

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Renata Juknevičienė

Ūminių vainikinių arterijų sindromų,
kai ST segmentas nepakilęs, diagnostika
Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje,
naudojant miokardo pažeidimo ir
streso žymenis

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina (M 001)

VILNIUS 2022

Disertacija rengta 2016–2021 metais Vilniaus universitete.

Mokslinis vadovas – prof. dr. Pranas Šerpytis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Mokslinis konsultantas – prof. habil. dr. Aleksandras Laucevičius (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

VILNIUS UNIVERSITY

Renata Juknevičienė

Diagnosis of Non-ST-Segment Elevation
Acute Coronary Syndromes by
Testing Myocardial Injury and Stress
Biomarkers in the Emergency
Department

DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and Health Sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2022

The dissertation was prepared between 2016 and 2021 at Vilnius University.

Academic supervisor – prof. dr. Pranas Šerpytis (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

Academic consultant – prof. habil. dr. Aleksandras Laucevičius (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

SANTRUMPOS

AKS	Arterinis kraujo spaudimas
AVAJO	Aortos ir vainikinių arterijų jungčių suformavimo operacija
AŠKL	Aterosklerozinė širdies kraujagyslių liga
BNP	B tipo natriurezinis peptidas
CD	Cukrinis diabetas
CRB	Didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas
DHPKB	Dešinėsios Hiso pluošto kojytės blokada
EKG	Elektrokardiografija
KHPKB	Kairiosios Hiso pluošto kojytės blokada
KMI	Kūno masės indeksas
KTA	Kompiuterinės tomografijos angiografija
LOPL	Lėtinė obstrukcinė plaučių liga
MACE	Didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai įvykiai
MI	Miokardo infarktas
PAH	Pirminė arterinė hipertenzija
PATE	Plaučių arterijos trombinė embolija
PKI	Perkutaninė vainikinių arterijų intervencija
PSPS	Priėmimo-skubios pagalbos skyrius
ROC	Sprendimus priimančiojo ypatybių kreivė (angl. <i>receiver operating characteristics</i>)
SN	Standartinis nuokrypis
ST segmentas	EKG segmentas nuo QRS komplekso pabaigos iki T dantelio pradžios
STP	ST segmento pakilimas elektrokardiogramoje
ŠSD	Širdies susitraukimų dažnis
ŠN	Širdies nepakankamumas
šTn	Širdies troponinas
šTnI	Širdies troponinas I
ŪMI	Ūminis miokardo infarktas
ŪVAS	Ūminiai vainikinių arterijų sindromai
VA KTA	Vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografija
VUL SK	Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos

TURINYS

1. ĮVADAS.....	8
1.1. Tiriamoji problema ir darbo aktualumas	8
1.2. Tyrimo tikslas	10
1.3. Tyrimo uždaviniai.....	11
1.4. Tyrimo naujumas	11
1.5. Praktinė reikšmė	12
1.6. Ginamieji teiginiai	12
2. LITERATŪROS AŽVALGA.....	13
2.1. Krūtinės skausmas Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje.....	13
2.2. Ūminių vainikinių arterijų sindromų apibrėžimas.....	17
2.3. Ūminių vainikinių arterijų sindromų klinikiniai požymiai.....	18
2.4. Rizikos vertinimo skalės.....	20
2.5. Ūminių vainikinių arterijų sindromų diagnostiniai tyrimai.....	27
2.6. Kopeptinas.....	39
2.7. Krūtinės skausmo poskyrio reikšmė.....	44
2.8. Literatūros apibendrinimas	45
3. METODIKA	46
3.1. Įtraukimo į tyrimą protokolas	46
3.2. Tyrimo eiga ir modelis.....	47
3.3. Pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijai	47
3.4. Pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijai.....	48
3.5. Pacientų ištyrimas Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje	48
3.6. Stebėsenos protokolas	48
3.7. Rizikos vertinimas	50
3.8. Duomenų rinkimas	50
3.8.1. Laboratoriniai tyrimai	51
3.8.2. Instrumentiniai tyrimai.....	51
3.8.3. Galutinės klinikinės diagnozės pagrindimas	54
3.9. Statistinė analizė	54
3.10. Imties dydžio skaičiavimas.....	54
4. REZULTATAI.....	58
4.1. Tyrime dalyvavusių pacientų pagrindinės charakteristikos.....	58
4.1.1. Tyrime dalyvavusiųjų bendrosios charakteristikos	58
4.1.2. Nusiskundimai.....	59
4.1.3. Anamnezė	59
4.1.4. Objektyvaus ištyrimo duomenys	62

4.1.5.	Rizikos veiksniai	62
4.1.6.	GRACE rizikos vertinimo skalė.....	63
4.1.7.	HEART rizikos vertinimo skalė	63
4.1.8.	Laboratoriniai kraujo tyrimai	64
4.1.9.	Instrumentiniai tyrimai.....	68
4.1.10.	Tiriamųjų laikas, praleistas Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje, galutinės diagnozės ir tiriamųjų išeitis	69
4.1.11.	Tiriamųjų lyginamoji analizė pagal lytį	72
4.2.	Prognostinių rizikos vertinimo skalių palyginimas	75
4.2.1.	GRACE rizikos skalės efektyvumo vertinimas.....	77
4.2.2.	HEART rizikos skalės efektyvumo vertinimas	78
4.3.	Kopeptino efektyvumo vertinimas	80
4.3.1.	Ūminio miokardo infarkto, kai ST segmentas nepakilęs, prognostinių rodiklių palyginimas	86
4.3.2.	Kopeptino koncentracijos ir troponino I koncentracijos informatyvumo diagnozuojant ūminį miokardo infarktą, kai ST segmentas nepakilęs, palyginimas	87
4.3.3.	Kopeptino koncentracijos vaidmuo vertinant prognozę ir galutines išeitis.....	90
4.4.	Vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografijos rezultatai tiriamųjų grupėje.....	91
4.5.	Ūminio miokardo infarkto, kai ST segmentas nepakilęs, diagnostinis modelis	91
5.	REZULTATŲ APTARIMAS	101
5.1.	Rizikos vertinimo skalės pacientams, besiskundžiantiems krūtinės skausmu, Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje.....	101
5.2.	Kopeptino panaudojimo galimybės ūminių vainikinių arterijų sindromų, kai ST segmentas nepakilęs, diagnostikoje	103
5.3.	Vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografijos panaudojimo galimybės Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje ...	105
5.4.	Diagnostinio modelio praktinio pritaikymo galimybės	106
5.5.	Darbo apribojimai.....	106
6.	IŠVADOS.....	107
7.	PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	108
8.	LITERATŪROS SĄRAŠAS	109
9.	PRIEDAI.....	130
10.	PADĖKA.....	138

1. ĮVADAS

1.1. Tiriamoji problema ir darbo aktualumas

Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, širdies ir kraujagyslių ligos yra pirmaujančios mirties priežastys pasaulyje, jos kiekvienais metais nusineša iki 17,9 milijono žmonių gyvybių [1]. Higienos instituto Sveikatos informacijos centro 2020 metų duomenimis, nuo kraujotakos sistemos ligų Lietuvoje mirė 52,7 proc. visų mirusiųjų (9,8 proc. daugiau negu 2019 metais) [2].

Krūtinės skausmas yra vienas dažniausių netrauminės kilmės skundų Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje. Taip pat tai yra vienas dažniausių skundų (16 proc.), dėl kurio yra kviečiama greitoji medicinos pagalba [3]. Dažniausiai Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje šiems pacientams diagnozuojamos ne ūminės širdies ir kraujagyslių ligos, bet skeleto raumenų ligos, virškinimo trakto, plaučių ar psichiatrinės ligos. Kitai daliai šių pacientų galiausiai diagnozuojamos kitos gyvybei grėsmingos ligos, tokios kaip aortos sienelės atsiluoksniajimas arba plaučių arterijos trombinė embolija (PATE). Apie 10 proc. šių pacientų galiausiai diagnozuojamas ūminis miokardo infarktas (ŪMI) [4]. Nors krūtinės skausmas yra pagrindinis ūminio vainikinių arterijų sindromo simptomas (ŪVAS), kuris apibrėžiamas kaip ūminis maudžiančio, spaudžiančio pobūdžio skausmas, tačiau reikia nepamiršti ir kitų galimų ŪVAS simptomų: oro trūkumo, skausmo epigastriume, skausmo plitimo į kairiąją ranką.

Ūminių vainikinių arterijų sindromų apibrėžimas remiantis elektrokardiogramos (EKG) įvertinimu apima [5]:

- ***ŪVAS, kai ST segmentas pakilęs.*** Pacientai skundžiasi krūtinės skausmu, o EKG matomas ST segmento pakilimas. Šie požymiai paprastai rodo visišką vainikinės arterijos užsikimšimą ir yra gydomi skubia perkutanine vainikinių arterijų intervencija.
- ***ŪVAS, kai ST segmentas nepakilęs.*** Pacientams užrašius EKG, nėra ST segmento pakilimo, galima ST segmento depresija, T bangos inversija ar pokyčių elektrokardiogramoje nebuvimas.

Biožymenys visiškai pakeitė ūminių vainikinių arterijų sindromų diagnostiką. Praeityje naudoti mioglobino, kreatinkinazės ir kreatinkinazės-MB tyrimai, tačiau šie žymenys aptinkami jau pavėluotai, kai miokardo ląstelės apėmusi nekrozė. Taip pat jiems trūko specifiškumo, todėl šiuo metu auksinis standartas ŪVAS diagnostikoje yra širdies troponino (šTn) koncentracijos tyrimas [6]. Naujausios Europos kardiologų draugijos rekomendacijos pacientams, besi-

skundžiantiems krūtinės skausmu ir kai įtariamas ŪVAS, rekomenduoja atlikti didelio jautrumo širdies troponino tyrimą ir, jei reikia, jį kartoti dinamikoje. Tačiau nors didelio jautrumo širdies troponino tyrimas pagreitino ŪVAS diagnostiką, sumažėjo jo specifiškumas. Kai kurios kitos ligos ir būklės, tarp jų plaučių arterijos trombinė embolija, ūminis širdies nepakankamumas, sunkus sepsis, inkstų funkcijos nepakankamumas ar sunki bendra paciento būklė gali lemti didelio jautrumo širdies troponino padidėjimą virš normos ribos [7].

Visame pasaulyje daugėja Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus (PSPS) pacientų [8, 9]. Ne išimtis ir Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos, kur 2020 metų pirmą pusmetį PSPS atliko 55 434 paslaugas, o per tą patį 2021 metų pusmetį – net 89 120. Todėl, norint neapkrauti Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus darbo, ieškoma naujų, greitų ir svarbiausia, saugių ūminio vainikinių arterijų sindromo atmetimo algoritmų. Šiuo metu pacientų, atvykusių dėl krūtinės skausmo ir įtariamo ŪVAS, diagnostika Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje yra komplikauta ir užima nemažai laiko dėl pakartotinių širdies troponino tyrimų, taip pat užimamos stebėjimo lovos, nes pacientų, besiskundžiančių krūtinės skausmu, gyvybines funkcijas iki ŪVAS diagnozės paneigimo reikia stebėti monitoriuje. Kita vertus, labai svarbu Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje greitai diagnozuoti ūminį miokardą infarktą. Iš paciento perspektyvos, ilgas laukimo laikas, praleistas Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje, asocijuojasi su stresu, galimu užsikrėtimu lašeliniu būdu plintančiomis infekcijomis nuo kitų pacientų ir lankytojų ir nepasitenkinimu Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus darbu. Tyrimas, nagrinėjęs beveik 14 milijonų pacientų vizitų Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje, nustatė, kad ilgas laukimo laikas yra ankstyvos (per 7 dienas po apžiūros PSPS) mirties ir hospitalizacijos rizikos veiksnys [10]. Kitas tyrimas parodė, jog dienomis, kai Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus užimtumas yra didelis, ne tik pailgėja pacientų laukimo PSPS laikas, bet ir padidėja mirties rizika stacionariu laikotarpiu ir būna ilgesnis hospitalizacijos laikotarpis [11]. Todėl tiek pacientams, tiek gydytojams greitai ir saugiai atmesti ŪVAS yra naudinga.

Vienas žymenų, kuris gali būti naudojamas kartu su didelio jautrumo širdies troponino tyrimu, yra streso žymuo kopeptinas. Jis pirmą kartą paminėtas 1972 m. Tai yra 39-ių aminorūgščių peptidas, vazopresino surogatas, atsirandantis iš prehormono (pre-pro-vazopresino) ir išskiriamas bei aptinkamas kraujyje jau po 10 minučių nuo fiziologinio streso [12]. Pacientai, kuriems kraujo kopeptino koncentracija padidėjusi, yra didesnės rizikos grupėje ir jiems gali reikėti intensyvesnio stebėjimo bei išsamesnių tyrimų [13]. O jei-

gu kopeptino koncentracija padidėjusi ir diagnozuojamas ūminis miokardo infarktas, tai šis biožymuo prognozuoja blogesnes šių pacientų išeitis ir mirtį [14]. Svarbu ir tai, jog troponinų, natriurezinių peptidų ir kopeptinų patofiziologija atspindi skirtingas širdies ir kraujagyslių sistemos homeostazės grandis. Todėl biožymenų derinys gali būti naudingesnis nei vienas biožymuo [15].

Vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografija (VA KTA) – brangus, tačiau neinvazinis širdies kraujagyslių tyrimo metodas. Šio metodo didelė neigiama prognostinė vertė yra priežastis, kodėl šis tyrimas yra ypač naudingas Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje. Be to, jis papildomai suteikia informacijos apie vainikinių arterijų anatomiją, aterosklerozinę širdies ligą ir yra svarbus nustatant ne kardiologinę patologiją [16]. Literatūroje nurodoma, jog tai ypač tinkamas būdas mažos ir vidutinės rizikos pacientų, išrašomų iš Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus, rizikai įvertinti [17]. Kitas svarbus dalykas – VA KTA tyrimo rezultatai gali būti naudojami ir pirminėje prevencijoje, nors dar nėra daug tyrimų ir konkrečių rekomendacijų. Manoma, kad šis tyrimas leistų kardiologui parinkti optimalų medikamentinį gydymą ar rizikos veiksnių korekciją [18]. Literatūros duomenimis, VA KTA tyrime nenustačius aterosklerozinių pakitimų, simptominių pacientų širdies ir kraujagyslių ligų rizika yra ypač maža, prilygsta bazinei sveikos populiacijos rizikai [19].

Į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių atvykus pacientui, kuris skundžiasi krūtinės skausmu, yra atliekami išsamūs tyrimai, vertinama paciento rizika. Nepaisant ilgai trunkančio ištyrimo PSPS, krūtinės skausmo priežastis dažnai lieka neaiški. Todėl nemaža dalis pacientų yra hospitalizuojami įtariant ŪVAS, tačiau, atlikus išsamesnius tyrimus, ūminio miokardo infarkto, kai ST segmentas nepakilęs, diagnozė nepasitvirtina. Kita vertus, nors lovų trūkumas ligoninėje yra labai opi problema, išleisti pacientą ambulatoriniam gydymui saugiai ne visada įmanoma, ypač kai krūtinės skausmo priežastis Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje atlikus tyrimus nepaaiškėja. Didelės rizikos pacientai, nepaisant atliktų tyrimų rezultatų, taip pat yra hospitalizuojami. Ambulatorinis šių pacientų ištyrimas yra komplikuotas, nes tiek šeimos gydytojo, tiek gydytojo kardiologo konsultacijos pacientui gali tekti ilgai laukti, o klinikinės pasekmės gali būti skaudžios.

1.2. Tyrimo tikslas

Ūminių vainikinių arterijų sindromų, kai ST segmentas nepakilęs, diagnozės patvirtinimo ir saugaus paneigimo algoritmo sukūrimas, įvertinus širdies

ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnius, naudojant didelio jautrumo širdies troponiną, streso žymenį kopeptiną bei vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografijos rezultatus.

1.3. Tyrimo uždaviniai

1. Palyginti ūminių vainikinių arterijų sindromų rizikos vertinimo skales (*GRACE*, *HEART*) praktiniame Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus darbe pacientams, kurie skundėsi skausmu krūtinėje.
2. Įvertinti kopeptino koncentracijos skirtumus tarp pacientų, kuriems pasitvirtino ir nepasitvirtino ūminis vainikinių arterijų sindromas, kai ST segmentas nepakilęs, kopeptino diagnostines ir prognostines galimybes.
3. Įvertinti vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografijos pritaikymo galimybes pacientams, kuriems, ištyrus juos Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje, lieka neaiški krūtinės skausmo priežastis.
4. Sukurti diagnostinį įrankį, tinkamą pacientams, kuriems įtariamas ūminis vainikinių arterijų sindromas, kai ST segmentas nepakilęs, Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje tirti.

1.4. Tyrimo naujumas

Pirmą kartą Lietuvoje ištyrėme pacientų, kuriems įtariamas ŪVAS, kai ST segmentas nepakilęs, diagnostinius veiksmus Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje. Atlikome detalų pacientų anamnezės, paskirtų laboratorinių tyrimų ir instrumentinių tyrimų vertinimą, nagrinėjome laiko intervalus ir galutines pacientų išeitis, juos stebėdami iki 6 mėnesių po pirmo vizito.

Šis tyrimas taip pat pirmą kartą Lietuvos populiacijoje panaudojo kopeptino koncentracijos tyrimą ūminio vainikinių arterijų sindromo, kai ST segmentas nepakilęs, diagnostikai.

