pain, acute coronary syndrome.

## Úvod

Počet pacientů, kteří přichází na vyšetření na urgentní příjem nemocnic pro bolesti na hrudi, v posledních letech narůstá (1). Zásahu na tom jistě má i zlepšené povědomí společnosti o příznacích a časné léčbě akutního infarktu myokardu. Dominující příčina obtíží je nekardiální, jen u malé části vyšetřených se prokáže akutní koronární syndrom (2, 3, 4). Naopak u části pacientů není akutní koronární syndrom správně rozpoznán, což je spojeno s horší prognózou a vyšší mortalitou. Větší riziko nesprávné diagnózy mají ženy, pacienti jiné než bílé rasy, mladší pacienti a pacienti bez typických symptomů (5, 6).

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 diagnostický proces neřídka omezuje na vyloučení život a zdraví ohrožujících stavů, jako je akutní infarkt myokardu (AIM), plicní embolie, akutní disekce aorty, tenzní pneumotorax nebo pneumonie. V diagnostice se opíráme o klinické, elektrokardiografické (EKG) a laboratorní vyšetření a zobrazovací metody.

Anamnéza a fyzikální vyšetření jsou nepostradatelnou součástí diagnostického

procesu, ale samostatně mají nízkou prediktivní hodnotu pro vyloučení akutního koronárního syndromu (7). Senzitivita EKG pro diagnózu AIM u pacientů s podezřením na akutní koronární syndrom je nízká a pohybuje se kolem 50 % (8). Normální EKG nevylučuje kardiální příčinu obtíží. Pacienti s normálním EKG a prokázaným infarktem myokardu mají nižší mortalitu a nižší výskyt kardiálních příhod proti pacientům s patologickým EKG (9, 10). V posledních letech nabývá na významu neinvazivní CT koronární angiografie ve skupině pacientů s nízkým rizikem, zejména pro svou vysokou negativní prediktivní hodnotu (11, 12).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Juraj Hrečko, juraj.hrecko@fnhk.cz

I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol. 2022;21(2):88-95

Článek přijat redakcí: 27. 2. 2022

Článek přijat po přepracování: 14. 3. 2022

Článek přijat k publikaci: 16. 3. 2022

Zlatým standardem diagnostiky AIM je nadále opakované vyšetření srdečních troponinů (13). Srdeční troponiny odrážejí poškození myokardu z různých příčin a nejsou specifické pouze pro ischemii srdečního svalu, což často způsobuje diagnostické komplikace a omyly (14). Velmi nízké vstupní hodnoty troponinu velice přesně vylučují AIM u 20 % pacientů a u dalších 30 % je možné vyloučit AIM po kontrolním vyšetření v krátkém časovém období (1–2 hodiny). Naopak výrazně abnormální vstupní hodnoty troponinu (> pětinašobek 99. percentilu horního referenčního limitu) nebo rychle stoupající hodnoty při opakovaném měření s vysokou specificitou potvrzují AIM. Více než třetina pacientů po iniciálním stanovení koncentrace troponinu přesto zůstává v tzv. „šedé“ zóně. V této skupině může pomoci opakované stanovení troponinů v časovém odstupu a použití strukturovaných rozhodovacích protokolů.

Z výše uvedených důvodů je diagnostika 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 pacientů s akutní bolestí na hrudi na urgentním příjmu. Byly validovány ve velkých multicentrických studiích nebo registrech. Jejich použití u pacientů s bolestmi na hrudi zmiňují evropské i americké doporučené postupy. Cílem rizikové stratifikace s použitím rozhodovacích pravidel je rychle identifikovat pacienty s vysokým rizikem koronárních příhod, kteří 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, což ušetří finanční prostředky a lidské zdroje.

**Tab. 1.** TIMI skóre

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

ASA: kyselina acetylsalicylová, EKG: elektrokardiogram

Rozhodovací protokoly jsou založeny na hodnocení klinických parametrů, EKG nálezu 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. Cílem této práce je představit recentní přehled dostupných protokolů pro rychlé rozhodování na urgentním příjmu, vysvětlit jejich přínos, limitace a nevýhody.

## Rozhodovací protokoly

### Nejstarší a nejrozšířenější protokoly

#### TIMI skóre (Thrombolysis in Myocardial Infarction risk score for unstable angina/non-ST elevation myocardial infarction)

Rizikové skóre TIMI patří mezi nejstarší široce používané rozhodovací modely (15). Původně bylo validováno pro pacienty s již potvrzeným AIM nebo nestabilní anginou pectoris. Základem pro jeho tvorbu byla data získána ze studií TIMI 11 B a ESSENCE, které probíhaly v letech 1994–1998 a porovnávaly léčbu heparinem a enoxaparinem u pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevací (16, 17). Multivariantní logistickou regresí autoři identifikovali sedm parametrů, které statisticky významně predikovaly výskyt velkých kardiálních příhod (smrt, infarkt myokardu nebo potřebu revascularizace myokardu) během 14 dní od randomizace (tabulka 1). Každému parametru

lze přidělit 1 bod při jeho přítomnosti nebo žádný bod při jeho absenci, jednoduchým součtem všech bodů pak vzniká celkové skóre, které může nabývat hodnot od 0 do 7. Se vzrůstajícím skóre proporcionálně narůstá riziko kardiálních příhod.