Kartu su kopeptinu taip pat vertinome VA KTA rezultatus. Mūsų žiniomis, tyrimų pasaulyje, kur kartu būtų analizuoti ir kopeptinas, ir VA KTA, saugiam ŪVAS, kai STP, atmetimui nėra.

Sukūrėme naują matematinį diagnostinį modelį, kuris remiasi ne subjektyviais įverčiais, o konkrečiomis dviejų biožymenų koncentracijų reikšmėmis ir patvirtintais rizikos veiksniais ir kuris galėtų būti naudojamas Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje pacientams, kuriems įtariamas ŪVAS, kai ST segmentas nepakilęs.

1.5. Praktinė reikšmė

Tikslesnė pacientų atranka leistų sumažinti hospitalizacijų dažnį, taip pat invazinės vainikinių arterijų angiografijos procedūrų skaičių, šią procedūrą rezervuojant tiems atvejams, kai yra didelė gydomosios intervencijos poreikio tikimybė. Šis tyrimas taip pat parodo detalesnio šių pacientų ištyrimo, kuris galėtų būti atliekamass krūtinės skausmo padalinyje arba kabinete ambulatorinėje grandyje pacientams, kuriems krūtinės skausmo priežastis liko neaiški, reikalingumą. Taip pat šio tyrimo duomenimis, kopeptino ir didelio jautrumo širdies troponino vertėmis bei rizikos veiksniais besiremiantis diagnostinis modelis yra adekvatus saugumo ir tikslumo požiūriu, todėl tolesnio ištyrimo taktiką galima rinktis atsižvelgiant į vietinius išteklius ir galimybes.

1.6. Ginamieji teiginiai

1. HEART rizikos skalė tinkamesnė pacientų, kuriems įtariamai ūminiai vainikinių arterijų sindromai, kai ST segmentas nepakilęs, rizikos vertinimui Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje.
2. Kopeptino koncentracijos tyrimas galėtų sutrumpinti pacientų, kurie atvyko vos pradėjus reikštis simptomams, ištyrimo laiką Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje.
3. Pacientams, kuriems atlikus tyrimus krūtinės skausmo priežastis liko neaiški, tikslinga atlikti VA KTA.
4. Siūlomas diagnostinis modelis gali pagerinti ūminio miokardo infarkto, kai ST segmentas nepakilęs, diagnostiką, sumažinti nereikalingos hospitalizacijos dažnį pacientams, besiskundžiantiems krūtinės skausmu, ir sutrumpinti šių pacientų ištyrimo laiką Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje.

2. LITERATŪROS AŽVALGA

2.1. Krūtinės skausmas Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje

Krūtinės skausmu apibūdinamas netrauminės kilmės skausmas arba diskomforto jausmas krūtinėje, lokalizuotas priekinėje krūtinės ląstos pusėje. Skausmo charakteristika apima duriančio, deginančio, spaudžiančio pobūdžio krūtinės skausmą. Krūtinės skausmo diferencinė diagnostika yra sudėtinga ir plati: nuo gyvybei grėsmingų ligų, tokių kaip ūminis vainikinių arterijų sindromas, aortos sienelės atsisluoksniavimas ar plaučių trombinė embolija, iki nepavojingų būklių (**1 lentelė**). Pabrėžtina, kad greitai gyvybei grėsmingų būklių, tokių kaip ŪVAS ar aortos disekacija, diagnostika yra būtina, nes šių būklių gydymas laiku labai pagerina prognozę ir išgyvenamumą. Literatūros duomenimis, nuo 20 iki 40 proc. žmonių bent kartą savo gyvenime patirs krūtinės skausmą [20]. Taip pat reiktų nepamiršti, kad yra reikšmingų su lytimi susijusių skirtumų epidemiologijoje, patofiziologijoje, klinikinėje išraiškoje, atsake į gydymą ir klinikinėse baigtys [21]. Pavyzdžiui, mikrovaskulinės ligos dažniau pasireiškia angininiais skausmais moterims, taip pat Tako-tsubo sindromas yra beveik dešimt kartų dažnesnis moterims negu vyrams [22]. Tyrimas, kuris suskirstė Priėmimo-skubios pagalbos skyrius pagal pacientų, besiskundžiančių krūtinės skausmu, srautus, parodė, kad didesnius šių pacientų

1 lentelė. Krūtinės skausmo priežastys

Pirminės kardiovaskulinės	Kitos priežastys
• Ūminis vainikinių arterijų sindromas: ○ ŪMI, kai yra STP. ○ ŪMI, kai nėra STP. ○ Nestabilioji krūtinės angina. • Perikarditas, perikardo tamponada. • Ūminis miokarditas. • Sunki hipertenzinė krizė. • Stresinė kardiomiopatija. • Hipertrofinė kardiomiopatija. • Sunkus ūminis širdies nepakankamumas. • Ūminės aortos ligos (aortos sienelės atsisluoksniavimas). • PATE, plaučių infarktas. • Sunki plautinė hipertenzija.	• Ezofagitas, GERL. • Opaligė, pankreatitas, cholecistitas. • Plaučių uždegimas, bronchitas, astmos paūmėjimas. • Pleuritas, pneumotoraksas. • Krūtinės trauma. • Šonkaulių lūžis. • Raumenų ir skeleto ligos krūtininėje dalyje. • Juostinė pūslelinė. • Psichogeninės priežastys.

GERL – gastroezofaginio reflukso liga; PATE – plaučių arterijos trombinė embolija; ŪMI – ūminis miokardo infarktas; STP – ST segmento pakilimas elektrokardiogramoje.

srautus valdantys PSPS mažiau hospitalizuoja pacientų ir pacientų išeitys yra geresnės [23]. Visi pacientai, kurie kreipėsi į PSPS ir neturi aiškios alternatyvios skausmo priežasties (tokios kaip trauma krūtinės ląstos srityje), turi būti tiriami dėl kardiovaskulinių krūtinės skausmo priežasčių.

Epidemiologija

Pacientai į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių kreipiasi dėl įvairių priežasčių. Dažniausia visų pacientų, neišskiriant amžiaus grupių, priežastis yra traumos. Kasmet maždaug 20 milijonų pacientų Šiaurės Amerikoje ir Europoje kreipiasi į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių, besiskųsdami krūtinės skausmu [24]. Skirtingų šaltinių duomenimis, pacientai, kurie skundžiasi krūtinės skausmu, sudaro nuo 0,6 proc. iki 10 proc. visų besikreipiančiųjų [25, 26], tačiau ligoninėse, kur teikiama specializuota kardiologinė pagalba, šis skaičius gali siekti iki 20–40 proc. visų besikreipiančiųjų pacientų. Krūtinės skausmo dažnis Priėmimo-skubios pagalbos skyriuose siekia 8–19 atvejų 1000 gyventojų per metus [27–29]. Vidutinis besikreipiančiųjų amžius yra 52–61 metai ir 49–57 proc. iš jų – vyrai [27, 28, 30].

Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus pacientų skaičius iki COVID-19 pandemijos, JAV statistikos duomenimis, kasmet didėjo apie 6,8 proc. [31]. Taip pat, senstant populiacijai, ne tik didėja bendras pacientų skaičius PSPS, bet ypač daugėja vyresnio amžiaus pacientų, kurių ištyrimas yra sudėtingesnis ir kurie sudaro 48 proc. visų hospitalizacijų [32]. Būtent dažniausia 45–64 metų ir 64–84 metų amžiaus grupių pacientų kreipimosi į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių priežastis buvo krūtinės skausmas, o daugiau kaip 85 metų grupėje krūtinės skausmas liko trečia dažniausia kreipimosi priežastis, nusileidusi tik lengvoms traumoms ir šlapimo organų infekcijoms [33].

Pacientų, besiskundžiančių krūtinės skausmu, ištyrimas Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje

Pasaulyje PSPS perkrova (angl. *overcrowding*) tampa vis didesnė problema. Šis fenomenas apibūdinamas kaip padidėjęs priėmimo-skubios pagalbos poreikis, viršijantis PSPS ir (ar) sveikatos priežiūros įstaigos turimus išteklius [34]. Tikslus santykis literatūroje nėra nurodomas, tačiau yra skaičiuoklių, kurios rodo perkrovos mastą [35]. PSPS perkrovą lemia didelis laukiančių pacientų skaičius, ilgai trunkanti diagnostika ir gydymas bei ilgas pacientų buvimas PSPS laukiant perkėlimo į kitą skyrių ar ligoninę [34, 36]. Pastaraisiais metais perkrovą lėmė ir pasaulinė COVID-19 pandemija, kuri sumažino sta-

cionarių vietų skaičių kito profilio pacientams, padidino pacientų skaičių Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje, pailgino jų ištyrimą ir sumažino personalo skaičių (dėl užsikrėtimo COVID-19 ir saviizoliacijos po kontakto su sergančiuoju) [37–39]. Šie veiksniai siejami ne tik su padidėjusiu personalo darbo krūviu, ligoninės išlaidomis, bet ir su didesne komplikacijų rizika pacientams, ilgesniu laukimo laiku net kritinių būklių pacientams, ilgesniu hospitalizacijos laiku ir padidėjusiu pacientų mirštamumu [40–42]. Pines ir kt. tyrimas įrodė, jog pacientų, besiskundžiančių krūtinės skausmu, atvykusių į PSPS didesnės apkrovos metu, prognozė buvo blogesnė [43]. Todėl svarbu užtikrinti greitą ir saugų pacientų judėjimą PSPS, pritaikant patikrintus diagnostinius algoritmus įvairioms būklėms, tokioms kaip ŪVAS, patvirtinti ar atmesti.

Tinkamas pacientų, besiskundžiančių krūtinės skausmu, ištyrimas prasideda Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus pacientų rūšiavimo poste. Jame slaugytoja identifikuoja pacientus, kurie skundžiasi krūtinės skausmu, įvertina jų riziką, užrašo pradinę EKG (jeigu ji nebuvo atlikta greitosios medicinos pagalbos personalo) ir siunčia pas specialistą. Suaugusiųjų rūšiavimo protokolai paremti gyvybinių parametrų užrašymų ir būtinosios pagalbos kategorijos priskyrimu [44, 45]. Visgi pacientai, kurie skundžiasi krūtinės skausmu ir kuriems vėliau pasitvirtina ŪVAS, gali būti pagal gyvybinius parametrus stabilūs, atvykti patys ir iš pirmo žvilgsnio neatrodyti sunkiai sergantys, šie pacientai patiria didelę riziką gauti žemesnės kategorijos būtinąją pagalbą [46]. Todėl bendri rūšiavimo protokolai, tokie kaip skubios pagalbos sunkumo indeksas, nėra tikslūs pacientams, kuriems įtariamas ŪVAS [47]. 1 iš 3 pacientų, sergančių ūminiu miokardo infarktu, bus priskiriamas prie mažos rizikos pacientų [48]. Yra kuriami ir atskiri rūšiavimo protokolai pacientų, besiskundžiančių krūtinės skausmu, rizikos įvertinimui [49–53], bet dėl sudėtingumo ir ilgesnio rūšiavimui sugaištamo laiko klinikinėje praktikoje jie nėra adaptuoti, todėl slaugytojos toliau pasikliauja savo klinicine patirtimi. Dažnai vyresni vyrai, kurių turi širdies ir kraujagyslių ligų, gaus aukštesnės kategorijos būtinąją pagalbą [48]. Visgi klinikinė patirtis, paremta ankstesniais atvejais, gali ir suklaidinti, nes ŪVAS gali pasireikšti netipiniais simptomais ir įvairiame amžiuje [54]. Nauji tyrimai šiuo metu bando įdiegti ir paciento klausimynus, kuriuos jie atvykę į PSPS, užpildo patys, ir pagal tai įvertinama jų rizika [55].

Taigi rūšiavimo poste slaugytojos patirtis, tinkamas išsilavinimas ir kvalifikacija yra labai svarbūs, nes šiame etape būtina identifiкуoti pacientus, sergančius ūminiu miokardo infarktu, kai ST segmentas pakilęs (MI, kai STP), ir juos nedelsiant siųsti pas gydytoją specialistą ir revaskuliarizacijai. Invazinė

vainikinių arterijų angiografija pacientams, ištiktiems MI, kai yra STP, ir pacientams, ištiktiems MI, kai nėra STP, turi būti atliekama nedelsiant (< 2 valandas), kai yra bent vienas iš labai didelės rizikos kriterijų [56]:

- hemodinamikos nestabilumas arba kardiogeninis šokas;
- pasikartojantis ar išliekantis skausmas krūtinėje, kuris nepraeina baigus skirtą medikamentinį gydymą;
- gyvybei grėsmingos aritmijos ar širdies sustojimas;
- mechaninės miokardo infarkto komplikacijos;
- ūminis širdies nepakankamumas, kai pasikartoja krūtinės angina ar ST segmento nukrypimai;
- ST segmento ar T bangos pokyčiai dinamikoje, ypač laike pasikartojanti ST segmento pakilimas.

EKG tyrimas pacientui turėtų būti atliekamas per pirmas 10 minučių nuo atvykimo į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių. Visgi, esant dideliems pacientų srautams ir ypač jeigu pacientas kreipiasi į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių savarankiškai, šis tyrimas ne visada atliekamas rekomenduojamame laiko intervale. Šį rodiklį mėginama gerinti klinikinėje praktikoje, pavyzdžiui, surūšiačius pacientą, kuris skundžiasi krūtinės skausmu, jam ant kortelės yra klijuojama širdutė tam, kad EKG tyrimui būtų skirtas prioritetas ir jis būtų atliktas aplenkiant kitus pacientus [57].

Pacientui, besiskundžiančiam krūtinės skausmu, norima atmesti visų pirma gyvybei pavojingas būkles, t. y. ŪVAS, aortos disekaciją, plaučių arterijų trombinę emboliją (PATE) ir pneumotoraksą. Tris pastarąsias galima įtarti pacientą apžiūrint kliniškai ir atlikus vaizdinius tyrimus. ŪVAS, kai ST segmentas nepakilęs, bus dažniausias iš šių gyvybei pavojingų ligų ir jo ištyrimas bus sudėtingiausias [58]. Šie pacientai turėtų būti nuolat monitoruojami, kol kardiogeninė krūtinės skausmo kilmė yra atmetama.

Daugumai šių pacientų prireiks stebėjimo, kelių kartotinių EKG tyrimų, laboratorinių širdies pažeidimo žymenų, kuriuos gali reikėti kartoti po 1–3 valandų, siekiant saugiai diagnozuoti arba atmesti ŪVAS.

Australijos mokslininkų atliktas tyrimas parodė, jog net 1/3 užsakytų laboratorinių tyrimų pacientams, kurie skundėsi krūtinės skausmu, neatitinka Australijoje priimtų rekomendacijų. Pagrindinės priežastys buvo aiškių rekomendacijų nebuvimas ir specialistų prieinamumo trūkumas atokesnėse ligoninėse [59].

Viena iš priežasčių, kodėl pacientų ištyrimas nėra vienodas skirtingų specialybių ir net tos pačios specialybės gydytojų, yra sudėtinga diferencinė

diagnostika. Krūtinės skausmą gali lemti ir skeleto bei raumenų ligos, plaučių ligos, gastroenterologinės ligos, bet gali lemti ir gyvybei pavojingos ligos, kaip antai miokardo infarktas, PATE ir aortos disekacija. Tinkamas simptomų įvertinimas, paciento rizikos įvertinimas ir profesionalus ištyrimas yra labai svarbūs šių pacientų sveikatos priežiūros dėmenys. Svarbiausia Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje dirbančio specialisto užduotis yra greitai ir tiksliai identifikuoti mažą grupę pacientų, kuriems būtina hospitalizacija ir laiku skirtas gydymas, taip pat saugiai identifikuoti didelę grupę pacientų, kurie gali būti saugiai išleidžiami iš Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus.

Maždaug 2 proc. pacientų, besiskundžiančių krūtinės skausmu, kuriems yra ŪVAS, klaidingai išleidžiami iš Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus ir tai susiję su padidėjusiu 30 dienų sergamumu ir mirštamumu [60].

Pacientams, kuriems po ištyrimo PSPS krūtinės skausmo priežastis lieka neaiški, turėtų būti tiriami dėl lėtinių vainikinių arterijų sindromų, tik kyla klausimas, kas ir kur tai turėtų daryti.

2.2. Ūminių vainikinių arterijų sindromų apibrėžimas

Ūminiai vainikinių arterijų sindromai – tai kraujotakos nepakankamumo vainikinėse arterijose sukeltos ūminės širdies kraujagyslių būklės, pasireiškiančios širdies raumens pažeidimu ir (ar) žuvimu. Pagal elektrokardiograminius rezultatus skirstomi į ŪVAS, kai ST segmentas nepakilęs, ir ŪVAS, kai ST segmentas yra pakilęs.

1. ŪVAS, kai ST segmentas nepakilęs – nestabilioji krūtinės angina ir ūminis miokardo infarktas, kai ST segmentas nepakilęs.

1.1. Nestabili krūtinės angina – ūminis miokardo išemijos sindromas, kurio dažniausi požymiai yra krūtinės skausmas ar nemalonus pojūtis, elektrokardiogramoje fiksuojamas kintamas ST segmento nusileidimas ir (ar) T dantelio apgrąža (inversija), normali ar nekintanti kardiomiocitų pažeidimo žymenų (širdies troponino I ar T) koncentracijos vertė.

1.2. Miokardo infarktas, kai ST segmentas nepakilęs – ūminis miokardo išeminis sindromas, kurio dažniausi požymiai yra krūtinės skausmas ar nemalonus pojūtis, elektrokardiogramoje fiksuojamas kintamas ST segmento nusileidimas ir (ar) T dantelio apgrąža (inversija), kai nustatoma padidėjusi kardiomiocitų nekrozės biožymenų (širdies troponino I ar T) koncentracija.

2. ŪVAS, kai ST segmentas pakilęs – ūminis miokardo infarktas, kai ST segmentas pakilęs. Kadangi ūminio miokardo infarkto kai ST segmentas pakilęs diagnostika PSPS skiriasi, jo ištyrimas ir gydymas yra reglamentuoti Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakyme [61], toliau šiame darbe apie jį nekalbėsime.

Ketvirtajame pasauliniame miokardo infarkto apibrėžime [62] ūminis MI apibūdinamas kaip patologinė miokardo ląstelių žūtis dėl užsitęsusios išemijos, kai aptinkamas širdies biožymenų didėjimas ar mažėjimas bent viena reikšme, didesne nei 99-oji procentilė normos ribų, ir bent vienu iš požymių:

- Ūminės miokardo išemijos simptomai.
- Nauji išeminiai EKG pakitimai.
- Patologinių Q bangų atsiradimas EKG.
- Vaizdo tyrimais nustatyti nauji miokardo gyvybingumo sumažėjimo požymiai, susiję su išemija.
- Trombo nustatymas vainikinėje arterijoje angiografijos (įskaitant kraujagyslinį ultragarsą) ar autopsijos metu.

Šiuo metu Europos kardiologų draugija siūlo atidžiai vertinti paciento klinikinę išraišką, EKG pokyčius, atlikti didelio jautrumo širdies troponino tyrimą, įvertinti jo pokytį po vienos valandos, diagnozuojant arba atmetant ŪVAS [5].

2.3. Ūminių vainikinių arterijų sindromų klinikiniai požymiai

Krūtinės skausmas yra dažniausias ŪVAS požymis, tačiau klinikinė išraiška gali skirtis tarp amžiaus grupių, lyties, etninių grupių. Nemažai tyrimų įrodė, jog remtis vien anamneze ir objektyviu ištyrimu norint diagnozuoti ŪVAS nepakanka [63, 64]. Klinikinė ŪVAS išraiška gali būti labai skirtinga: nuo širdies sustojimo, hemodinamikos nestabilumo iki miokardo išemijos, kai pacientui atvykus į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių skausmai jau būna apirimę. Visgi ŪVAS klinikinio ištyrimo algoritmą inicijuoja pagrindinis paciento skundas – ūminis skausmas krūtinėje.

Didelės rizikos požymis pacientams, kurie skundžiasi krūtinės skausmu, yra krūtinės skausmas, kuris trunka ilgiau nei 20 minučių. Klinikiniai didelės rizikos požymiai, leidžiantys įtarti ŪVAS, yra plaučių edema, hipotenzija, tachikardija, naujas sistolinis mitralinio vožtuvo užesys, naujas sistolinis užesys Erbo taške, ūminis širdies nepakankamumas.

Galutinė ūminio miokardo diagnozė pasitvirtino 1,6 proc. pacientų, kurie atvyko į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių ir turėjo nespecifinių skundų [30]. Taigi krūtinės skausmo nebuvimas nepaneigia ŪVAS.

Šveicarai tyrė jaunesnius nei 35 m. pacientus, jų pagrindinis skundas buvo krūtinės skausmas, kuris pasireiškė net 9 iš 10 pacientų [65]. Taigi vertinant jaunos pacientus, krūtinės skausmo buvimas yra svarbus simptomas diagnozuojant ŪVAS. Visgi didelė dalis ŪVAS pacientų yra vyresnio amžiaus, o vyresni pacientai dažniau skundžiasi netipiniais ŪVAS simptomais [5, 66]. Vyresni pacientai (> 70 m.) dažniau skundėsi nevirškinimo jausmu, diskomfortu epigastriumo srityje, pykinimu / vėmimu ir oro trūkumu, nei jaunesni pacientai [67]. Vyresnės nei 65 m. moterys, palyginti su jaunesnėmis, pagrindiniu skundu dažniau nurodydavo ne skausmą krūtinėje, o oro trūkumą [68]. Verta paminėti Lietuvoje atliktą tyrimą, kuriame nustatyta, jog vyresni žmonės ŪVAS metu gali išvis nejauti krūtinės skausmo. Dr. R. Kūgienės atlikto tyrimo duomenimis, 13 proc. vyresnio amžiaus pacientų, kuriems buvo ŪVAS, nejautė jokio skausmo krūtinėje ligos metu, 38 pacientai (19,7 proc.) nejautė tipinio skausmo ŪVAS metu, t. y. skundėsi netipiniais skausmais arba jautė atipines ŪVAS raiškos formas (dusulį, prakaitavimą, pykinimą ir kt.) [69].

Esama ir rasinių skirtumų – juodaodžiai ir Lotynų Amerikos gyventojai ŪVAS dažniau serga jaunesniame amžiuje ir daugiau moterys [70]. Pietų azijiečiai dažniau skundžiasi netipiniais simptomais ir ilgiau nesikreipia į gydymo įstaigą [71]. Juodaodžiai, palyginti su baltaodžiais, dažniau pažymi oro trūkumą kaip simptomą [72]. Juodaodės moterys dažniau nei kitos rasės pacientės jaučia ne skausmą krūtinėje, o skrandžio skausmą ir su virškinimo traktu susijusius simptomus [73].

Daugelis studijų parodė, kad yra ŪVAS simptomų skirtumų tarp lyčių [74–79]. Vyrai dažniau nei moterys jaučia prakaitavimą, o moterys – pykinimą [74]. Moterys dažniau jaučia atipinius ŪVAS simptomus: nugaros, žandikaulio ir kaklo skausmą, jas pykina ir (ar) jos vemia, jaučia širdies permušimus, nevirškinimo jausmą, galvos svaigimą, nuovargį, apetito stoką ir sinkopę [76]. ŪVAS metu krūtinės skausmo dažniau nejuto moterys [77, 78, 80] ir moterys, sergančios cukriniu diabetu [81].

Deja, vien simptomų ir klinikinių požymių neužtenka diagnozuoti ŪVAS, būtini instrumentiniai ir laboratoriniai tyrimai. Tačiau klinikinių požymių įvertinimas, rasinių, lyties ir amžiaus ypatumų žinojimas gali padėti klinikistui laiku pradėti diagnostinį ištyrimą dėl įtariamo ŪVAS.

2.4. Rizikos vertinimo skalės

Pacientai, kuriems diagnozuotas ŪVAS, skundžiasi įvairiais negalavimais: krūtinės skausmu, dusuliu, bendru silpnumu, pykinimu, vėmimu, nuovargiu. Tokia plati simptomų visuma ar tipinių skundų trūkumas sunkina diferencinę diagnostiką. Nors demografiniai duomenys, širdies kraujagyslių ligų rizikos veiksniai, krūtinės skausmo charakteristika ir klinikinis paciento ištyrimas yra labai svarbūs, tačiau jų nepakanka identifikuoti pacientus, kurie serga ar neserga ŪVAS. Rizikos vertinimo skalės gali padėti kliniciams interpretuoti simptomus, EKG pokyčius ir biožymenų rezultatus ir suskirstyti pacientus į rizikos grupes. Rizikos vertinimo skalės yra naudingos būtent tiriant pacientus, kuriems įtariamas ŪVAS, kai ST segmentas nepakilęs. Rizikos vertinimo skalės gali paskubinti pacientų ištyrimą ir saugų pacientų išrašymą iš Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus [82]. Europos kardiologų draugija šiuo metu rekomenduoja Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje naudoti *GRACE* rizikos vertinimo skalę [5]. Statistiniais modeliais paremtos rizikos vertinimo skalės gali apimti daugybę veiksnių ir gali duoti nuoseklius rezultatus, pagerindamos klinikinio sprendimo tikslumą, ypač jaunesniųjų gydytojų. Gera žinoma širdies kraujagyslių ligų rizikos veiksniai seniai naudojami klinikinėje praktikoje, tačiau jų vertinimas pacientams, besiskundžiantiems krūtinės skausmu PSPS, nėra validuotas. Nors skalių yra nemažai, tačiau klinicistai dėl jų trūkumų, sudėtingumo, subjektyvumo jas naudoja rečiau ir toliau savo klinikinį sprendimą dažniau priima remdamiesi klinikine patirtimi. Toliau apibūdinsime rizikos vertinimo skales ir jų pranašumus bei trūkumus.

2.4.1. TIMI rizikos vertinimo skalė

TIMI (angl. *The Thrombolysis in Myocardial Infarction*) rizikos vertinimo skalė pirmiausia buvo publikuota 2000 metais ir kilo iš studijos, kurioje buvo vertinta daugiau kaip 7 000 tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuota ŪVAS, kai ST segmentas nepakilęs, ir rasti 7 veiksniai, kurie nepriklausomai prognozuoja mirštamumą [83]. Vėlesnės studijos nepriklausomai validavo [84, 85] pačią rizikos vertinimo skalę. Šiuo metu *TIMI* rizikos skalė susideda iš tokių rizikos veiksnių kaip amžius ir širdies ir kraujagyslių ligų rizika, EKG vertinimas ir biožymenų padidėjimas (detaliau **2 lentelėje**).

2 lentelė. TIMI rizikos vertinimo skalė

Faktoriai	Balas
Amžius ≥ 65 m.	+1
≥ 3 AŠKL rizikos veiksnių (šeiminė koronarinė anamnezė, hipertenzija, hipercholesterolemija, cukrinis diabetas, rūkymas)	+1
Aspirino vartojimas per 7 dienas	+1
Paūmėjusi krūtinės angina (≥ 2 epizodai per paskutines 24 val.)	+1
EKG ST segmento pokyčiai ($\geq 0,5$ mm)	+1
Širdies pažeidimo biožymens padidėjimas	+1

AŠKL – aterosklerozinė širdies kraujagyslių liga; EKG – elektrokardiograma; m – metai; val. – valandos.

Visgi *TIMI* buvo kurta ir tinkama pacientams, kuriems jau diagnozuota nestabili krūtinės angina ir miokardas infarktas, kai ST segmentas nepakilęs, rizikai vertinti (mirštamumui per 14 dienų, didelei išemijos rizikai, kai reikalinga skubi revaskuliarizacija). Vėliau ši skalė buvo tirta, ar tinka Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus pacientams, ir nors *TIMI* gerai koreliuoja su pacientų išeitimis, visgi vėlesnės studijos parodė, kad ši skalė nėra tinkama PSPS pacientams skirstyti į rizikos grupes kol diagnozė dar nėra aiški, nes net 1,7 proc. mažos rizikos pacientams išeitys buvo nepageidaujamos [85]. Metaanalizė parodė, jog tiriant pacientus, kurie skundėsi krūtinės skausmu PSPS, už *TIMI* rizikos skalę pranašesnės buvo kitos rizikos vertinimo skalės [86]. Pacientams, kuriems jau diagnozuotas ŪVAS, *TIMI* buvo tokia pat tinkama nepageidaujamiems didiesiems kardiovaskuliniais įvykiams prognozuoti, kaip ir *GRACE* rizikos skalė [87].

2.4.2. *GRACE* rizikos vertinimo skalė

GRACE (angl. *Global Registry of Acute Coronary Events*) rizikos vertinimo skalė atsirado iš didelio tarptautinio ŪVAS registro, apėmusio 94 ligonines keturiolikoje šalių, ir pirmą kartą publikuota 2006 metais [88], atnaujinta 2014 metais [89]. Veiksnių, kurie vertinami *GRACE* rizikos vertinimo skaičiuoklėje, konkrečios skaitinės vertės ir keli konkretūs klausimai (**3 lentelė**) yra įrašomi skaičiuoklėje, o ši apskaičiuoja įvertį.

3 lentelė. GRACE rizikos vertinimo skalė

Faktoriai	Reikšmė
Amžius	Metai
Širdies susitraukimų dažnis	k/min
Sistolinis kraujo spaudimas	mmHg
Kreatinino koncentracija	μmol/l arba mg/dL
Širdies sustojimas atvykus į PSPS	Taip / ne
ST segmento pakitimai EKG	Taip / ne
Padidėjusi širdies žymenų koncentracija	Taip / ne
Killip klasė (simptomai)	Ūminio širdies nepakankamumo nėra. Karkalai plaučiuose arba išsiplėtusios jungo venos. Plaučių edema. Kardiogeninis šokas

EKG – elektrokardiograma; k/min – kartai per minutę; PSPS – Priėmimo-skubios pagalbos skyrius.

GRACE rizikos vertinimo skalė šiuo metu daugiausia naudojama paciento, kuriam įtariamas ŪVAS, rizikos vertinimui ir geriau prognozuoja nepageidaujamus kardiovaskulinius įvykius negu gydančio gydytojo klinikinė nuojauta [90]. Bet nereikia pamiršti, kad tiek pirmoji, tiek antroji *GRACE* rizikos vertinimo skalės buvo sukurtos remiantis tiriamąja populiacija, kuri buvo surinkta daugiau kaip prieš dešimt metų. Taip pat šiuo metu yra susidaręs „gydymo paradoksas“, kai didelės rizikos pacientai gauna ne tokį agresyvių gydymą, bijant komplikacijų. *GRACE* rizikos skalė buvo kurta įvertinti patvirtintų ŪVAS be STP pacientų rizikai ir įvertinti jų mirštamumui ligoninėje, 6 mėn. ir 3 metų mirštamumui. *GRACE* plačiai nagrinėta ir Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus darbe. Metanalizės duomenimis, ji yra tinkama šių pacientų rizikai vertinti ir yra pranašesnė už *TIMI* rizikos vertinimo skalę [91]. Kai kurių tyrimų duomenimis, skirtingose populiacijose *GRACE* rizikos vertinimo skalė buvo pranašesnė ir už kitas rizikos skales [92, 93].

2.4.3. *HEART* rizikos vertinimo skalė

HEART (angl. *History, ECG, Age, Risk factors, Troponin*) rizikos vertinimo skalė buvo tikslingai sukurta Nyderlandų mokslininkų naudoti Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje [94]. Ši skalė skiriasi nuo *TIMI* ir *GRACE*, nes vertina anamnezę ir rizikos veiksnius. Taip pat rizikos balai pagal šią skaičiuoklę suskaičiuojami greitai, nes ji ganėtinai paprasta. *HEART* rizikos vertinimo skalė pateikta 4 lentelėje.

4 lentelė. HEART rizikos vertinimo skalė.

Faktorius	0 balų	1 balas	2 balai
Anamnezė (skausmas už krūtinkaulio, spaudžiančio pobūdžio, plinta į žandikaulį, kairę ranką, petį), tęsiasi 5–15 min., prasidėjo fizinio krūvio, šalčio, emocinio streso metu, šaltas prakaitas, pykinimas, vėmimas, palengvėja nuo nitrato, pacientui buvę tokio pobūdžio skausmai buvusio MI metu)	Tikėtini	Vidutiniškai būdingi simptomai	Didelį įtarimą keliantys simptomai
EKG	Normali	Nespecifiniai repoliarizacijos sutrikimai (KHPKB, KSH, nepakitę žinomi seni pakitimai EKG, digoksino sukelti repoliarizacijos pakitimai)	ST segmento nukrypimai nesant KHPKB, KSH ar digoksino sukeltų repoliarizacijos pakitimų
Amžius (metais)	< 45	45–64	≥ 65
Rizikos veiksniai (PAH, hipercholesterolemija, CD, nutukimas (KMI > 30 kg/m ²), rūkymas, teigiama šeiminė koronarinė anamnezė)	Nėra	1–2 rizikos veiksniai	≥ 3 rizikos veiksniai
Pirmojo troponino koncentracijos rezultatas	≤ norma	1–3 k. padidėjimas virš normos ribos	≥ 3 k. padidėjimas normos riba

CD – cukrinis diabetas; EKG – elektrokardiograma; k. – kartai; KHPKB – kairiosios Hiso pluošto kojųtės blokada; KSH – kairiojo skilvelio hipertrofija; KMI – kūno masės indeksas; MI – miokardo infarktas; min. – minutės; PAH – pirminė arterinė hipertenzija.

Ši skalė suskirsto pacientus į mažos rizikos (0–3 balai), vidutinės rizikos (4–6 balai) ir didelės rizikos (7–10 balų) grupes. Rizikos skalė parodo didžiųjų kardiovaskulinių įvykių per 6 savaites po apsilankymo Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje tikimybę. HEART rizikos skalė yra paprastesnė greitam rizikos įvertinimui Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje ir, kai kurių autorių duomenimis, pranašesnė už GRACE [95, 96] ir TIMI [97]. Ši skalė buvo plačiai validuota tiek Amerikos, tiek Azijos, tiek Europos mokslininkų

[98–103]. Lietuvoje ši rizikos skalė nėra tirta ir validuota. Ši skalė, įvairių tyrėjų duomenimis, gali dideliu jautrumu ir su didele neigiamą prognostinę vertę identifikuoti 35–46 proc. pacientų, besiskundžiančių krūtinės skausmu, kaip mažos rizikos. Visgi dėl skirtingų širdies troponino laboratorijos verčių ši skalė turi būti naudojama atsargiai. Taip pat ji yra kritikuojama dėl savo subjektyvumo, nors yra atlikta ir tyrimų, kur skirtingi asmenys (jaunesnysis, vyresnysis gydytojas ir slaugytoja) vertina tą patį pacientą, ir pateiktų balų skaičius sutampa [104].