V současné době existují dostatečná data i o použití tohoto protokolu ve všeobecné populaci pacientů s bolestmi na hrudi v prostředí urgentního příjmu bez potvrzeného akutního infarktu myokardu (18, 19, 20). Pacienti s vysokým skóre (6–7 bodů) mají nejvyšší riziko kardiálních příhod a největší přínos z agresivnější farmakologické léčby a časné koronární angiografie. Bohužel, tento model nemá dostatečnou senzitivitu pro rychlé vyloučení AIM (18). Na rozdíl od jiných níže popsanych rozhodovacích modelů není bezpečně rychlé propuštění pacientů s TIMI skóre 0 z urgentního příjmu a je potřeba definitivně se rozhodnout podle jiných postupů.

Použitím pouze čtyř z původně sedmi hodnocených parametrů (věk ≥ 65 let, zvýšené srdeční enzymy, ischemické změny na EKG a anamnéza koronární nemoci srdce) vzniklo modifikované TIMI skóre. To má obdobnou přesnost jako původní TIMI skóre, ale i stejnou nevýhodu v podobě nízké senzitivity pro vyloučení AIM ve skupině s nejnižším rizikem (20).

Výhodou rozhodovacího protokolu TIMI je kvalitativní hodnocení parametrů a možnost získat výsledné skóre bez nutnosti použití složitých počítačových algoritmů. Limitacemi jsou skutečnosti, že rozhodovací protokol byl odvozen z vysoce selektované populace předem definované skupiny pacientů randomizované klinické studie protokol byl odvozen primárně pro hospitalizované pacienty s potvrzeným infarktem myokardu, přílišná jednoduchost hodnocení a chybění kvantitativního posouzení parametrů jako je věk a hladina biomarkerů myokardiálního poškození, a v neposlední řadě starší doba provedených studií ve světle nových pokroků ve farmakologické a nefarmakologické léčbě akutních koronárních syndromů. V porovnání s novějšími rozhodovacími protokoly má TIMI skóre nižší diagnostickou přesnost a nižší senzitivitu pro vyloučení AIM u málo rizikových pacientů (22, 23, 24).

## GRACE skóre (Global Registry of Acute Coronary Events – globální registr akutních koronárních příhod)

Rozsáhlý registr GRACE popsal klinické charakteristiky a průběh u více jak 100 000 pacientů s AIM mezi lety 1999 až 2009 (25, 26). Autoři identifikovali osm parametrů pro predikci úmrtí (tabulka 2). Verze GRACE skóre derivovaná Grangerem (27) kalkuluje nemocniční mortalitu, zatímco varianta od Eagla (28) počítá pravděpodobnost úmrtí v průběhu šesti měsíců od přijetí. Použití tohoto protokolu u pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevací je

součástí doporučených postupů evropské, britské i americké kardiologické společnosti (29, 30, 31). Podle celkového skóre lze rozdělit pacienty na skupinu s nízkým, středním a vysokým rizikem. Procentuální pravděpodobnost úmrtí během sledovaného období se odečte z nomogramu podle celkového skóre (obrázek 1). Jednodušší alternativou je zadání všech parametrů do kalkulátoru na internetu, který spočítá celkové GRACE skóre i riziko úmrtí automaticky.

I přes to, že tento model byl původně určen pro rizikovou stratifikaci hospitalizovaných pacientů s AIM, je možné jej bezpečně použít i pro triáž pacientů s bolestmi na

hrudi na urgentním příjmu. Lyon a spoluautoři (32) ověřili použití GRACE skóre u 1 000 pacientů na urgentním příjmu a zjistili velmi dobrou korelaci modelu s výskytem kardiálních příhod během 30denního sledování.

V roce 2014 Fox a spoluautoři (33) publikovali vylepšenou a zjednodušenou verzi modelu – GRACE 2.0. Místo často nedostupných parametrů, jako je hladina kreatininu a třída srdečního selhání podle Killipa, je možné použít anamnézu chronického onemocnění ledvin a použití diuretik jako zástupných parametrů. Nové skóre hodnotí riziko mortality v období 1 až 3 let od akutní příhody a je přesnější než původní model.

Oproti TIMI skóre je výhodou modelu GRACE jeho větší komplexnost a větší efektivita pro predikci kardiálních příhod, široká univerzálnost a velké povědomí o tomto modelu – což se odrazilo i v použití v mnoha doporučených postupech. Limitací je náročný výpočet rizika při nedostupnosti online kalkulátoru. Ani tento model nemá dostatečnou přesnost pro rychlé vyloučení akutního koronární syndromu v prostředí urgentního příjmu (32).

## Akcelerované diagnostické protokoly (ADP – Accelerated Diagnostic Pathways)

Po roce 2010 se začaly objevovat novější rozhodovací algoritmy, které byly vyvinuty přímo pro pacienty na urgentním příjmu. Na rozdíl od předešlých dvou modelů používají stanovení novějších generací srdečních biomarkerů, což umožnilo zkrátit čas kontrolního stanovení srdečního troponinu z šesti na dvě hodiny. Primárním úkolem těchto modelů je identifikace pacientů v nízkém riziku kardiálních příhod, kteří mohou být rychle a bezpečně propuštěni z urgentního příjmu a dále došetřeni ambulantně. Tento přístup prokazatelně snižuje náklady, délku pobytu na urgentním příjmu a zabraňuje nepotřebnému testování pacientů (35, 36). Příkladem těchto rozhodovacích protokolů jsou modely ASPECT, ADAPT, EDACS a HEART.