2.4.4. TRUST rizikos skalė

TRUST (angl. *Triage Rule – out Using high – sensitivity Troponin*) remiasi modifikuota Goldmano rizikos skale (**5 lentelė**) [105], EKG, kai nėra išemijos požymių, ir vieninteliu didelio jautrumo širdies troponino rezultatu [106]. Šis algoritmas suskirsto pacientus į mažos rizikos (Goldmano balas < 1, EKG be išemijos požymių, troponino konc. < 14 ng/L) ir ne mažos rizikos (Goldmano balas > 1, išeminiai pakitimai EKG, troponino koncentracija > 14 ng/L) pacientus. Šis algoritmas padeda greitai nustatyti apie 40 proc. mažos rizikos pacientų, kurie greitai gali būti išrašyti iš Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus. Tačiau neklasifikuoja vidutinės ir didelės rizikos pacientų ir nepadaeda spartesnei ūMI nesant STP diagnostikai.

5 lentelė. Modifikuota Goldmano rizikos skalė

Faktorius	Balas
Naujai atsiradęs krūtinės skausmas ramybėje	+1
Skausmas, kurį pacientas jautė buvusio MI metu	+1
Skausmas, kuris nepraeina per 15 min. po nitroglicerino skyrimo	+1
Skausmas, kuris trunka ilgiau nei 60 min.	+1
Skausmas, pasikartojantis didesniu intensyvumu	+1
Hipotenzija (sistolinis kraujo spaudimas < 100 mmHg)	+1
Ūminis dusulys	+1
Skausmas, atsiradęs per 6 savaites po MI ar revaskuliarizacijos	+1

MI – miokardo infarktas; min. – minutės.

2.4.5. ASPECT ir ADAPT rizikos vertinimo skalės

ASPECT (angl. *Asia Pacific Evaluation of Chest pain Trial*) ir *ADAPT* (angl. *2- Hour Accelerated Diagnostic protocol to Assess Patients with chest*

pain symptoms using contemporary Troponins as the only biomarkers) rizikos vertinimo skalė prie *TIMI* rizikos vertinimo skalės pridėjo EKG bei širdies biožymenų (*ADAPT* rizikos vertinimo skalė - tik troponino) pokytį bėgant laikui (0 ir 2 val.). Jų duomenimis, 10–20 proc. pacientų, kuriems PSPS buvo įtariamas ŪVAS nesant STP, buvo suklasifikuoti kaip mažos rizikos pacientai > 99 proc. jautrumu ir beveik 100 proc. neigiama prognostine verte [107, 108]. Palyginus *ADAPT* ir standartinių pacientų ištyrimą, *ADAPT* rizikos skalės naudojimas ne tik pagreitino ištyrimą, bet ir padvigubino pacientų, kurie išleidžiami iš Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus, skaičių [109]. Vėliau vietoj turimų biožymenų pradėtas naudoti didelio jautrumo širdies troponino tyrimas, kuris leido mažos rizikos pacientų grupei priskirti iki 40 proc. visų pacientų [110].

2.4.6 *EDACS-ADP* rizikos vertinimo skalė

EDACS-ADP (angl. *The Emergency Department Assessment of Chest Pain Socre Accelerated Diagnostic Pathway*) rizikos vertinimo algoritmas yra *EDACS* rizikos skalės ir 0 ir 2 valandų troponino koncentracijos vertinimo kombinacija. Ši skalė validuota Amerikoje ir Australijoje [111, 112]. Ši skalė leido priskirti daugiau kaip 40 proc. pacientų mažos rizikos grupei ir greitai išrašyti juos iš Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus be neigiamų išeičių.

2.4.7. *MACS* ir *T-MACS* rizikos vertinimo skalės

MACS (angl. *The Manchester Acute Coronary syndromes*) rizikos vertinimo skalė, be EKG ir klinikinių parametų, vertina didelio jautrumo troponiną T ir širdies tipo riebalų rūgštis surišantį baltymą (angl. *HEART-type fatty acid-binding protein*, H-FABP) [113]. Troponino T ir širdies tipo riebalų rūgštis surišančio baltymo koncentracijos yra vedamos į kompiuterį galutinei išvadai gauti. Kompiuterio reikalingumas ir dviejų biožymenų koncentracija yra du pagrindiniai veiksniai, kurie nulėmė ribotą šios rizikos vertinimo skalės pritaikymą klinikinėje praktikoje. Vėliau iš šios studijos gimė *T-MACS* (angl. *The Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes*), kurios esminis skirtumas yra tas, kad naudojami nebe du biožymenys, bet vienas – širdies žymuo troponinas. Šios rizikos vertinimo skalės pranašumą prieš kitas įrodė ir keli tyrimai [114]. Esminis trūkumas – ne visos ligoninės naudoja troponino T koncentracijos tyrimą.

2.4.8. Vankuverio krūtinės skausmo rizikos skalė

Vankuverio krūtinės skausmo rizikos vertinimas skirtas atskirti mažos rizikos pacientus ir remiasi EKG vertinimu, koronarine anamneze, nitratų vartojimu, amžiumi, skausmo charakteristika ir vienu troponino koncentracijos tyrimu (praėjus 2 valandoms nuo skausmo pradžios) [115]. Ši rizikos skalė pacientus, besiskundžiančius krūtinės skausmu, patikimai priskiria mažos rizikos grupei (13–20 proc.), jautrumas 95–98 proc., neigiama prognostinė vertė – 98 proc. [115, 116].

2.4.9. Rizikos vertinimo skalių apibendrinimas

Nepaisant didelės rizikos vertinimo skalių gausos, dėl savo trūkumų jos neprigyja klinikinėje praktikoje Priėmimo-skubios pagalbos skyriuose. Amerikos kardiologų draugija kartu su Europos kardiologų draugija kelerių pastarųjų metų rekomendacijose siūlo naudoti *TIMI* ir *GRACE* rizikos vertinimo skales jau nustačius ŪVAS diagnozę, visgi nė viena iš šių skalių nebuvo kurta ir skirta Priėmimo-skubios pagalbos skyriams ir ypač pacientų, kurie skundėsi krūtinės skausmu ir yra išleidžiami ambulatoriniam gydymui, rizikai vertinti. Jas pritaikius pacientams, besiskundžiantiems krūtinės skausmu Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje, šioms skalėms trūko jautrumo identifikuoti mažos rizikos pacientus, kad jie būtų saugiai išrašyti tiesiai iš PSPS [117]. Taip pat yra tyrimų, kurių duomenimis, lyginant skirtingas skales, jų tikslumas buvo panašus [118]. Yra kuriami ir dirbtiniu intelektu paremti klinikinių sprendimų įrankiai pacientams, kuriems įtariamas ŪVAS, bet praktikoje jie nenaudojami [119].

Labiausiai ištirtos ir validuotos yra *TIMI* ir *GRACE* skalės, nes dideli atsitiktinių imčių tyrimai įrodė *GRACE* skalės pranašumą prieš *TIMI* [91], pastarosios savo moksliniame tyrime nenagrinėjome. Taip pat didelėse lyginamosiose studijose *HEART* rizikos skalės tikslumas pasirodė didesnis negu *TIMI* ir *GRACE* [120, 121], todėl jos vertinimą įtraukėme ir į savo tyrimą. Nors kitos pirmiau minėtos rizikos vertinimo skalės turi savo pranašumų ir tyrimuose nenusileidžia *GRACE* skalei, tačiau dėl to, kad nėra rekomenduojamos didžiųjų kardiologijos draugijų ir patvirtintos, jos retai naudojamos ir klinikinėje praktikoje. Nors, remiantis šiomis skalėmis, pacientai priskiriami mažos rizikos grupei, vis tiek nemaža dalis jų yra hospitalizuojami arba papildomai tiriami Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje.

2.5. Ūminių vainikinių arterijų sindromų diagnostiniai tyrimai

2.5.1. Elektrokardiografijos tyrimas

12-derivacijų elektrokardiograma (EKG) ir jos įvertinimas per pirmąsias 10 min. nuo pirmojo medicininio kontakto yra kertinis pacientų, besiskundžiančių krūtinės skausmu, ištyrimo Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje akmuo.

Pacientams, kurių elektrokardiogramoje matomas ST segmento pakilimas, reikalingas skubus intervencinis gydymas, taip pat skubi intervencija svarsty-tina ir pacientams, kuriems EKG nustatomi šie požymiai [122]:

- Kairiosios Hiso pluošto kojytės blokada (KHPKB) ir klinikiniai mio-kardo išemijos simptomai.
- Persistuojanti išemija, esant dešinėsios Hiso pluošto kojytės blokadai (DHPKB).
- Elektrokardistimulatoriaus veikla esant klinikiniam miokardo išemi-jos simptomams.
- Izoliuotas ST segmento nusileidimas $\geq 0,05$ mV V_1 - V_3 derivacijose (įtariamas ūminis užpakalinis MI).
- ST segmento pakilimas aVR derivacijoje ir ST segmento depresijos ≥ 8 derivacijose.
- Aukštos T bangos pacientams, kurie atvyko greitai vos pajutę simpto-mus.

Nepaisant neginčytinos naudos, pacientams, kurių elektrokardiogramoje ma-tyti pakilęs ST segmentas, EKG specifiškumas nėra didelis ir siekia 79 proc., o jautrumas – 65 proc. [123]. Kad pacientams intervencija nebūtų atlikta be reika-lo, būtina apsvastyti ir kitus EKG pakitimus, kurie imituoja ūminį ST segmento pakilimo miokardo infarktą (kairiojo skilvelio hipertrofija, kairiojo Hiso pluošto priekinės šakelės blokada, priešlaikinės repoliarizacijos fenomenas, persirgta MI ir susiformavusi sienelės aneurizma, stresinė kardiomiopatija, perikarditas, Brugados sindromas, hiperkalemija, hiperkalcemija ir kt.).

Kitas svarbus dalykas – nepamiršti ir kitų ūminio miokardo infarkto, kai ST segmentas pakilęs, ekvivalentų:

- Užpakalinės sienelės MI.
- Platus priekinės sienelės MI.
- Išreikštos trijų VA ligos.
- Apatinis MI ir dešiniojo skilvelio MI.
- Priekinės tarpstilvelinės šakos priekinio segmento kritinis susiaurėji-mas.

Esant šioms būklėms pokyčiai EKG ne visada bus tipiški ūminiam miokardo infarktui, kai ST segmentas pakilęs, tačiau skubi revaskulizacija yra būtina.

Visgi tik mažos dalies pacientų, atvykusių į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių, elektrokardiogramoje bus matyti tipiškas ST segmento pakilimas, daugumos pacientų (40–60 proc.) EKG bus normali arba turės nespecifinių neišeminių pakitimų [124–127]. Taip pat svarbu kartoti EKG dinamikoje, net jeigu pirmoji EKG buvo normos ribose, ypač jeigu pacientas skundžiasi pasikartojančiu krūtinės skausmu.

2.5.2. Troponinas

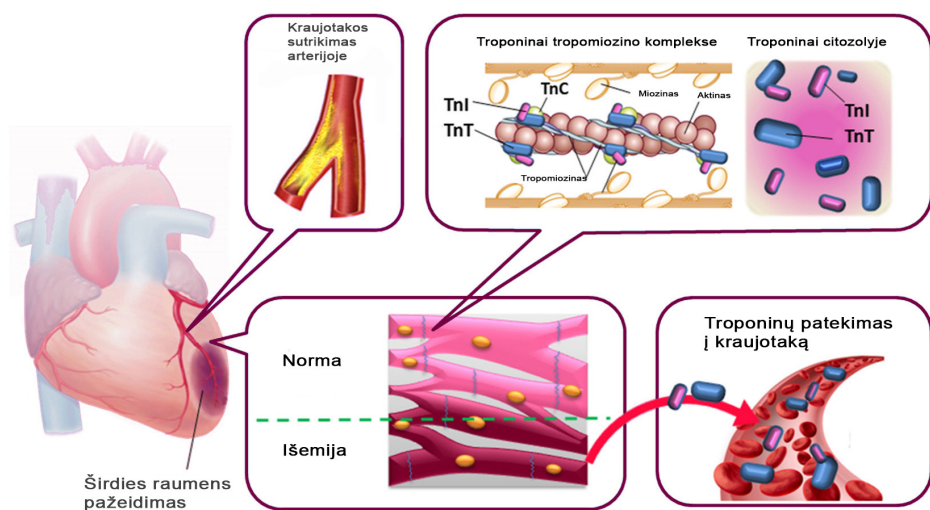
Pirmasis biožymuo, panaudotas miokardo pažeidimai nustatyti, – asparagininė aminotransferazė (AST), tačiau dėl nepakankamo specifiškumo ji miokardo infarkto diagnostikai toliau nebuvo naudojama [128]. 1970 metais kaip miokardo pažeidimo žymenys buvo atrasti laktato dehidrogenazė (LDH) ir kreatino kinazė (CK). Tada 1978 metais buvo atrastas pirmasis metodas mioglobulinui serume nustatyti ir koncentracijos serume tyrimas tapo nepakeičiamas, diferencijuojant MI. Apie 1980 metus, pažengus baltymų elektroforezei, buvo atrastas naujas širdžiai specifinių žymenų nustatymo tyrimas: kreatinkinazės širdies izofermento masės nustatymas (CK-MB), kuris net du dešimtmečius buvo taikomas klinikinėje praktikoje diagnozuojant MI [129]. Pirmasis ūminio MI apibrėžimas buvo pateiktas Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) 1979 metais [130], jame MI diagnozė buvo konstatuojama remiantis klinikiniais simptomais (krūtinės skausmas), elektrokardiografiniais radiniais (patologinis Q dantelis) ir širdies fermentų padidėjimu (CK-MB). Visgi XXI amžiuje nė vienas iš šių laboratorinių biožymenų nebėra naudojamas MI diagnostikoje.

1965 metais buvo atrasta širdies skersaruožių raumenų kontraktilinio aparato dalis – troponinas (I ir T), o 1990 metais jau buvo galima nustatyti jo koncentraciją kraujo serume. Daugelis tyrimų parodė, kad troponinai gali diagnozuoti ūmines širdies ir kraujagyslių ligas tiksliau nei kiti prieš tai naudoti biožymenys (AST, LDH, CK, CK-MB) ir nuo 2000 metų jie buvo rekomenduojami MI diagnostikos gairėse naudoti klinikiniam darbe.

Troponino-tropomiozino kompleksas yra griaučių ir širdies skersaruožių raumenų kontraktilinio aparato dalis. Šis kompleksas randamas visose skersaruožių raumenų sarkomeroose, tačiau jo nėra lygiuosiuose raumenyse. Troponino-tropomiozino kompleksas susideda iš tropomiozino ir trijų troponino subvienetų:

- Troponino C (TnC) – 18 kDa kalcį sujungiantis baltymas, kuris reguluoja aktino filamentų aktyvaciją.
- Troponino I (TnI) – 22 kDa baltymas, kuris sustabdo raumens kontrakciją, prisijungdamas prie TnC ir TnT, dayvaujant kalcio jonams.
- Troponino T (TnT) – 37 kDa didžiausias subvienetas, kuris visą troponinų kompleksą prijungia prie tropomiozino bei aktino filamentų.

Iš šių trijų subvienetų tik dvi specifinės izoformos (TnT ir TnI) ekspresuojamos širdies skersaruožiuose raumenyse ir vadinamos širdies troponinais (šTn). Genai, koduojantys troponino C (TnC) aminorūgščių seką, yra identiški tiek griaučių, tiek širdies raumenyse, todėl TnC miokardo infarkto diagnostikoje nenaudojamas. Didžioji dalis šTn yra struktūriniai baltymai, prisijungę prie plonųjų miofilamentų ir tik nedidelė dalis laisvai plaukioja citozolyje: 6–8 proc. TnT ir 3,5 proc. TnI [7, 9, 131, 132]. Pažeidus kardiomiocito sarkolemą, pirmiausia į kraują išsiskiria laisvai cirkuliuavę troponinai, vėliau, kai suyra ir ląstelės citoskeletas, išsiskiria ir likę troponinų kompleksai (**1 pav.**).



1 pav. Troponinų išsiskyrimo į kraujotaką schema. Paveikslėlis modifikuotas pagal A. Pourali ir kt. [133].

TnI –troponinas I; TnT – troponinas T; TnC – troponinas C.

2018 metais priimtame ketvirtajame pasauliniame miokardo infarkto apibrėžime MI įvardijamas kaip šTn koncentracijos padidėjimas ar sumažėjimas bent viena reikšme, didesne kaip devyniasdešimt devintoji viršutinės normos

ribos procentilė, kartu esant klinikiniais miokardo išemijos požymiams. Miokardo pažeidimas, įrodomas remiantis troponino koncentracijos pokyčiais, pripažintas esminiu MI diagnostikos kriterijumi [62].

Kardiomiocitams negaunant deguonies jau po penkiolikos minučių prasideda miocitų žūtis. Histologiniai nekrozės požymiai atsiranda praėjus 4–6 valandoms. Širdies troponinai yra organui specifiniai pažeidimo žymenys, tačiau ne ligai specifiniai žymenys. Širdies troponinų koncentracijos padidėjimas gali būti tiek išeminio, tiek neišeminio širdies pažeidimo rezultatas arba sukeltas ligų, nesusijusių su ūminiais vainikinių arterijų sindromais, tačiau pažeidžiančių miocitus. Praėjus 2–4 valandoms po miokardo pažeidimo troponinai jau gali būti nustatomi kraujo serume, tačiau pageidaujama ėminių kraujo tyrimui paimti kuo greičiau atsiradus klinikiniais MI simptomams. ŠTn I koncentracija serume po ŪVAS gali išlikti padidėjusi iki 4–7 dienų, o šTnT iki 10–14 dienų. Sveikų asmenų plazmoje normali šTn koncentracija yra 0,1–0,2 ng/L dėl fiziologinės kardiomiocitų netekties per gyvenimą.