## ASPECT (The Asia-Pacific Evaluation of Chest Pain Trial)

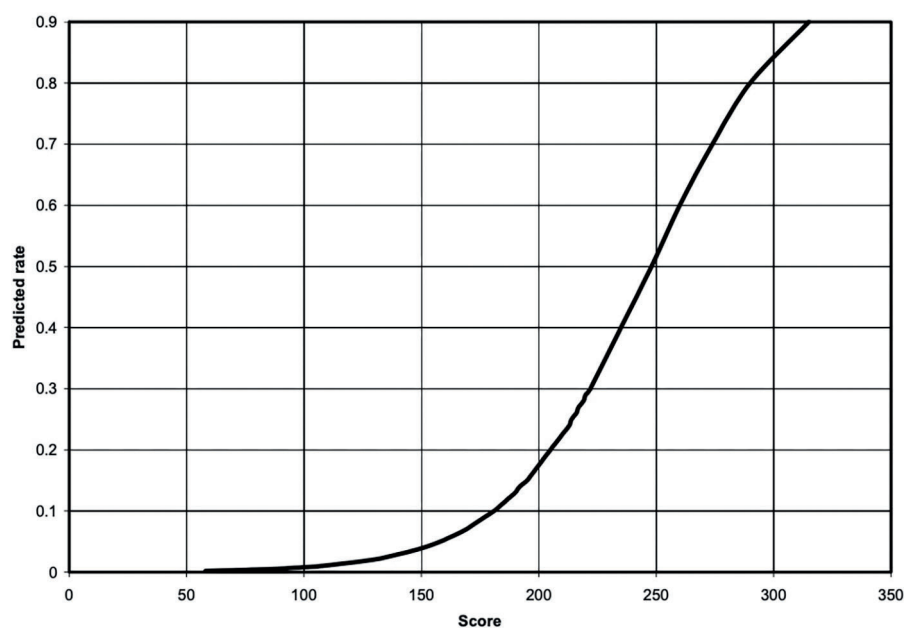
Do studie ASPECT bylo zařazeno 3 582 pacientů z asijsko-pacifického regionu (37).

Tab. 2. GRACE skóre – model pro hospitalizační mortalitu

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

TF – tepová frekvence, sTK – systolický krevní tlak

Obr. 1. Nomogram pro odhad hospitalizační mortality podle celkového GRACE skóre. Převzato z Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical School ([https://www.outcomes-umassmed.org/grace/files/GRACE\\_RiskModel\\_Coefficients.pdf](https://www.outcomes-umassmed.org/grace/files/GRACE_RiskModel_Coefficients.pdf))



**Tab. 3.** Porovnání akcelerovaných diagnostických protokolů pro rychlé vyloučení akutního infarktu myokardu na urgentním příjmu

Model	ASPECT	ADAPT	APACE
EKG	EKG bez ischemie	EKG bez ischemie	EKG bez ischemie
TIMI skóre	TIMI 0	TIMI 0	TIMI ≤ 1
Biomarkery	neg. TnT I + CK-MB + myoglobin 0 h/2 h (POCT)	neg. TnT I 0 h/2 h (laboratoř)	neg. Hs-TnT I 0 h/2 h (laboratoř)

Protokol hodnotí TIMI skóre, ischemické změny na EKG a hladinu kardiomarkerů v době přijetí a za 2 hodiny. Ve studii byly hodnoceny současně tři biomarkery: tropoin I, myoglobin a MB-frakce kreatin-kinázy (CK-MB). Tyto biomarkery byly testovány na POCT (point of care testing) analyzáto-rech přímo na urgentním příjmu, kde byl výsledek dostupný do 15 minut od odběru krevního vzorku.

Pouze pacienti bez ischemických změn na EKG, s normální hladinou všech biomarkerů a s TIMI skóre 0 byli hodnoceni jako pacienti v nízkém riziku a vhodní pro časné propuštění z urgentního příjmu. Protokol takto identifikoval 9,8 % pacientů v kategorii nízkého rizika s více jak 99% senzitivitou a negativní prediktivní hodnotou pro vyloučení AIM. Použití TIMI skóre v tomto modelu snížilo počet falešně negativních pacientů.

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

### ADAPT (The Accelerated Diagnostic Protocol for Chest Pain)

Stejní autoři, kteří provedli studii ASPECT, publikovali o rok později výsledky studie ADAPT (38). Studie měla obdobné schéma, ale hodnotila pouze jeden biomarker – troponin I stanovaný senzitivní metodou v centrální laboratoři. Nový protokol dokázal identifikovat více pacientů v nízkém riziku (20 %) se stejnou přesností než ASPECT, což dále zkrátilo dobu observace na urgentním příjmu u vybraných pacientů.

Při použití vysoce senzitivního troponinu I dokázal modifikovaný protokol APACE (Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation Study) identifikovat ještě více pacientů s nízkým rizikem (35–40 %) při velmi vysoké negativní prediktivní hodnotě (99–100 %) pro vyloučení AIM (39, 40). Porovnání akcelerovaných protokolů je v tabulce 3.

### EDACS (The Emergency Department Assessment of Chest Pain Score)

Na rozdíl od předešlých protokolů, které využívají TIMI skóre jako svou bazální součást, autoři tohoto protokolu vytvořili zcela nový rozhodovací model. Parametry hodnocené v tomto modelu ukazuje tabulka 4. Kombinace EDACS skóre < 16, absence nových ischemických změn na EKG a negativní troponin při přijetí a za 2 hodiny znamená nízké riziko kardiálních příhod během 30 dní. Tito pacienti mohou být časně propuštěni z urgentního příjmu a dále došetřeni ambulantně s odstupem. Naopak pacienti bez nízkého rizika by měli být vyšetřeni standardním přístupem (prodloužená observace na urgentním příjmu s odloženým stanovením troponinu, zátěžový test nebo anatomické zobrazení věnčitých tepen CT angiografií). EDACS protokol v pilotní studii identifikoval 40–50 % pacientů s nízkým rizikem s 99% senzitivitou pro 30denní

**Tab. 4.** Rozhodovací model EDACS. Nízké riziko mají pacienti s celkovým EDACS skóre < 16 při absenci ischemických změn na EKG a s normální hodnotou troponinu při přijetí a za 2 hodiny

Parametr	Body
<b>Věk</b>	
18–45	+ 2
46–50	+ 4
51–55	+ 6
56–60	+ 8
61–65	+ 10
66–70	+ 12
71–75	+ 14
76–80	+ 16
81–85	+ 18
> 85	+ 20
<b>Mužské pohlaví</b>	+ 6
<b>Známa koronární nemoc nebo ≥ 3 rizikové faktory ve věku 18–50 let</b>	+ 4
<b>Symptomy nebo známky</b>	
Pocení při bolesti	+ 3
Propagace bolesti do ruky	+ 5
Zhoršení bolesti při nádechu	- 4
Provokace bolesti palpací	- 6

výskyt kardiálních příhod, které je možné bezpečně propustit po 2 hodinách z urgentního příjmu (41, 42). Při porovnání s ADAPT protokolem, EDACS skóre v randomizované studii identifikovalo více pacientů v nízkém riziku, přičemž u žádného pacienta v kategorii nízkého rizika podle obou modelů se nevyskytla kardiální příhoda během 30denního sledování (43).

### NACPR (North American Chest Pain Rule)

Toto pravidlo bylo vytvořeno specificky pro severoamerickou populaci a hodnotí pět rizikových prediktorů (tabulka 5). Absence všech parametrů představuje nízké riziko kardiálních příhod (infarkt myokardu, revascularizace myokardu nebo smrt z jakýchkoliv příčin) během 30 dní. V retrospektivní

**Tab. 5.** North American Chest Pain Rule – kritéria nízkého rizika kardiálních příhod u pacientů s podezřením na akutní koronární syndrom na urgentním příjmu

North American Chest Pain Rule
Pacient s bolestmi na hrudi a podezřením na akutní koronární syndrom může být bezpečně propuštěn z urgentního příjmu bez dalšího testování, pokud nespĺňuje ani jednu z následujících podmínek:
1. Nové ischemické změny na EKG
2. Anamnéza koronární nemoci srdce
3. Bolest typická pro akutní koronární syndrom
4. Pozitivní vstupní troponin (> 99. percentil horního referenčního limitu)
A
5. Věk ≤ 40 let
NEBO
Ve věku 41–50 let pozitivní kontrolní troponin za 6 hodin od začátku bolesti

observační studii na 2 718 pacientech tento model identifikoval 18 % pacientů v nízkém riziku se 100% senzitivitou a 100% negativní prediktivní hodnotou pro vyloučení kardiálních příhod (44). Při porovnání s HEART skóre model NACPR identifikoval méně pacientů vhodných k časnému propuštění bez nutnosti dalšího testování s podobnou velmi vysokou senzitivitou (45).

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

#### The No Objective Testing Rule

Výše uvedené akcelerované rozhodovací protokoly jsou schopné s vysokou přesností identifikovat pacienty v nízkém riziku, které je možné rychle a bezpečně propustit z urgentního příjmu a dále došetřit ambulantně funkčním zátěžovým testem nebo anatomickým zobrazením. Většina těchto testů je ale provedena u pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností koronární nemoci, což vede k relativně vysokému výskytu falešně pozitivních nálezů. Autoři z Nového Zélandu a Austrálie (46) vytvořili nový rozhodovací protokol, který je schopný identifikovat pacienty ve

Tab. 6. HEART skóre

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

EKG – elektrokardiogram, RF – rizikové faktory: diabetes mellitus, kouření, arteriální hypertenze, dyslipidemie, rodinná anamnéza ischemické choroby srdeční nebo obezity

velmi nízkém riziku akutního koronárního syndromu (riziko <1 %) během 30 dní od manifestace, kteří tak nepotřebují další vyšetření. Kombinace hodnocených parametrů (věk < 50 let, < 3 rizikové faktory koronární nemoci, mužské pohlaví, absence anamnézy koronární nemoci nebo prodělaného infarktu myokardu a absence použití nitrátů v posledních dnech) je schopná ve skupině pacientů s nízkým rizikem kardiálních příhod, s normálním EKG a negativními hodnotami troponinů v režimu 0/2 hodiny spolehlivě identifikovat pacienty, kteří nepotřebují další objektivní test po propuštění z urgentního příjmu. V této studii na populaci 2 396 pacientů identifikovali 31 % pacientů ve velmi nízkém riziku kardiálních příhod s 98% senzitivitou a 99% negativní prediktivní hodnotou.