Troponino T jautrumas svyruoja nuo 25–65 proc., paėmus ėminį iškart, kai tik išryškėja klinikiniai simptomai, ir padidėja iki 59–90 proc. praėjus 2–6 valandoms, o po 6–12 valandų siekia 100 proc. Troponino I jautrumas, paėmus ėminį iškart, yra mažesnis negu 45 proc., tačiau po 2–6 valandų padidėja iki 69–82 proc. ir 100 proc. pasiekia, praėjus 6–12 valandų nuo simptomų pasireiškimo. Troponinų specifiskumas mažai kinta bėgant laikui ir svyruoja 5TnI nuo 83 iki 98 proc., o šTnT – nuo 86 iki 98 proc.

Šiuo metu daugumoje laboratorijų tradicinis troponinų tyrimas yra pakeistas penktos kartos didelio jautrumo širdies troponinų I ir T tyrimu, kuris nustato troponiną greičiau, su didesniu jautrumu ir tikslumu. Modifikavus tyrimo metu naudojamus monokloninius antikūnus ir padidinus tiriamojo mėginio tūrį nuo 15 iki 50 µL, pavyko sukurti didelio jautrumo troponino tyrimą. Dėl to labai padidėjo tyrimo jautrumas ir galimybė nustatyti kur kas mažesnes troponino koncentracijas kraujyje. Pavyzdžiui, pirmosios kartos troponino jautrumas siekė 0,5 µg/L, iki šiol naudoto trečiosios kartos troponino minimali aptinkama koncentracija siekė 0,05–0,1 µg/L, o ketvirtosios kartos didelio jautrumo troponino minimali aptinkama koncentracija – 0,003 µg/L (3 ng/L). Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) biochemijos laboratorijoje naudojamo didelio jautrumo troponino 99-osios procentilės riba yra 15,6 ng/L moterims ir 35,2 ng/L vyrams. ŠTnI neigiama prognostinė vertė siekia 95 proc. [134–136].

Kadangi atsirado galimybė aptikti ypač mažas troponino koncentracijos reikšmes, sukurti ir greitieji algoritmai, kurie remiasi tų reikšmių pokyčiais laike. Šiuo metu EKD rekomenduoja naudoti 0/1 valandos arba 0/2 valandos diagnostinius algoritmus. Kaip alternatyvą galima naudoti ir anksčiau EKD siūlytą 0/3 valandos algoritmą [137].

0/1 valandos algoritmas

Algoritmas paremtas didelio jautrumo širdies troponino koncentracijos pokyčiu laike. Pirmasis kraujo mėginys pacientui imamas tik atvykus, antrasis po 1 val. Troponino koncentracijos pokyčiai yra vertinami atsižvelgiant į laboratorijoje naudojamą techniką ir skirsis priklausomai nuo gamintojo. Pavyzdžiui, VUL SK naudojamas Abbott ARCHITECT® (Abbott park, Ilinojaus valstija, Jungtinės Amerikos Valstijos) didelio jautrumo troponinas. Jo itin maža reikšmė būtų laikoma < 4 ng/l, maža reikšmė < 5 ng/l (detaliau **6 lentelėje**).

Šio algoritmo saugumą įrodė kelios didelės atsitiktinių imčių studijos [138–140]. Pacientai, kurių itin maža pirmojo troponino koncentracija, gali būti išleidžiami ambulatoriniam gydymui su 99 proc. neigiama nepageidaujamų didžiųjų kardiovaskulinių įvykių prognostine verte [141–143]. Visgi rekomendacijose pažymėta, jog net ir pacientams, kurių troponino koncentracijos vertė maža, reikėtų svarstyti vaizdinius tyrimus, jeigu yra klinikinis įtarimas dėl miokardo išemijos. Invazinė vainikinių arterijų angiografija būtų pirmo pasirinkimo tyrimas, jeigu išlieka didelė ŪVAS tikimybė. O krūvio mėginiai ar VA KTA rekomenduojama mažos ir vidutinės rizikos pacientams. Tolesnis specifinis ištyrimas nerekomenduojamas pacientams, kuriems aiški alternatyvi krūtinės skausmo priežastis.

Teigiama prognostinė reikšmė pacientams, kuriems 0/1 valandos algoritmu diagnozuojamas ŪMI, yra 70–75 proc. [141, 142, 144]. Didelė dalis šių pacientų yra hospitalizuojami, daliai pacientų vėliau bus diagnozuojama kita patologija nei ŪMI [145, 146]. Pabrėžtina, jog šis algoritmas interpretuojamas kartu su klinikiniu ištyrimu ir vertinant EKG, o kartoti dar kartą troponino koncentracijos tyrimą yra privaloma visiems pacientams, kuriems krūtinės skausmas nepraeina. EKD rekomendacijomis paremtas algoritmas pateiktas **2 paveiksle**.

6 lentelė. Troponino koncentracijos verčių interpretavimas pagal gamintoją 0/1 ir 0/2 valandų diagnostikos algoritmuose

Gamintojas	Algoritmas	Itin maža reikšmė	Maža reikšmė	Be pokyčio	Reikšmingas padidėjimas	Pokytis
Hs-cTn I (Architect, Abbott, JAV)	0/1 val.	< 4	< 5	< 2	≥ 52	≥ 5
	0/2 val.	< 4	< 6	< 2	≥ 64	≥ 15
Hs-šTnI (Centaur, Siemens Healthcare GmbH, Vokietija)	0/1 val.	< 3	< 6	< 3	≥ 120	≥ 12
	0/2 val.	< 3	< 8	< 7	≥ 120	≥ 20
Hs-cTn I (Vitros, Clinical Diagnostics, JAV)	0/1 val.	< 1	< 2	< 1	≥ 40	≥ 4
	0/2 val.	< 1	ND*	ND*	≥ 40	ND*
Hs-cTn T (Elecsys; Roche, Šveicarija)	0/1 val.	< 5	< 12	< 3	≥ 52	≥ 5
	0/2 val.	< 5	< 14	< 4	≥ 52	≥ 10
Lentelė sudaryta remiantis 2020 metų EKD rekomendacijomis [5]						

Hs-šTnI – didelio jautrumo širdies troponinas I; Hs-cTnT – didelio jautrumo širdies troponinas T; JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos; ND – nėra duomenų.

0/3 valandos algoritmas

Šis algoritmas leidžia atmesti ŪVAS, jeigu po 3 val. pakartojus troponino koncentracijos tyrimą, jis išlieka laboratorijos normos ribose ir tenkina dvi sąlygas: pacientas nebejaucia skausmo krūtinėje ir jo ŪVAS rizika pagal *GRACE* rizikos skalę yra mažesnė nei 140 balų [147]. Pacientams, kurie atvyko nuo skausmo pradžios praėjus daugiau kaip 6 valandoms, pakanka vieno troponino koncentracijos tyrimo. Šis algoritmas buvo pasiūlytas Europos kardiologų draugijos 2015 metų gairėse [122] ir plačiai paplito klinikinėje praktikoje visoje Europoje. Nepaisant naujų ir greitesnių algoritmų, daugumai klinikistų šis ištyrimas atrodo saugesnis ir aiškesnis, todėl vis dar plačiai naudojamas.

2.5.3. Ultragarsinis širdies tyrimas

Ultragarsinis širdies tyrimas yra naudingas, neinvazinis diagnostinis įrankis Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje, galintis suteikti daug informacijos apie širdies funkciją, vožtuvų ligas ir alternatyvias diagnozes pacientams, besiskundžiantiems krūtinės skausmu. Amerikos kardiologų kolegija (ACC) jau nuo 1997 metų rekomenduoja širdies ultragarsinį tyrimą atlikti Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje [148]. Europos intensyviosios kardiologijos ir Europos širdies vaizdinimo asociacijos rekomenduoja, kad širdies ultra-

garsinis tyrimas būtų rutiniškai pasiekiamas visuose Priėmimo-skubios pagalbos skyriuose ir būtų atliekamas apmokytų specialistų [149]. Tai ne tik geras diagnostinis įrankis, bet kartu ir vaizdinis tyrimas, kurį galima lengvai atlikti prie paciento lovos, todėl tinkamas ir nestabiliems, monitoruojamiems pacientams. Jis tinkamas tiek alternatyvių diagnozių paieškai, tiek miokardo infarkto komplikacijoms aptikti [150]. Žinoma, tai nėra rutininis tyrimas pacientams, kurių itin maža kardiovaskulinė rizika arba kuriems diagnozuota nekardiologinė patologija. Visgi širdies ultragarsinis tyrimas indikuotinas pacientams, besiskundžiantiems krūtinės skausmu, kuriems didelė ŪVAS tikimybė, hemodinamiškai nestabiliems pacientams, kuriems yra ūminis širdies nepakankamumas, esant klinikiniam įtarimui dėl aortinių sindromų, miokardito, perikardito, pacientams, kurių žinoma kardiovaskulinė liga, kaip antai aortos vožtuvo stenozė ar hipertrofinė kardiomiopatija.

2.5.4. Krūtinės ląstos rentgenograma

Krūtinės ląstos rentgenograma yra rutininis tyrimas Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje. Jis naudingas pacientams, besiskundžiantiems krūtinės skausmu, diferencijuojant skausmo priežastį. Didelėje studijoje ketvirtadaliui tokių pacientų buvo rasta kliniškai reikšmingų pakitimų (pneumonija, plaučių edema, kardiomegalija ir kt.) [151]. Taip pat, esant įtarimui, kad krūtinės skausmo priežastis yra ne ūminis vainikinių arterijų sindromas, o plaučių liga (pneumotoraksas, pneumonija ir kt.), Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje turi būti galimybė per 30 minučių atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą. Tačiau yra tyrimų, kurie rodo, jog pacientams, besiskundžiantiems krūtinės skausmu, kuriems nėra tachipnėjos, dusulio, jauniems pacientams krūtinės ląstos rentgenografinis tyrimas yra perteklinis [152].

2.5.5. Krūvio mėginiai

Krūvio mėginiai rekomenduojami pacientams, kurie yra mažos rizikos grupėje, kaip galutinis tyrimas prieš juos išrašant ambulatoriniam gydymui [153, 154]. Visgi šis tyrimas, nors ir rekomenduojamas, daugelyje Priėmimo-skubios pagalbos skyrių Europoje nėra atliekamas. Tyrimai rodo, kad mažos rizikos pacientams atliekant krūvio mėginius, ilgėja jų Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje praleistas laikas, daugėja invazinių vainikinių arterijų angiografijų procedūrų ir didėja sąnaudos be aiškos klinikinės naudos pacientui [155–158]. Visgi krūvio mėginys (veloergometrija) ambulatorine tvarka arba krūtinės skausmo padalinyje turėtų būti atliktas pacientams, kuriems alterna-

tyvi krūtinės skausmo priežastis nebuvo rasta. Tačiau pastaruoju metu keliamos diskusijos, ar mažos rizikos pacientams, išleistiems iš PSPS, iš tiesų šis tyrimas atneša naudos [159, 160].

Veloergometrija – tai fizinio krūvio mėginys, kai elektrokardiograma registruojama pacientui minant specialų medicininių stacionarų dviratį. Europos kardiologų draugija vietoj šio tyrimo rekomenduoja atlikti krūvio echokardiografiją dėl didesnio pastarojo tyrimo jautrumo ir specifiškumo [161, 162]. Tačiau klinikinėje praktikoje tai yra sudėtingas tyrimas, mažas jo prieinamumas net ir didžiosiose šalies ligoninėse. 2020 metais SCOT–HEART tyrimas, vertindamas savo ir gausybę senesnių tyrimų, parodė, kad veloergometrija yra tinkamas būdas pacientų, kurie skundžiasi krūtinės skausmu, rizikos vertinimui. Šio tyrimo galimybės aptikti lėtinę vainikinių arterijų patologiją jautrumas yra 39 proc., specifiškumas 91 proc., teigiama prognostinė reikšmė 58 proc., neigiama prognostinė reikšmė – 82 proc., o neigiama prognostinė reikšmė aptikti kliniškai reikšmingą obstrukcinę lėtinę vainikinių arterijų patologiją siekia 96 proc. [163]. Jeigu palygintume pacientus, kuriems buvo rasta pakitimų šio tyrimo metu, su tais, kuriems šio tyrimo rezultatai buvo normalūs, pirmieji turėjo 2,75 karto didesnę mirties nuo aterosklerozinės vainikinių arterijų ligos tikimybę. Mūsų metodika buvo sudaryta remiantis senesnėmis rekomendacijomis, bet manome, kad ir šių dienų perspektyvoje veloergometrija yra prieinamas ir tinkamas tyrimas, todėl jį įtraukėme į pacientų, kurie buvo išleisti ambulatoriniam gydymui, ištyrimą ir rizikos vertinimą.

2.5.6. Vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografija

Vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografija (VA KTA) tampa vis populiariesnis ir pageidaujamas tyrimas, padedantis vizualizuoti širdies kraujagysles. Apie širdies kompiuterinės tomografijos panaudojimą klinikinėje praktikoje pradėta kalbėti dar 1976 metais [164, 165], tačiau klinikinėje praktikoje šis tyrimas nebuvo plačiai naudojamas dėl techninių sunkumų gauti kokybiškus vaizdus: siauras vainikinių arterijų spindis, glaudus ryšys su vainikinėmis venomis, judesiai susitraukiant širdies raumeniui. Galimybės atsirado 1998 metais, pritaikius EKG sinchronizavimą, spiralinį skenavimą ir KT sistemas, kai yra rekonstrukcijų galimybė [166]. Dar vienas techninis sprendimas, leidęs gerokai sutrumpinti laiką, per kurį nuskenuojamas plokštumos vaizdas, yra dviejų rentgeno vamzdžių montavimas kompiuteriniame tomografe (angl. *Dual Source CT*), tai leido nuskenuoti visą širdį vienu rentgeno vamzdžio apsisukimu.

VA KTA kardiologijoje naudojamas įvertinti kalcio kiekio indeksą vainikinėse arterijose, morfologinę aterosklerotinių plokštelių struktūrą, ertmių būklę.

Visgi Priėmimo-skubios pagalbos skyriuose VA KTA tyrimas nėra paplitęs. Techninės galimybės leisti to paties tyrimo metu vaizduose diferencijuoti krūtinės ląstos skausmo priežastis tarp plaučių arterijos tromboembolijos (PATE), ūmaus aortinio ir ūmaus vainikinių arterijų sindromo (angl. *triple rule out*), tačiau kol kas šis diagnostinis protokolas nėra plačiai rekomenduojamas [167, 168].

Visgi jeigu vertintume VA KTA diagnostinį tikslumą, nustatant reikšmingas vainikinių arterijų spindžio stenozes šio tyrimo jautrumas siekia 95–99 proc., specifiskumas 68–93 proc. [169]. Nors diagnostinės vertės, pateikiamos įvairiose studijose, skyrėsi, tačiau beveik visuose tyrimuose KT pasižymėjo didele neigiama prognostine verte (99–100 proc.) – taigi galima patikimai atrinkti pacientus, kurių vainikinėse arterijose reikšmingų spindžio susiaurėjimų nėra, o tai ypač svarbu išleidžiant pacientus, besiskundžiančius krūtinės skausmu, tolesniam ambulatoriniam ištyrimui.

Kitos sąlygos, kurios, nepaisant galimos naudos pacientui ir klinikistui, lemia šio tyrimo ribotumą Priėmimo-skubios pagalbos skyriuose, yra sudėtingas paciento paruošimas tyrimui. Visų pirma ŠSD tyrimo metu geriausiai vaizdų kokybei užtikrinti turi būti mažiau nei 60 k/min. Šiam tikslui pasiekti dažniausiai naudojamas beta adrenoblokatorius – leidžiamosios formos metoprololis nuo 2,5 mg iki 30 mg. Geriamoji metoprololio forma taip pat galima, tačiau ji veikia lėčiau, todėl paciento paruošimas užtrunka ilgiau. Pacientams, kurie negali vartoti beta adrenoblokatorių, ŠSD sumažinti galima skirti nedihidropiridininių kalcio kanalų blokatorių (verapamilio ar diltiazemo) arba ivabradino [170, 171]. Geresnei vaizdų kokybei pasiekti prieš tyrimą taip pat yra skiriama 0,4–0,8 miligramų poliežuvinės formos nitroglicerino. Kadangi tyrimas atliekamas naudojant kontrastinę medžiagą, būtina įvertinti pacientų inkstų funkciją ir rekomenduojama užtikrinti adekvačią hidrataciją prieš procedūrą. Tyrimą apsunkina ir didelis paciento kūno masės indeksas, nesugebėjimas suprasti kvėpavimo komandų, širdies dažnio variabilumas ir aritmija.

Kalcio kiekis vainikinėse arterijose nustatomas remiantis dideliu jo tankiu KT vaizduose (> 130 Haunsfeldo vienetų slenkstinis tankumo dydis). Kalcio kiekis vainikinėse arterijose taip pat yra nepriklausomas prognostinis kardiovaskulinių įvykių faktorius, todėl tinka ne tik diagnozuoti aterosklerozinę šir-

dies kraujagyslių ligą, bet ir patikslinti paciento prognozę bei pasirinkti tolesnę gydymo taktiką [172]. 2021 metais Amerikos kardiologų draugija nurodė IA klasės rekomendacija atlikti VA KTA Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje vidutinės rizikos pacientams, kuriems ŪVAS nepasitvirtino arba jų ištyrimas buvo nepakankamas [173]. Taip pat potencialiai atliktas Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje šis tyrimas, net ir radus šiuo metu nereikšmingų pakitimų, pacientui duoda naudos, nes dažniau paskiriami ir tęsiami statinai dislipidemijos korekcijai [174].