#### Vancouver Chest Pain Rule

V roce 2006 Christenson a spol. (47) vytvořili Vancouverské pravidlo pro identifikaci pacientů ve velmi nízkém riziku koronárních příhod. Ti museli splnit následující kritéria: a) věk < 40 let, neischemické vstupní EKG a absence typické stenokardie, b) ve věku nad 40 let normální EKG, nízkorizikový charakter bolesti a hladinu CK-MB < 4 ng/mL, pokud byla hladina CK-MB ≥ 3 ng/mL, tak nesměli mít za 2 hodiny od vstupního vyšetření abnormální EKG nebo vzestup CK-MB nebo troponinu. Podle těchto kritérií autoři identifikovali s 98,8% senzitivitou 32,5 % pacientů ve velmi nízkém riziku, z nichž jen dva měli kardiální příhodu během 30 dní (v obou případech nestabilní anginu pectoris).

Tab. 7. T-MACS rizikové skóre. Vzorec pro výpočet rizikového skóre. Výsledné skóre udává 30denní riziko akutního koronárního syndromu a kardiálních příhod (akutní infarkt myokardu, revaskularizace myokardu a smrt z jakýchkoliv příčin)

$$1 + e^{-(1,713E + 0,847A + 0,607R + 1,417V + 2,058S + 1,208H + 0,089T - 4,766)}$$

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

V roce 2014 byla publikována nová verze Vancouverského pravidla (48). Kritérii velmi nízkého rizika byly: neischemické EKG, normální hodnoty troponinu při přijetí a za 2 hodiny, absence předešlého infarktu myokardu nebo anginy pectoris (definovaná jako anamnéza užití nitroglycerinu) + palpační vyvolatelnost bolesti, nebo věk pod 50 let a nekardiální charakter bolesti (propagace do krku, čelisti nebo levé ruky). Při externí validaci nové pravidlo identifikovalo 13 % pacientů ve velmi nízkém riziku s 99% senzitivitou a negativní prediktivní hodnotou (49).

Prospektivní studie na 1 800 pacientech na urgentním příjmu, která porovnávala pět protokolů pro identifikaci pacientů v nízkém riziku kardiálních příhod, zjistila, že pravidla No Objective Testing Rule a Vancouver Chest Pain Rule měla 100% senzitivitu pro vyloučení AIM, ale tyto modely identifikovaly méně pacientů vhodných k bezpečnému propuštění proti jiným modelům jako EDACS, ADAPT a HEART (50).

### Nejnovější komplexní modely rizikové stratifikace

#### HEART skóre

HEART je akronym pro pět parametrů, které tento model hodnotí (History – anamnéza, EKG, Age – věk, Risk factors – rizikové faktory, Troponin). Holanští autoři vytvořili jednoduchý systém, při kterém se inspirovali známým Apgar skóre, a jednotlivé parametry vybrali na základě klinických zkušeností a současných literárních vědomostí.

Každému parametru lze přiřadit 0, 1 nebo 2 body podle závažnosti hodnocené abnormality (tabulka 6). Výslednou sumou je HEART skóre, kdy skóre 0–3 představuje nízké riziko, skóre 4–6 střední riziko a 7–9 vysoké riziko kardiálních příhod (51). Autoři navrhli i další směřování pacientů podle kategorie rizika: a) časné propuštění z urgentního příjmu pro nízkorizikové pacienty (riziko kardiálních příhod 2,5 %), b) přijetí na observační jednotku pro skupinu ve středním riziku, farmakologická léčba až do definitivního vyloučení akutního koronárního syndromu, sériové vyšetření troponinů, zátěžový test nebo CT koronarografie (riziko kardiálních příhod 20,5 %), c) časná agresivní léčba včetně invazivní koronarografie bez zátěžového testování pro vysoce rizikové pacienty (riziko příhod je 70 %).

Prvotní výsledky autoři ověřili v retrospektivní a prospektivní multicentrické studii (52, 53), kde v obou případech HEART skóre identifikovalo 35 % pacientů v nízkém riziku s 98% senzitivitou pro vyloučení AIM. Během šestitýdenního sledování prodělalo kardiální příhodu pouze 0,99 %, resp. 1,7 % pacientů v kategorii nízkého rizika.

I přes velmi vysokou senzitivitu a negativní prediktivní hodnotu HEART skóre, není 1,7% výskyt kardiálních příhod ve skupině nízkého rizika pro většinu lékařů v urgentní péči dostatečně nízké číslo. Mahler a spol. (54) použili zjednodušenou verzi HEART skóre (nízké riziko: 0–3 body, vysoké riziko: > 3 body) v kombinaci s opakovaným stanovením troponinu. Toto nové tzv. HEART Pathway skóre dosáhlo v této studii 100% senzitivitu a negativní prediktivní hodnotu a ve skupině nízkého rizika (HEART skóre 0–3 a současně normální hodnota troponinu v čase 0/3 hodiny) pouze 0,6% výskyt nežádoucích kardiálních příhod, což už představuje velmi efektivní test pro bezpečné propuštění pacientů z urgentního příjmu bez nutnosti dalšího zátěžového testování či anatomického zobrazení. V randomizované kontrolované studii při použití HEART Pathway pravidla stoupl počet časné propuštěných o 21 %, zkrátila se doba pobytu na urgentním příjmu o 12 hodin a klesl počet zátěžových testů proti standardní péči, přičemž žádný pacient s nízkým rizikem

neměl v průběhu 30 dní žádnou kardiální příhodu (55).

### Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes (T-MACS)

V roce 2014 autoři z manchesterské univerzity představili rozhodovací pravidlo pro rychlou a efektivní rizikovou stratifikaci pacientů s bolestmi na hrudi na urgentním příjmu – MACS skóre. Původní verze počítá s šesti klinickými parametry (zvracení, pocení, hypotenze, progredující angina, propagace bolesti do pravé ruky nebo ramena, ischemické změny na EKG) a dvěma biomarkery (vysoce senzitivní troponin T a kardiální izoforma proteinu vázícího mastné kyseliny h-FABP). Na základě výsledného skóre je možné vyčlenit pacienty: a) s velmi nízkým rizikem, které je možné bezpečně propustit, b) ve vysokém riziku AIM a kardiálních příhod, které je vhodné přijmout a c) s nízkým a středním rizikem, které je potřeba podrobit dalšímu vyšetřování. Tento model s více než 99% senzitivitou a negativní prediktivní hodnotou dokázal snížit počet přijetí do nemocnice o jednu čtvrtinu pouze na základě jednoho odběru krve (tedy bez nutnosti opakovaného stanovení) (56). I přesto, že hladina h-FABP byla nezávislým prediktorem výskytu kardiálních příhod, problémem je omezená možnost stanovení a dostupnost vyšetření. Proto stejní autoři v roce 2016 vytvořili a ověřili zjednodušený algoritmus pouze s použitím jednoho biomarkery – troponinu T, tzv. T-MACS (Troponin-Only MACS). V porovnání s původním modelem měl T-MACS protokol stejně vysokou senzitivitu a negativní prediktivní hodnotu a dokázal bezpečně vyloučit akutní koronární syndrom až u 40 % pacientů ve studijní kohortě (rozhodovací mez hs-TnT <10 ng/L) (57).

V přímém porovnání čtyř rozhodovacích pravidel (T-MACS, EDACS, HEART a TIMI) pro rychlé vyloučení akutního koronárního syndromu v prospektivní studii na 999 pacientech dosáhl nejlepší výsledky protokol T-MACS (99,2% senzitivita, 99,8% negativní prediktivní hodnota, AUC 0,96), ostatní protokoly byly méně přesné (58).

Nedávno se objevila upravená verze tohoto protokolu, která si dala za cíl vy-

loučit akutní koronární syndrom pouze na základě EKG a anamnézy bez nutnosti stanovení troponinu – tzv. HE-MACS (History and Electrocardiogram-only MACS) (59). Senzitivita a negativní prediktivní hodnota jsou opět velmi vysoké (kolem 99 %), limitací je menší počet pacientů, kterým lze takto bezpečně vyloučit AIM v porovnání s T-MACS protokolem s využitím troponinu T. Tento model by ale bylo možné využít pro rychlé třídění pacientů nelékařským personálem při prvním kontaktu na urgentním příjmu. Zjednodušené verze modelu T-MACS a HE-MACS si zachovávají velmi vysokou diagnostickou přesnost pro časné vyloučení AIM, která se od původního modelu MACS s použitím dvou biomarkerů výrazně neliší (60).

### Závěr

Použití rozhodovacích protokolů pro péči o pacienty s bolestmi na hrudi na urgentním příjmu je efektivní a velmi bezpečné. Tyto modely byly ověřeny ve velkých studiích, kde dosáhly vysoké senzitivity a negativní prediktivní hodnoty. Jednotlivé algoritmy se liší ve svém zaměření, potřebných hodnocených parametrech i sledovaných primárních ukazatelích. Nejstarší a široce rozšířené protokoly GRACE a TIMI byly původně určeny pro pacienty s potvrzeným AIM, ale později byly validovány i pro použití v neselektované populaci pacientů s bolestmi na hrudi na urgentním příjmu. EDACS, ADAPT, ASPECT a NACPR jsou protokoly pro rychlou identifikaci pacientů s nízkým rizikem kardiálních příhod, které je možné dále došetřit ambulantně. The No Objective Testing rule a Vancouverské pravidlo navíc mohou spolehlivě identifikovat pacienty s velmi nízkým rizikem, které již není potřeba testovat po propuštění z urgentního příjmu. HEART a T-MACS představují nekomplexnější stratifikační a rozhodovací pravidla s nejvyšší diagnostickou přesností. Žádný model ale není stoprocentní a vždy je potřeba individuálně posoudit každého pacienta k definitivnímu rozhodnutí. Jejich širší využití v běžné klinické praxi ale dokazatelně zkracuje dobu pobytu na urgentním příjmu, snižuje počet neopodstatněných hospitalizací, a tím vede k ekonomické úspoře a lepšímu využití lidských zdrojů.