Pagrindinė vainikinių arterijų KT angiografijos užduotis yra įvertinti arterijų spindžio būklę. Pagal šio tyrimo rezultatus, pacientus galima suskirstyti į tris grupes:

- I – vainikinėse arterijose reikšmingų spindžio stenozų KT vaizduose nenustatoma.
- II – vainikinėse arterijose nustatoma ribinė spindžio stenozė.
- III – vainikinėse arterijose nustatoma didelio laipsnio spindžio stenozė.

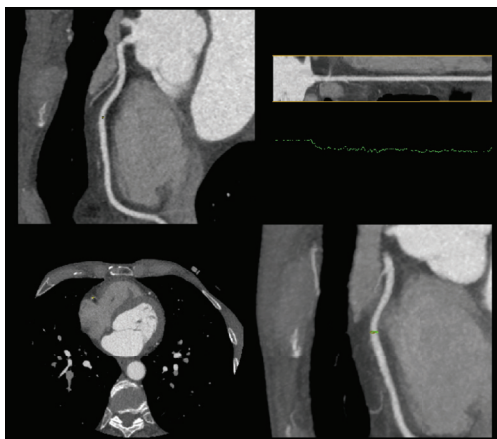
Nereikšminga spindžio stenozė laikomas skersmens susiaurėjimas iki 50 proc., o didelio laipsnio stenozė laikomas skersmens susiaurėjimas daugiau kaip 75 proc. (KT angiografijos vaizdų pavyzdžiai pateikti **3 pav.**).

Be to, tyrimas leidžia įvertinti ir aterosklerozinių plokštelių morfologinę struktūrą ir net įvertinti, koks komponentas jose vyrauja. Yra duomenų, kad ūmūs vainikinių arterijų sindromai dažniau vystosi esant mažo tankio plokštelėms [175].

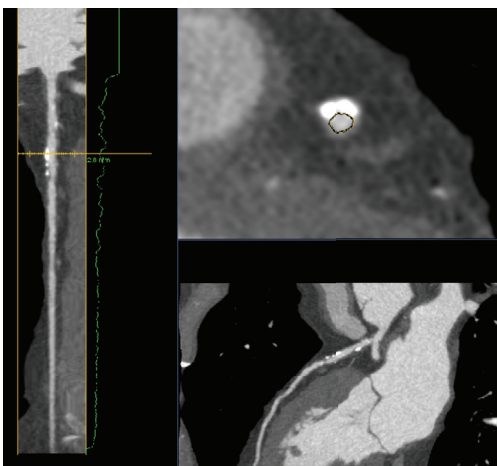
Naujausios Europos kardiologų draugijos ūminio vainikinių arterijų sindromo, kai ST nepakilęs, gairės [5] rekomenduoja VA KTA tyrimą mažos ir vidutinės rizikos grupės pacientams, kai, ištyrus PSPS, krūtinės skausmo priežastis lieka nenustatyta.

Pacientų, kurie išrašyti iš Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus neturėjo reikšmingų stenozų VA KTA vaizduose, buvo geros išeitys, išgyvenamumas, mažesnis sugrįžimo į PSPS dažnis ir pakartotinės hospitalizacijos dažnis [176]. VA KTA atlikimas PSPS taip pat sumažina hospitalizacijų poreikį [177]. Kai kurių studijų duomenimis, net sutrumpindavo apsilankymo Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje trukmę [178]. CONFIRM registro paskelbtais duomenimis, VA KTA tinka ne tik ŪVAS atmetimui (atmetant aterosklerozinę širdies ir kraujagyslių ligą (AŠKL)), bet ir pacientų rizikos stratifikavimui, prognozuojant miokardo infarktą ir mirtį [179].

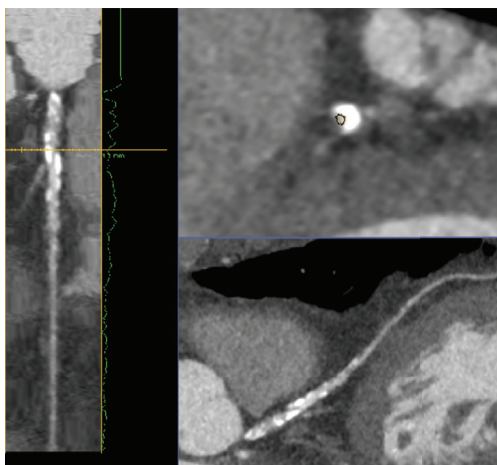
I – vainikinėse arterijose
reikšmingų spindžio
stenozijų nematyti.



II – vainikinėse arterijose
nustatoma ribinė spindžio
stenozė.



III – vainikinėse arterijose
nustatoma didelio laipsnio
spindžio stenozė.



3 pav. Vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografijos vaizdų pavyzdžiai

Kita vertus, pacientams, kurie jau serga aterosklerozine širdies kraujagyslių liga, turi didesnę kalcio indeksą, yra po aortovainikinių jungčių operacijų, šis tyrimas neduoda pridėtinės vertės ir net gali padažninti invazinės vainikinių arterijų angiografijos poreikį [180]. Be visa ko, yra nemažai ligoninių, kurios negali užtikrinti 24 valandų tarnybos, nes tiek technologai, tiek radiologai turi turėti šio tyrimo atlikimo ir vaizdų vertinimo patirties.

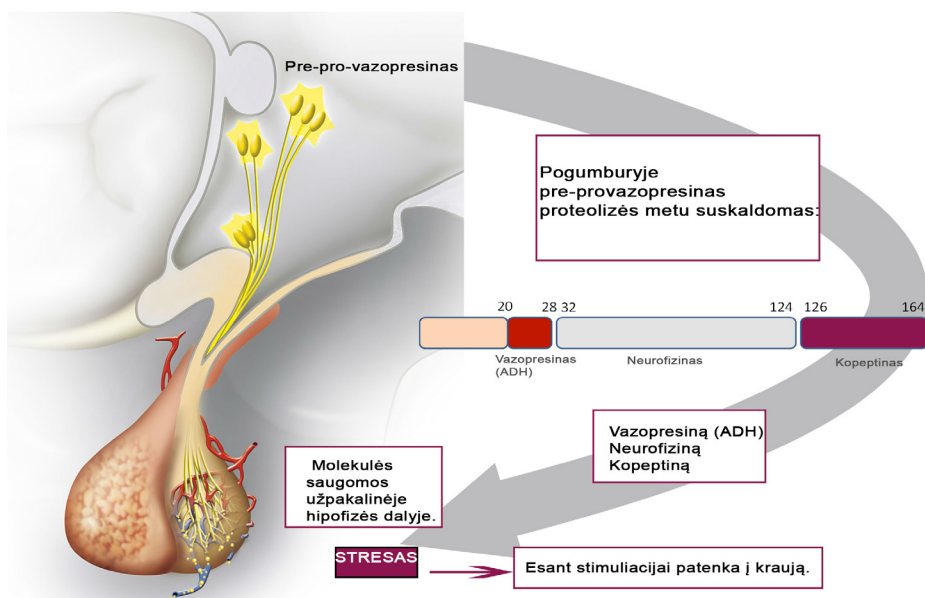
Pastaraisiais metais daug dėmesio skiriama VA KTA panaudojimui Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje dėl didelės neigiamos prognostinės vertės. Naujausi tyrimai parodė, kad anksti PSPS atliktas VA KTA yra saugus tyrimas, kuris gerokai sumažina sąnaudas ir hospitalizacijos dažnį bei laiką [177, 181]. PROMISE klinikinis tyrimas rodo ir galimą didesnę šio tyrimo naudą pacientui negu krūvio mėginiai (krūvio elektrokardiografija, krūvio echokardioskopija) [182].

2.6. Kopeptinas

2.6.1. Struktūra ir sintezė

Antidiuretinis hormonas (ADH) arba kitaip arginino vazopresinas (AVP) – vienas iš svarbiausių hormonų, dalyvaujantis įvairiuose fiziologiniuose procesuose. AVP svarbus ne tik skysčių homeostazės palaikymui ar kraujagyslių tonuso reguliavimui. Viena iš jo funkcijų – endokrininio atsako į stresą valdymas. 1953 metais Rogeris Acheris pirmasis aprašė AVP struktūrą ir apibūdino ją kaip nonapeptidą [183]. Deja, dėl tokios mažos AVP molekulės, greito jos irimo ir nestabilumo kraujo ėminiuosetikslius šio biožymens matavimas yra beveik neįmanomas [184]. Tai paskatino tolesnius tyrimus ir 1972 metais Holwerda aprašė naują 39 aminorūgščių ilgio glikopeptidą, aptiktą kiaulių hipofizėje [185]. Pats R. Acheris vėliau šią molekulę pavadino kopeptinu, o nuo 2006 metų kopeptinas įvardijamas kaip biožymuo.

Kopeptinas ir AVP turi bendrą prohormoną – tai 164 aminorūgščių molekulė, įvardijama kaip preprovazopresinas. Molekulę sudaro šios dalys: signalinis baltymas, AVP, neurofizinas II ir kopeptinas [186]. Arginino vazopresino prekursoriaus baltymo sintezė organizme (**4 pav.**) vyksta dviem atskirais neuroendokrininiais mechanizmais.



4 pav. Kopeptino sintezės schema

Pirmasis – kai preprovazopresinas yra išskiriamas iš užpakalinės posmegeninės liaukos dalies. Šiuo atveju preproAVP yra gaminamas hipofizės supraoptinių ir paraventriculinių branduolių magnoceliuliariniuose neuronuose. Neuronų aksoninio transporto metu iš branduolių per piltuvėlį molekulės patenka į neurohipofizę. Transporto metu vyksta keturios fermentinės reakcijos, kurių metu iš preprovazopresino susidaro AVP, neurofizinas II ir kopeptinas [187]. Šie vyksmai užsibaigia neurohipofizėje, iš kurios, esant osmoliariškumo ar hemodinamikos pokyčiams organizme, ir išskiriami AVP, neurofizinas II ir kopeptinas. Į kraujotaką visos šios molekulės išskiriamos vienodais kiekiais [188].

Antrasis sintezės mechanizmas – preprovazopresino gamyba parvoceliuliariniuose hipofizės neuronuose. Šio mechanizmo ypatumas – AVP ir kopeptinas išskiriami tiesiai į hipofizės portinės sistemos kapiliarus, kuriais molekulės nukeliauja į priekinę posmegeninės liaukos dalį. Šio mechanizmo metu AVP veikia į endokrinines ląsteles ir į kraujotaką išskiriamas adrenokortikotropinis hormonas (AKTH) bei kortizolis [189]. Toks veikimo ir sintezės mechanizmas apibrėžia AVP ir kopeptiną kaip streso ženklą.

2.6.2. Funkcija (receptoriai ir veikimo mechanizmas)

Kopeptino funkcija organizme dar nėra tiksliai apibrėžta. Tačiau daug informacijos turima apie AVP funkciją. Į kraujotaką AVP ir kopeptinas yra išskiriami ekvimoliariu kiekiu, todėl kopeptino kiekio apskaičiavimas galėtų būti naudojamas su AVP funkcija ir išskyrimu susijusių ligų diagnostikai [190]. AVP jungiasi prie su G baltymu sujungtų receptorių. Išskiriamos dvi dominuojančios šių receptorių rūšys: V1 – reguliuojantis arteriolių vazokonstrikciją ir V2 – reguliuojantis diurezę inkstuose. Taip pat išskiriami V3 receptoriai, esantys priekinėje hipofizės dalyje, atsakingi už AKTH išskyrimą į kraujotaką.

Daugiausia organizme aptinkama AVP V1 receptorių, kurių labiausiai išnagrinėta funkcija yra kraujo spaudimo reguliavimas. V1 receptorių daugiausia aptinkama kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse. Prisijungęs prie receptoriaus AVP sukelia intraceliulinio kalcio koncentracijos padidėjimą, kuris nulemia lygiųjų raumenų susitraukimą. Taip vazopresino ir V1 receptorių sąveika sukelia arteriolių vazokonstrikciją. Aprašoma, kad AVP, sąveikaudamas per V1 receptorių, netiesiogiai aktyvuoja ir krešėjimo sistemos komponentus – stimuliuojamas VIII krešėjimo ir von Willebrando faktorių išskyrimas [191].

Tačiau pagrindine AVP funkcija yra laikomas skysčių homeostazės palaikymas. AVP V2 receptoriai išsidėstę surenkamųjų kanalėlių kylančiosios dalies ląstelėse. Sąveikaudamas su receptoriais, AVP paskatina du procesus: skatina matricinės ribonukleino rūgšties (RNR) sintezę, kuri svarbi akvaporino-2 sintezei, ir skatina pūslelių su akvaporinu-2 transportą iki apikalinės surenkamųjų kanalėlių ląstelių membranos bei įsiterpimą į ją. Akvaporinas-2 lemia vandens absorbciją iš šlapimo. Dėl šios sąveikos AVP lemia skysčių retenciją organizme [188].

V3 AVP receptoriai lokalizuojasi adenohipofizėje. Sąveika su šiais receptoriais lemia AKTH išskyrimą į kraujotaką, dėl to AVP prisideda ir prie endokrininio atsako į stresą reguliavimo [192].

Nors mokslo pasaulyje dar nėra sutarimo dėl tikslios kopeptino fiziologinės reikšmės, yra duomenų, kad kopeptinas svarbus taisyklingam baltymų molekulių struktūros susiformavimui. Kopeptinas turi įtakos taisyklingam AVP prekursoriaus susiformavimui, taip pat yra duomenų, kad veikdamas per kalneksino ir kalretikulino sistemą lemia taisyklingą molekulių struktūros susiformavimą. Tai svarbu funkcionalių hormonų sintezei [193].

2.6.3. Matavimo metodai

Kopeptino koncentracija kraujo serume yra matuojama dviem metodais: imunoluminometrinio ir imunofluorescencinio. Daugiausia literatūroje kalbama apie kopeptiną, kuris buvo apskaičiuotas imunoluminometrinio metodu, kopeptino koncentraciją pateikiant pmol/l vienetais.

- Normalios reikšmės

Morgenthalerio ir kt. atliktoje studijoje su savanoriais buvo išsiaiškinta, kad vidutinė kopeptino koncentracija sveiko žmogaus kraujo plazmoje svyruoja nuo 1 iki 13,8 pmol/l, mediana – 4,2 pmol/l. Taip pat pastebėta, kad kopeptino koncentracija nesiskyrė skirtingų amžiaus grupių asmenų kraujo plazmoje [184]. Panašūs rezultatai gauti ir kituose tyrimuose, kuriuose imtis buvo didesnė – kopeptino koncentracija sveikų žmonių kraujyje svyravo tarp 1 ir 13 pmol/l, o mediana buvo mažiau nei 5 pmol/l [194].

- Osmoliariškumo įtaka matavimui

Kopeptino koncentracijos matavimui įtakos turi kraujo osmoliariškumo pokyčiai ir arterinis kraujo spaudimas. *Morgenthalerio* ir kt. atliktame tyrime stebėti kopeptino koncentracijos svyravimai normos ribose esant kraujo osmoliariškumo pakitimams – didėjant osmoliariškumui, didėja ir kopeptino koncentracija. Savanorių, kuriems taikytas protarpinis badavimas ir išgeriamo vandens kiekio ribojimas, serumo kopeptino koncentracija buvo reikšmingai padidėjusi. Suleidus hipertoninio druskos tirpalo, kopeptino koncentracija padidėjo iki $19,8 \pm 4,8$ pmol/l ir atvirkščiai – skyrus hipotoninio druskos tirpalo, kopeptino koncentracija sumažėjo [184].

- Kraujo spaudimo įtaka matavimui

Kraujo spaudimo įtaka kopeptino koncentracijai kraujo serume buvo tyrinėta pasitelkiant eksperimentines studijas su gyvūnais. Stebėtas ryškus kopeptino padidėjimas, esant dideliame kraujo spaudimo sumažėjimui dėl indukuoto hemoraginio šoko. Taikius infuzoterapiją, kopeptino koncentracija atitinkamai mažėjo, kol pasiekė plato koncentraciją [195]. Ši tendencija buvo matoma visų tyrime dalyvavusių gyvūnų kraujyje – kopeptino koncentracija kraujyje ryškiai didėja, esant hipotenzijai.

2.6.4. Kopeptino koncentracijos tyrimas pacientams, kuriems įtariamas ūminis vainikinių arterijų sindromas

Pasaulyje didėjant skubios pagalbos skyrių apkrovai ir ilgėjant laukimo laikui, padidėja blogos pacientų išeities rizika. Ieškoma naujų algoritmų ir biožymenų, leidžiančių saugiai ir greitai atmesti ar patvirtinti ūminį vainikinių

arterijų sindromą. Vienas iš tyrinėjamų biožymenų saugiam ŪVAS atmetimui – kopeptinas. Kaip jau žinoma, kopeptinas yra endokrininio streso žymuo. Įvykus ūminiam miokardo infarktui, kopeptino padidėjimas kraujyje siejamas su hemodinamikos pokyčiais išemijos epizodo metu, tačiau kopeptino padidėjimas kraujyje siejamas ir su bet kokia organizmo reakcija – dideli jo kiekiai užfiksuoti širdies nepakankamumo, pneumonijos, insulto ar hemoraginio, septinio šoko metu. Tad ūminio miokardo infarkto diagnozės patvirtinimui kopeptinas dėl mažo specifiškumo klinikinėje praktikoje nenaudojamas [196]. Tačiau jis gali būti panaudojamas ankstyvam ir saugiam ŪVAS atmetimui [197]. Kopeptino koncentracija kraujyje pradeda didėti praėjus kelioms minutėms nuo hemodinaminio streso pradžios. Todėl keliama hipotezė, kad esant normalioms troponino ir kopeptino reikšmėms būtų galima saugiai atmesti ŪVAS diagnozę ir, nekartojant troponino tyrimo dinamikoje, saugiai išleisti pacientus ambulatorinei priežiūrai ir gydymui [198, 199]. Tačiau yra atvejų, kai esant nepadidėjusiems abiem biožymenims, pacientams ŪMI pasitvirtino. Taip pat yra studijų, kuriose teigiama, kad atsiradus didelio jautrumo troponinui, kopeptino panaudojimas neprideda papildomos diagnostinės vertės ŪMI atmetimui [200, 201].

Papildomi biožymenys, atspindintys kitus patofiziologinius mechanizmus, padėtų įvertinti pacientų riziką ŪVAS. Atliktos studijos, kuriose kopeptinas buvo panaudotas kartu su troponinu ir rizikos skalėmis, vertinant ŪVAS riziką. Pastebėta, kad esant normalioms troponino ir kopeptino reikšmėms, mažos ir vidutinės rizikos grupei pagal *GRACE* skalę neigiama prognostinė vertė buvo didesnė nei 99 proc. [202].

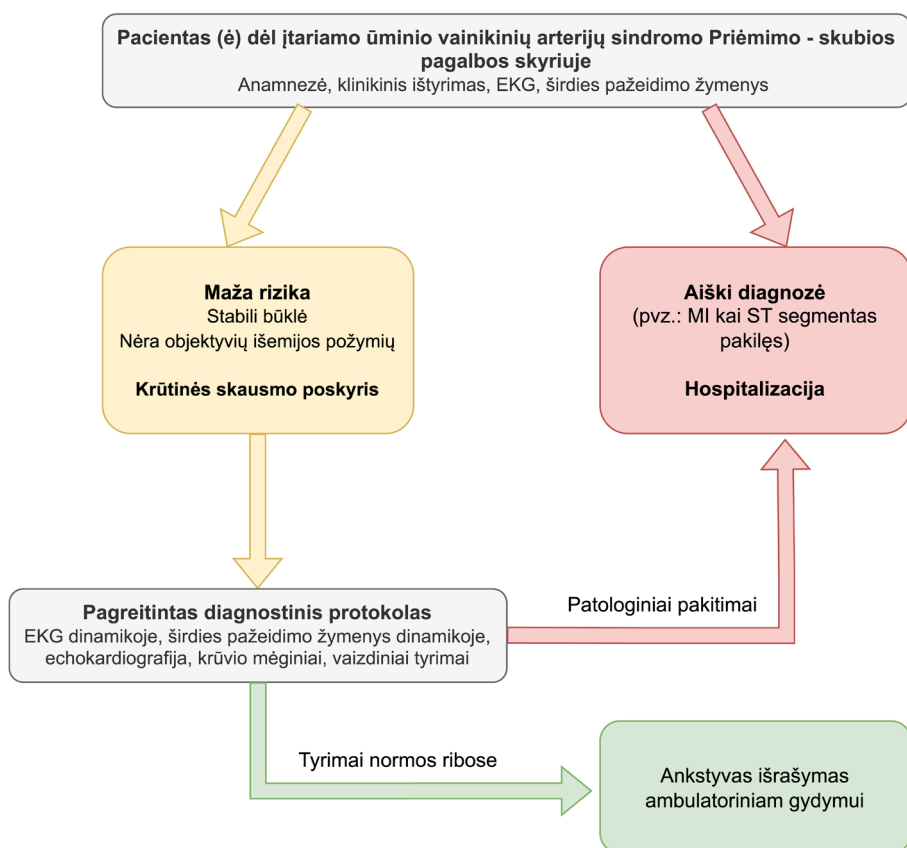
Pacientams, patyrusiems ŪMI, padidėja pakartotinio širdies raumens išemijos epizodo ir su miokardo pažeidimu susijusių komplikacijų išsivystymo rizika. Didelio jautrumo troponinas yra patvirtintas biožymuo išgyvenamumo vertinimui pacientams, patyrusiems ne ST segmento pakilimo miokardo infarktą [5]. Tačiau ir mažos rizikos pacientų troponino koncentracija gali būti padidėjusi. Ir atvirkščiai – ne visų didelės rizikos pacientų kraujo ėminiuose troponino koncentracija yra padidėjusi. Atliktose studijose gauti duomenys, kad pacientams, kurių kraujyje kopeptino koncentracija nebuvo padidėjusi, rizika, kad bus pakartotinių kardiovaskulinių įvykių, nebuvo didesnė nei įprasto ištyrimo metu. Taip pat šie pacientai Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje praleido mažiau laiko ir buvo išleidžiami ambulatoriniam gydymui dažniau [203].

Kopeptino panaudojimas gali būti pritaikomas ne tik ūminio miokardo infarkto diagnozės atmetimui. Kopeptinas vadinamas endokrininio streso žymeniu, todėl jo koncentracijos pokyčiai būdingi ir kitokių ūminių būklių metu.

2.7. Krūtinės skausmo poskyrio reikšmė

Krūtinės skausmo poskyris – tai specialiais protokolais paremtas skyrius, skirtas nuodugniam pacientų, besiskundžiančių krūtinės skausmu, ištyrimui. Jame turėtų atsidurti pacientai, kurių galutinė krūtinės skausmo priežastis nepaiškėjo ištyrus juos Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje arba tų, kurių rizika yra per didelė, kad jie būtų išrašyti tiesiai iš PSPS (**5 pav.**).

JAV ir UK atliktuose tyrimuose krūtinės skausmo poskyriuose pacientų ištyrimas buvo aukšto lygio ir prilygo stacionariniam, tik buvo atliktas per trumpesnę laiką ir mažesnėmis sąnaudomis [204, 205]. Tų pačių studijų teigimu, pacientų pasitenkinimas taip pat buvo didesnis.



5 pav. Pacientų ištyrimo schema Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje, esant krūtinės skausmo poskyriui ligoninėje [5].

MI – miokardo infarktas; EKG – elektrokardiograma.

2017 m. Europos intensyviosios kardiologijos asociacija išleido krūtinės skausmų poskyrių kūrimo Europoje rekomendacijas [206]. Vokietijoje tokių poskyrių yra 244 [207]. Likusioje Europoje tokių dedikuotų poskyrių yra mažai arba jie integruoti kaip padaliniai į stacionaro skyrius arba Priėmimo-skubios pagalbos skyrius.

Tyrimai rodo, kad dedikuotuose krūtinės skausmo padaliniuose ne tik atliekamas išsamus paciento ištyrimas, remiantis naujausiomis rekomendacijomis [208, 209], bet ir pagerėja pacientų, kuriems diagnozuojamas ŪVAS, iš-eitis [210]. Taip pat pacientų gydymas šiame poskyryje suteikia daugiau laiko jiems paaiškinti apie sveiką gyvenimo būdą, AŠKL prevencijos ypatumus ir duoti išsamesnes rekomendacijas.

2.8. Literatūros apibendrinimas

Pacientų, besiskundžiančių krūtinės skausmu, ištyrimas paremtas nuodugniu anamnezės surinkimu, klinikiu vertinimu, nepriekaištingu EKG interpretavimu ir širdies biožymenų koncentracijos rezultatais. Didelio jautrumo troponinas ir nauji diagnostiniai algoritmai leidžia efektyviai diagnozuoti ir atmesti ŪVAS diagnozę daugeliui mažos rizikos pacientų. Daliai jų krūtinės skausmo priežastis išliks neaiški, o kardiologo konsultacijos ambulatoriškai teks laukti ilgai. Likusiems, maždaug ketvirtadaliui pacientų, kuriems diagnozė atlikus pradinį ištyrimą lieka neaiški, praleis Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje ilgesnį laiką ir, tikėtina, bus hospitalizuoti dėl detalesnio ištyrimo poreikio (krūvio mėginiai, invazinė vainikinių arterijų angiografija ir kt.). Didelės rizikos pacientai faktiškai visada yra hospitalizuojami ir jų ištyrimas stacionare užtrunką ilgą laiką. Rasti greitą, saugų, išsamų ir geriausia klinikiškai paremtą ištyrimą, individualiai įvertinus pacientų riziką, yra nelengvas uždavinys šių dienų skubiosios medicinos pagalbos gydytojui, gydytojai kardiologui ir kitiems specialistams, dirbantiems PSPS su pacientais, kuriems įtariamas ŪVAS, kai ST segmentas nepakilęs.

3. METODIKA

Šis tyrimas atliktas perspektyviaja stebėsenos metodika. Tyrimas buvo atliktas Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikos (VUL SK). Buvo gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas (Nr. 158200-18-985-491) atlikti biomedicininį tyrimą. Šis mokslinis tyrimas atitinka Helsinkio deklaracijos principus [211].

Pacientai, kurie buvo įtraukti į tyrimą, buvo apklausiami ir nuasmeninti duomenys apie jų sveikatos istoriją kaupiami specialiai tyrimui sukurtoje duomenų bazėje. Rinkti epidemiologiniai (amžius, lytis, rizikos veiksniai, duomenys apie gretutines ligas) ir laboratorinių bei instrumentinių tyrimų duomenys.

Įtraukimo į tyrimą ir stebėsenos protokolą sukūrė darbo vadovas prof. dr. Pranas Šerpytis ir doktorantė Renata Juknevičienė. Pacientų atranką į tyrimą ir pacientų stebėseną atliko doktorantė ir gydytojai tyrėjai, nurodyti biomedicininio tyrimo protokole.

3.1. Įtraukimo į tyrimą protokolą

Pacientai, kurie skundėsi krūtinės skausmu ir kreipėsi į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių:

A) Tiriamieji, kurie patys kreipėsi į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių. Pagrindinis jų skundas buvo krūtinės skausmas, kai kardiologas įtaria ŪVAS.

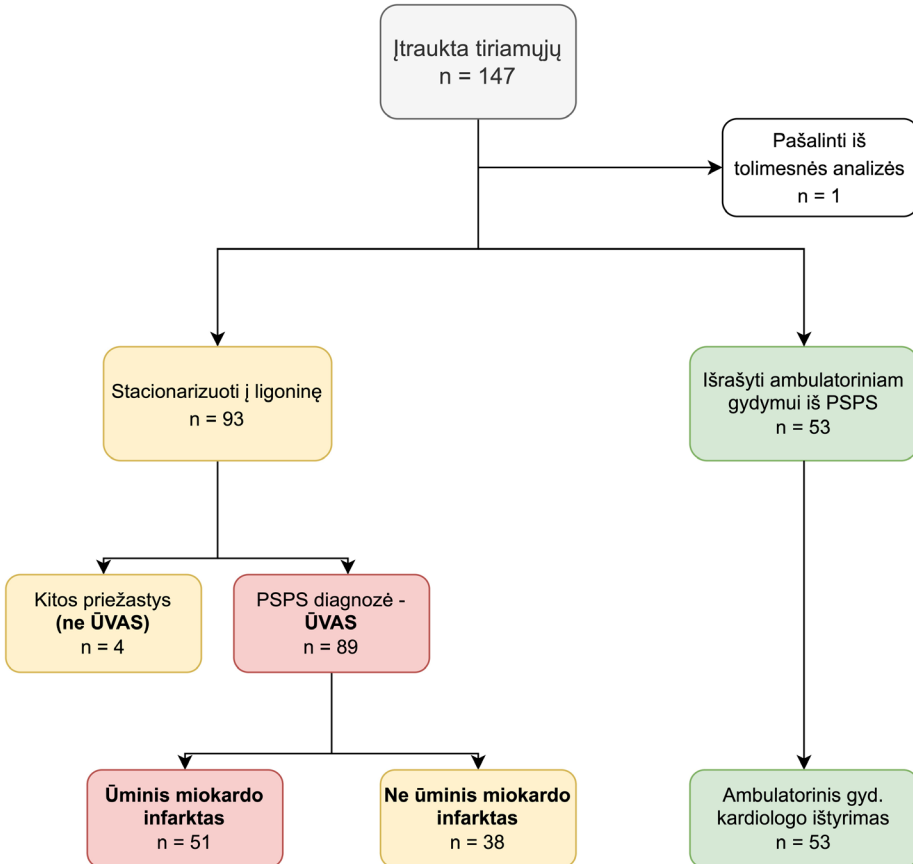
B) Tiriamieji, kurie atvyko greitosios medicinos pagalbos (GMP) automobiliu ar su siuntimu iš kitų gydymo įstaigų, įtariant ŪVAS, kai ST segmentas nepakilęs (GMP kortelėje ar siuntime iš kitos gydymo įstaigos buvo nurodyta diagnozė (TLK-10 – AM kodas):

- Skausmas širdies plote (R07.2).
- Krūtinės skausmas, nepatikslintas (R07.4).
- Nestabilioji krūtinės angina (I20.0).
- Ūminis miokardo infarktas (ne ST pakilimo, nepatikslintos lokalizacijos) (I21.9).

Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kurie atitiko įtraukimo kriterijus ir jų atveju nebuvo neįtraukimo kriterijų. Prieš įtraukiant į tyrimą visi tiriamieji pasirašė asmens informavimo ir asmens sutikimo formą. Kadangi sekimo protokolas išplėstinis, vienu metu sekamų ligonių skaičius buvo ribotas, todėl ne visi pacientai, kurie atitiko įtraukimo kriterijus, buvo įtraukiami į tyrimą.

3.2. Tyrimo eiga ir modelis

Tyrimas vyko nuo 2018 metų sausio mėnesio iki 2020 metų rugsėjo mėnesio, VUL Santaros klinikose. Tyrimo schema pavaizduota **6 paveiksle**.



6 pav. Tyrimo schema.

gyd. – gydytojas; n – tiriamųjų skaičius; PSPS – Priėmimo-skubios pagalbos skyrius; ŪVAS – ūminiai vainikinių arterijų sindromai.

3.3. Pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijai

1. Pacientai, kuriems Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje įtariamas ūminis vainikinių arterijų sindromas, kai ST segmentas nepakilęs.
2. Informuoti, sutikę ir asmens informavimo formą bei sutikimo formą pasirašę pacientai.
3. Ne jaunesni nei 18 metų vyrai ir moterys.

3.4. Pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijai

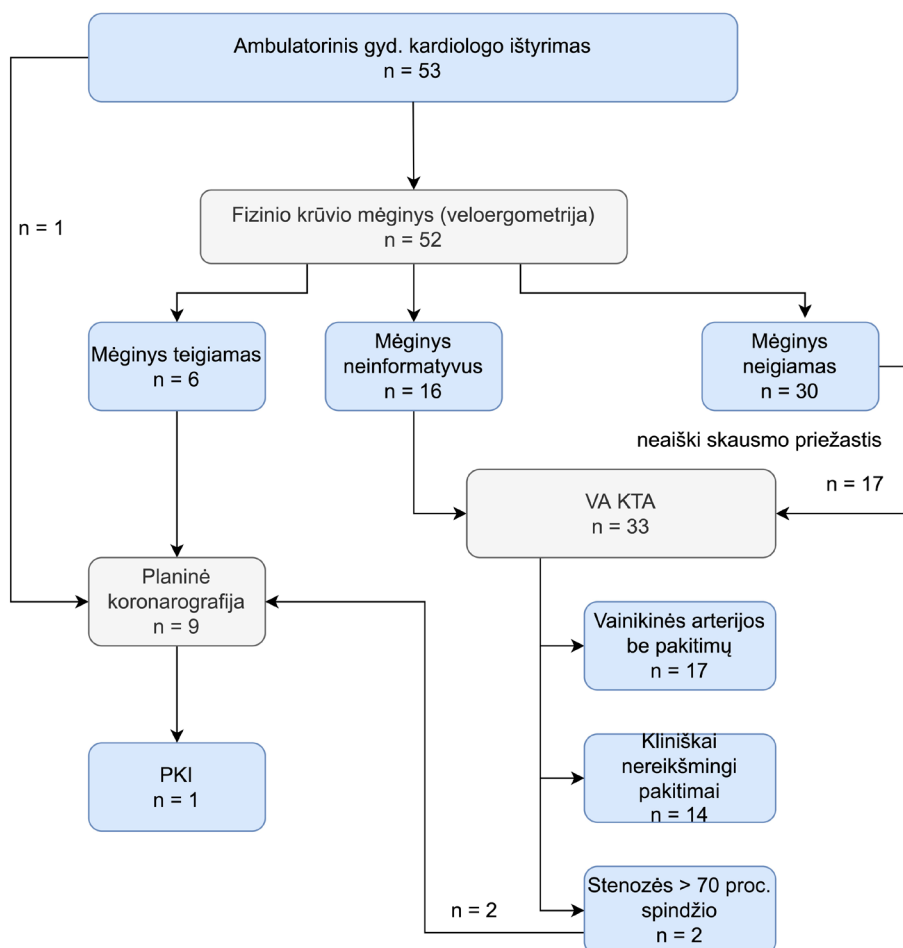
1. Informuoti, tačiau nesutikę ir asmens informavimo bei sutikimo formos nepasirašę pacientai.
2. Pacientai, kuriems užrašius EKG, diagnozuotas ūminis miokardo infarktas, kai ST segmentas pakilęs.
3. Pacientai, kurie sekimo metu atsisakė toliau dalyvauti atliekamame tyrime arba su kuriais nepavyko susisiekti.
4. Pacientai, sergantys III–IV stadijos onkologinėmis ligomis ar turintys diagnozuotą psichikos ligą.
5. Nėštumas.
6. Hemodinamiškai nestabilūs pacientai (atvykę po gaivinimo, esant kardiogeniniam ar kitos kilmės šokui, kuriems sistolinis arterinis kraujo spaudimas (sAKS) < 90 mmHg, esant gyvybei pavojingiems ritmo sutrikimams, nesąmoningi pacientai).