## LITERATURA

1. Goodacre S, Cross E, Arnold J, Angelini K, Capewell S, Nicholl J. The health care burden of acute chest pain. *Heart (British Cardiac Society)*. 2005;91(2):229-30.
2. Rui P, Kang K. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2017 emergency department summary tables [Internet]. [cited 2021 Nov 21]. Available from: [https://www.cdc.gov/nchs/data/nhamcs/web\\_tables/2017\\_ed\\_web\\_tables\\_508.pdf/](https://www.cdc.gov/nchs/data/nhamcs/web_tables/2017_ed_web_tables_508.pdf/).
3. Hsia RY, Hale Z, Tabas JA. A National Study of the Prevalence of Life-Threatening Diagnoses in Patients With Chest Pain. *JAMA Internal Medicine* [Internet]. 2016;176(7):1029-32. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.2498>.
4. Glombiewski JA, Rief W, Bösner S, Keller H, Martin A, Donner-Banzhoff N. The Course of Nonspecific Chest Pain in Primary Care: Symptom Persistence and Health Care Usage. *Archives of Internal Medicine* [Internet]. 2010;170(3):251-5. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.474>.
5. Moy E, Barrett M, Coffey R, Hines AL, Newman-Toker DE. Missed diagnoses of acute myocardial infarction in the emergency department: variation by patient and facility characteristics. *Diagnosis (Berlin, Germany)*. 2015;2(1):29-40.
6. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *The New England journal of medicine*. 2000;342(16):1163-70.
7. Body R, Carley S, Wibberley C, McDowell G, Ferguson J, Mackway-Jones K. The value of symptoms and signs in the emergent diagnosis of acute coronary syndromes. *Resuscitation*. 2010;81(3):281-6.
8. Menown IBA, Mackenzie G, Adgey AAJ. Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *European Heart Journal* [Internet]. 2000;21(4):275-83. Available from: <https://doi.org/10.1053/ehj.1999.1748>.
9. Welch RD, Zalenski RJ, Frederick PD, et al. Prognostic value of a normal or nonspecific initial electrocardiogram in acute myocardial infarction. *JAMA*. 286(16):1977-84.
10. Herring N, Paterson DJ. ECG diagnosis of acute ischaemia and infarction: past, present and future. *QJM: An International Journal of Medicine* [Internet]. 2006;99(4):219-30. Available from: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl025>.
11. Goodacre S, Thokala P, Carroll C, et al. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome. *Health Technol Assess [Internet]*. 2013;17(1):177. Available from: <http://journal.library.nihr.ac.uk/hta/hta17010>.
12. Schlett CL, Banerji D, Siegel E, et al. Prognostic value of CT angiography for major adverse cardiac events in patients with acute chest pain from the emergency department: 2-year outcomes of the ROMICAT trial. *JACC Cardiovascular imaging*. 2011;4(5):481-91.
13. Body R. Acute coronary syndromes diagnosis, version 2.0: Tomorrow's approach to diagnosing acute coronary syndromes? *Turkish journal of emergency medicine*. 2018;18(3):94-9.
14. Scirica BM. Acute coronary syndrome: emerging tools for diagnosis and risk assessment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(14):1403-15.
15. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-42.
16. 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* [Internet]. 1999 [cited 2021 Nov 22];100(15):1593-601. Available from: <https://www.aha-journals.org/doi/10.1161/01.CIR.100.15.1593>.
17. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin with Unfractionated Heparin for Unstable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1997;337(7):447-52. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199708143370702>.
18. Pollack CV, Sites FD, Shofer FS, Sease KL, Hollander JE. Application of the TIMI risk score for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome to an unselected emergency department chest pain population. *Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2006;13(1):13-8.
19. Hess EP, Agarwal D, Chandra S, et al. Diagnostic accuracy of the TIMI risk score in patients with chest pain in the emergency department: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2010;182(10):1039-44.
20. Jaffery Z, Hudson MP, Jacobsen G, Nowak R, McCord J. Modified thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk score to risk stratify patients in the emergency department with possible acute coronary syndrome. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2007;24(2):137-44.
21. Chase M, Robey JL, Zogby KE, Sease KL, Shofer FS, Hollander JE. Prospective validation of the Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score in the emergency department chest pain population. *Annals of emergency medicine*. 2006;48(3):252-9.
22. Chew PG, Frost F, Mullen L, et al. A direct comparison of decision rules for early discharge of suspected acute coronary syndromes in the era of high sensitivity troponin. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2019;8(5):421-31.
23. Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, et al. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *International journal of cardiology*. 2017;227:656-61.
24. Body R, Morris N, Reynard C, Collinson PO. Comparison of four decision aids for the early diagnosis of acute coronary syndromes in the emergency department. *Emergency medicine journal: EMJ*. 2020;37(1):8-13.
25. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;333(7578):1091.
26. Fox KAA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009-GRACE. *Heart*. 2010;96(14):1095-101.
27. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Archives of internal medicine*. 2003;163(19):2345-53.
28. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291(22):2727-33.
29. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289-367.
30. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, 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.
31. Acute coronary syndromes NICE guideline [Internet]. 2020. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng185](http://www.nice.org.uk/guidance/ng185).
32. Lyon R, Morris AC, Caesar D, Gray S, Gray A. Chest pain presenting to the Emergency Department—to stratify risk with GRACE or TIMI? *Resuscitation*. 2007;74(1):90-3.
33. Fox KAA, Fitzgerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ open*. 2014;4(2):e004425.
34. Ramsay G, Podogrodzka M, McClure C, Fox KAA. Risk prediction in patients presenting with suspected cardiac pain: the GRACE and TIMI risk scores versus clinical evaluation. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2007 Jan;100(1):11-8.
35. Alley W, Mahler SA. Clinical decision aids for chest pain in the emergency department: identifying low-risk patients. *Open access emergency medicine: OAEM*. 2015;7:85-92.
36. Huis In 't Veld MA, Cullen L, Mahler SA, Backus BE, Dezman ZDW, Mattu A. The Fast and the Furious: Low-Risk Chest Pain and the Rapid Rule-Out Protocol. *The western journal of emergency medicine*. 2017;18(3):474-8.
37. Than M, Cullen L, Reid CM, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9771):1077-84.
38. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(23):2091-8.
39. Meller B, Cullen L, Parsonage WA, et al. Accelerated diagnostic protocol using high-sensitivity cardiac troponin T in acute chest pain patients. *International journal of cardiology*. 2015;184:208-15.
40. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(14):1242-9.
41. Than M, Flaws D, Sanders S, Doust J, et al. Development and validation of the Emergency Department Assessment of Chest pain Score and 2 h accelerated diagnostic protocol. *Emergency medicine Australasia: EMA*. 2014;26(1):34-44.
42. Flaws D, Than M, Scheuermeyer FX, et al. External validation of the emergency department assessment of chest pain score accelerated diagnostic pathway (EDACS-ADP). *Emergency medicine journal: EMJ*. 2016;33(9):618-25.
43. Than MP, Pickering JW, Aldous SJ, et al. Effectiveness of EDACS Versus ADAPT Accelerated Diagnostic Pathways for Chest Pain: A Pragmatic Randomized Controlled Trial Embedded Within Practice. *Annals of emergency medicine*. 2016;68(1):93-102.e1.
44. Hess EP, Brison RJ, Perry JJ, et al. Development of a Clinical Prediction Rule for 30-Day Cardiac Events in Emergency Department Patients With Chest Pain and Possible Acute Coronary Syndrome. *Annals of Emergency Medicine*. 2012;59(2):115-125.e1.
45. Mahler SA, Miller CD, Hollander JE, et al. Identifying patients for early discharge: performance of decision rules among patients with acute chest pain. *International journal of cardiology*. 2013;168(2):795-802.
46. Greenslade JH, Parsonage W, Than M, et al. A Clinical Decision Rule to Identify Emergency Department Patients at Low Risk for Acute Coronary Syndrome Who Do Not Need Objective Coronary Artery Disease Testing: The No Objective Testing Rule. *Annals of emergency medicine*. 2016;67(4):478-489.e2.
47. Christenson J, Innes G, McKnight D, et al. A Clinical Prediction Rule for Early Discharge of Patients With Chest Pain. *Annals of Emergency Medicine*. 2006;47(1):1-10.
48. Scheuermeyer FX, Wong H, Yu E, et al. Development and validation of a prediction rule for early discharge of low-risk emergency department patients with potential ischemic chest pain. *CJEM*. 2014;16(2):106-19.
49. Cullen L, Greenslade JH, Than M, et al. The new Vancouver Chest Pain Rule using troponin as the only biomarker: an external validation study. *The American journal of emergency medicine*. 2014;32(2):129-34.
50. Greenslade JH, Carlton EW, van Hise C, et al. Diagnostic Accuracy of a New High-Sensitivity Troponin I Assay and Five Accelerated Diagnostic Pathways for Ruling Out Acute Myo-

cardial Infarction and Acute Coronary Syndrome. *Annals of emergency medicine*. 2018;71(4):439-451.e3.

51. Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2008;16(6):191-6.

52. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, et al. Chest pain in the emergency room: a multicenter validation of the HEART Score. *Critical pathways in cardiology*. 2010;9(3):164-9.

53. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *International journal of cardiology*. 2013;168(3):2153-8.

54. Mahler SA, Hiestand BC, Goff DC, Hoekstra JW, Miller CD. Can the HEART score safely reduce stress testing and cardi-

ac imaging in patients at low risk for major adverse cardiac events? *Critical pathways in cardiology*. 2011;10(3):128-33.

55. Mahler SA, Riley RF, Hiestand BC, et al. The HEART Pathway randomized trial: identifying emergency department patients with acute chest pain for early discharge. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2015;8(2):195-203.

56. Body R, Carley S, McDowell G, et al. The Manchester Acute Coronary Syndromes (MACS) decision rule for suspected cardiac chest pain: derivation and external validation. *Heart (British Cardiac Society)*. 2014;100(18):1462-8.

57. 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. *Emergency medicine journal: EMJ*. 2017;34(6):349-56.

58. Body R, Morris N, Reynard C, Collinson PO. Comparison of four decision aids for the early diagnosis of acute coronary syndromes in the emergency department. *Emergency medicine journal: EMJ*. 2020;37(1):8-13.

59. Alghamdi A, Howard L, Reynard C, et al. Enhanced triage for patients with suspected cardiac chest pain: the History and Electrocardiogram-only Manchester Acute Coronary Syndromes decision aid. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine*. 2019;26(5):356-61.

60. Ramezani F, Ahmadi S, Faridaalee G, Baratloo A, Yousefifard M. Value of Manchester Acute Coronary Syndromes Decision Rule in the Detection of Acute Coronary Syndrome; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Emergency (Tehran, Iran)*. 2018;6(1):e61.