3.5. Pacientų ištyrimas Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje

Pacientai Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje buvo tiriami gydančio gydytojo kardiologo nuožiūra pagal galiojančias įstaigos procedūras ir rekomendacijas. Pacientų tyrimus sudarė, bet neapsiribojo: EKG, automatizuotas hematologinis kraujo tyrimas, didelio jautrumo C reaktyvus baltymas (CRB), B tipo natriurezinis peptidas (BNP), koagulograma, krūtinės ląstos rentgenoograma ir kiti. Taip pat gydančio gydytojo nuožiūra ir remiantis gautais tyrimų rezultatais buvo skiriamos kitų gydytojų specialistų konsultacijos. Pacientai buvo hospitalizuojami arba išrašomi iš Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus gydytojo nuožiūra, nesikišant tyrėjui.

3.6. Stebėsenos protokolas

Pacientai, kurie atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus ir pasirašė sutikimo dalyvauti tyrime formą ir kurie nebuvo hospitalizuoti iš Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus, buvo papildomai tiriami (**7 paveikslas**). Pacientai ne vėliau kaip per mėnesį nuo išrašymo iš PSPS atvyko planinei kardiologo konsultacijai, jiems buvo atliekami kraujospūdžio matavimai gydytojo kabinete, ramybės širdies ultragarsinis tyrimas, EKG ir veloergometrija. Jeigu po ištyrimo krūtinės skausmo priežastis liko neaiški arba veloergometrijos tyrimas buvo neinformatyvus, pacientams papildomai buvo atlikta VA KTA.



7 pav. Ambulatorinio ištyrimo schema.

gyd. – gydytojas; n – tiriamųjų skaičius; VA KTA – vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografija; PKI – perkutaninė vainikinių arterijų intervencija.

Visi pacientai po apsilankymo Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje buvo stebimi 1 mėn., 3 mėn. ir 6 mėn. Buvo registruojami šie didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai įvykiai (angl. *MACE major adverse cardiovascular events*):

1. Mirtis. Pacientas, išrašytas iš ligoninės, mirė dėl nedetalizuotos priežasties.
2. Miokardo infarktas (MI). MI diagnozė patvirtinta ligos istorijos dokumentais.

3. Hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo (ŠN) paūmėjimo. ŠN epizodas patvirtintas ligos istorijos dokumentais.
4. „Kaltosios“ kraujagyslės perkutaninė koronarinė intervencija. Atlikta pakartotinė perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) į kraujagyslę, dėl kurios išsivystė ŪVAS.

3.7. Rizikos vertinimas

Tiriamųjų rizika buvo vertinama naudojantis *GRACE* [212] ir *HEART* [94] rizikos stratifikavimo skalėmis.

GRACE rizikos vertinimo skalė vertina: amžių, širdies susitraukimo dažnį, sistolinį kraujo spaudimą, Killip klases, širdies veiklos sustojimą, kreatinino koncentraciją kraujyje, ST segmento nuokrypį nuo izolinijos, troponino koncentraciją kraujyje.

HEART rizikos vertinimo skalė vertina: ligos anamnezę, EKG pakitimus, amžių, rizikos veiksnių sumą, pirmą atliktą troponino koncentracijos tyrimą.

Pagal įverčių sumą tiriamieji buvo suskirstyti į tris rizikos kategorijas.

- Mažos rizikos kategorijai priklausė tiriamieji, kuriems *GRACE* rizika buvo mažesnė arba lygi 108 balams, *HEART* rizika buvo 0–3 balai.
- Vidutinės rizikos kategorijai priklausė ligoniai, kurių *GRACE* rizika buvo 109–140 balų, *HEART* rizika buvo 4–6 balai.
- Didelės rizikos kategorijai priklausė ligoniai, kurių *GRACE* rizika buvo didesnė nei 140 balų, *HEART* rizika buvo 7–10 balų.

Jeigu tam pačiam pacientui rizikos skalių įverčiai skyrėsi, jis buvo priskiriamas rizikos kategorijai pagal *GRACE* stratifikavimo skalę.

3.8. Duomenų rinkimas

Anamnezės ir demografiniai duomenys buvo renkami apklausiant tiriamąjį ir jo artimuosius. Duomenys apie lėtines ligas buvo renkami iš duomenų pacientų ligos istorijose.

Kūno masės indeksas (KMI, kg/m^2) apskaičiuotas pagal formulę: $\text{KMI} = \text{svoris (kg)} / \text{ūgis (m)}^2$. (kūno masės indeksas (KMI) $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ – kūno svoris nepakankamas, KMI $= 18,5$ – $24,99$ – kūno svoris normalus, KMI $= 25$ – $29,99$ – yra nedidelis antsvoris, KMI $= 30$ – $34,99$ – nutukimas I⁰, KMI $= 35$ – $39,99$ – nutukimas II⁰, KMI > 40 – nutukimas III⁰).

Dislipidemija diagnozuota, kai bendrojo cholesterolio koncentracija buvo

> 5 mmol/l ar mažo tankio lipoproteinų koncentracija > 3 mmol/l, ar didelio tankio lipoproteinų koncentracija < 1,0 mmol/l vyrams, < 1,2 mmol/l moterims, ar trigliceridų koncentracija > 1,7 mmol/l), arba pagal medicininius įrašus dislipidemija (TLK-10-AM diagnozės kodas E78) buvo diagnozuota anksčiau.

Arterinė hipertenzija buvo vertinta pagal medicininius įrašus (TLK-10-AM diagnozių kodai I10–I15).

Šeiminė koronarinė anamnezė buvo renkama apklausus tiriamąjį ir laikoma teigiama, jeigu tiriamojo artimiesiems (tėvams, broliams, seserims) anksti pasireiškė širdies ir kraujagyslių ligos (širdies infarktai, insultai ar staigios mirtys vyrams iki 55 m., moterims iki 65 m.).

3.8.1. Laboratoriniai tyrimai

Kraujo tyrimai buvo atliekami taikant įprastinę metodiką VULSK laboratorinės diagnostikos centre.

Širdies troponino I koncentracija buvo nustatoma kaip analizatorių naudojant „Abbott diagnostics ARCHITECT systems“ („Abbott park“, Ilinojaus valstija, Jungtinės Amerikos Valstijos) reagentus. Padidėjęs troponino I kiekis buvo konstatuojamas, vadovaujantis laboratorinių žymenų tyrimo rezultatais, kai įvertis buvo didesnis nei 15,6 ng/L moterims ir didesnis nei 35,2 ng/l vyrams.

Kopeptino koncentracija buvo nustatoma naudojant BRAHMS CopeptinproAVP KRYPTOR analizatorių (Vokietija) laboratorinės diagnostikos centre. Padidėjusi kopeptino koncentracija buvo konstatuojama, vadovaujantis laboratorinių žymenų tyrimo rezultatais, kai įvertis buvo didesnis nei 10 pmol/L, remiantis gamintojo nustatyta normos riba.

3.8.2. Instrumentiniai tyrimai

3.8.2.1. Elektrokardiografija

EKG tyrimas buvo atliekamas kiekvienam tiriamajam, atvykusiam į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių, daugiakanaliu elektrokardiografu ECG-1550K (Nihon Kohden, Japonija). Buvo vertinamos standartinės I, II, III derivacijos, sustiprintos unipolinės galūnių aVR, aVL, aVF derivacijos, unipolinės krūtininės V₁, V₂, V₃, V₄, V₅, V₆ derivacijos, jei buvo rašomos, buvo vertinamosios ir papildomos užpakalinės V₇₋₉ ir dešinėsios derivacijos. Taip pat buvo vertinamos greitosios medicinos pagalbos atliktos EKG.

3.8.2.2. Vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografija

Tiriamiesiems į periferinę veną įvestas 18 arba 20 G skermens kateteris kontrastinei medžiagai suleisti. Jeigu tiriamojo širdies susitraukimų dažnis buvo didesnis nei 60 k/min., buvo skiriamas metoprololis, leidžiamas į veną, nuo 2,5 mg iki 30 mg, siekiant optimizuoti širdies susitraukimų dažnį. AKS buvo monitoruojamas procedūros metu. Jeigu nebuvo kontraindikacijų nitrogliceriniui, jis buvo skiriamas burnos gleivinės purškalo forma (800 µg) iš karto prieš procedūrą. Skenavimas atliktas leidžiant nejoninę jodo kontrastinę medžiagą (70 mL Loversol (optiray – 350 Mallinckrodt Medical, St. Louis, MO, Jungtinės Amerikos Valstijos) į periferinę veną kartu su 40 ml fiziologinio tirpalo, leidžiamo 5,5 ml/s greičiu. Tyrimas atliktas pacientui įkvėpus ir sulaikius kvėpavimą bei sinchronizuojant vaizdus su EKG. Širdies kompiuterinė angiografija atlikta Brilliance-64 kompiuterinės tomografijos aparatu (Brilliance Pro, Philips Medical Systems, Cleveland, OH, Jungtinės Amerikos Valstijos). Skenavimo parametrai: elektros srovės stiprumas rentgeno vamzdyje 600 mA; rentgeno vamzdžio įtampa atitinkamai 120 kVp. Skenavimo plotas apėmė visą širdį (nuo trachėjos bifurkacijos iki diafragmos). Vainikinių arterijų vertinimui vaizdai buvo rekonstruojami 0,8 mm pjūvio storiu, naudojant 22 cm matymo lauką. Vaizdai buvo rekonstruoti keliuose širdies ciklo fazėse, kad būtų gauta geriausia KT vainikinių arterijų vaizdo kokybė. Jei pradinis 75 proc. fazės metu rekonstruotų vaizdų įvertinimas buvo optimalus, tolesnių rekonstrukcijų nebuvo gauta. Vaizdų analizė atlikta patyrusio gydytojo radiologo. Remiantis radiologo išvadomis, tiriamieji buvo suskirstyti į tris grupes:

- I – vainikinėse arterijose reikšmingų spindžio stenozų nėra.
- II – vainikinėse arterijose – ribinė spindžio stenozė.
- III – vainikinėse arterijose – didelio laipsnio spindžio stenozė.

Kontraindikacijos VA KTA: buvusi sunki ar anafilaksinė reakcija į kontrastinę medžiagą; kliniškai nestabili būklė (dekompensuotas širdies nepakankamumas, hipotenzija), nėštumas (nors nėra absoliučioji kontraindikacija, šis tyrimas nėščiosioms pagal tyrimo protokolą nebuvo atliekamas); inkstų nepakankamumas; didelė kūno masė (> 200 kg).

3.8.2.3. Širdies ultragarsinis tyrimas

Tyrimas buvo atliktas visiems tiriamiems pacientams, kurie buvo stebimi ambulatoriškai, tiriamajam gulint ant kairiojo šono, ultragarsiniu aparatu GE Vivid 7 (GE Healthcare, Norvegija) naudojant 1,0–5,0 MHz daviklį.

Įprastiniai echokardiografiniai matavimai atlikti pagal Amerikos echokardiografijos asociacijos ir Europos širdies ir kraujagyslių vaizdinių tyrimų asociacijos parengtas rekomendacijas [213]. Tyrimo metu vertinti: kairiojo prieširdžio ir kairiojo skilvelio (KS) morfometriniai matavimai, sistolinės ir diastolinės KS funkcijos parametrai, kontrakcijos sutrikimai. Bendrąją KS funkciją vertinome vizualiai arba taikydami Simpsono diskų sumos metodą, taip nustatėme KS išstūmio frakciją. Segmentų kontrakciją vertinome tipiniuose trumposios ir ilgosios KS ašies vaizduose, davikliui esant viršūnėje ir priekrūtinkaulinėje padėtyje. Vertinimui naudojome dvi kategorijas: normali KS sienelių kontrakcija arba sutrikusi KS sienelių kontrakcija, kurią įvardijome kaip asinergiją. Asinergijos zonos segmentais įvardyti hipokinetiški, akinetiški arba diskinetiški KS sienos segmentai.

3.8.2.4. Fizinio rūvio mėginys (veloergometrija)

Fizinio krūvio mėginys atliktas naudojant Vmax® Encore 229 (SensorMedics, JAV) sistemą, minant veloergometrą. Atsižvelgiant į tiriamojo fizinį pajėgumą, lytį, amžių, kūno masę pasirinktas individualus progresyviai didėjančios apkrovos protokolas. Apkrova buvo didinama automatiškai ir nepertraukiamai nuo 50 W kas 3 min. Fizinis krūvis pagal pasirinktą protokolą truko 8–12 min. Kas 3 min. krūvis buvo didinamas pakopomis, kol bus pasiekta numatyta submaksimali ŠSD riba (pagal nustatytas ir patvirtintas formules) ar testas nutraukiamas dėl nuovargio ar atsiradusių nepageidaujamų reiškinių (svaigulys, silpnumas, dusulys, kojų skausmas). Viso tyrimo metu buvo stebima tiriamojo būklė, registruojami hemodinaminiai ir elektriniai širdies veiklos parametrai. Stebimi parametrai: sistolinis ir diastolinis kraujospūdis tyrimo pradžioje, kiekvieną krūvio pakopą, nutraukus krūvį, visiškai atsikūrus ŠSD ir AKS. Monitoriuje EKG vizualiai stebima visą tyrimo laiką. Registruojama 12 derivacijų EKG (mažiausiai 3 ciklai) prieš krūvį, kiekvienos pakopos metu, 1 min. nutraukus krūvį, visiškai atsikūrus ST pokyčiams, ŠSD ir AKS iki buvusio prieš tyrimą lygio. ST pokyčiai (ST poslinkis 60–80 ms po J taško, ST depresijos pobūdis – horizontalus, žemėjantis, aukštėjantis, atsiradimo ir išnykimo laikas, derivacijos). Ritmo ir laidumo sutrikimai (tipas, atsiradimo ir išnykimo laikas). Baigus krūvio mėginį, pacientas pasodinamas ant kušetės, medicinos personalas stebi jo būklę, kas 2 min. matuojamas AKS, registruojama EKG. Pacientas stebimas 10–15 min. ir tik įsitikinus, jog neišryškėjo jokie EKG pakitimai, gresiantys gyvybei ritmo sutrikimai ir laikosi normalus AKS, ligonis išleidžiamas iš kabineto. Tyrimo rezultatai vertinami

kaip „teigiamas“ ar „neigiamas“ (kliniškai ir (ar) elektrokardiografiškai) arba tyrimas apibūdinamas kaip „nediagnostinis“ arba „neinformatyvus“ tiriant dėl aterosklerozinės širdies kraujagyslių ligos, jei nebuvo pasiekta 85 % numatyto pagal amžių ŠSD.

3.8.3. Galutinės klinikinės diagnozės pagrindimas

Gydantis gydytojas kardiologas diagnozavo ŪVAS, kai nėra STP, pagal galiojančius diagnostinius protokolus ir, neturėdamas kopeptino ir VA KTA tyrimų rezultatų, nesikišant tyrėjui. Visų pacientų duomenys buvo peržiūrėti nepriklausomai 2 gydytojų kardiologų ir skubiosios medicinos pagalbos gydytojo ir buvo sprendžiama dėl krūtinės skausmo priežasties. Buvo peržiūrėti visi pacientų duomenys, gyvenimo anamnezė, simptomai, objektyvios apžiūros duomenys, laboratoriniai tyrimai, fizinio krūvio, invazinės vainikinių arterijų angiografijos ir VA KTA rezultatai. Galutinė klinikinė diagnozė buvo klasifikuojama: ūminis miokardo infarktas, kai ST segmentas nepakilęs (ŪMI) arba ne ūminis miokardo infarktas (ne ŪMI) (pastaroji diagnozė apėmė raumenų ir skeleto ligas, infekcijas ir kt.).

3.9. Statistinė analizė

Intervalų ir santykio kintamuosius apibūdinome minimaliomis ir maksimaliomis reikšmėmis [Min; Max], vidurkiais (angl. *Mean*), jų standartiniais nuokrypiais (SD), medianomis (angl. *Median*), pirmuoju (Q1) ir trečiuoju (Q3) kvartiliais, atstumu tarp šių kvartilių (IQR 75 proc.). Duomenų normalumui patikrinti naudoti Šapiro ir Vilko bei Kolmogorovo ir Smirnov (K-S) testai. Nominaliuosius kintamuosius apibūdinome jų kartotinumumu ir procentu nuo atitinkamo imties pogrupio. Šios skaitinės charakteristikos vizualizuojamos stačiakampėmis diagramomis (angl. *box plot*).

Priklausomybei ir jos stiprumui tarp nominaliųjų (vardinių) kintamųjų nustatyti naudojome *chi kvadrato* testą ir juo paremtus *phi*(φ) (kai duomenys aprašomi 2×2 tipo lentelėmis) ir Kramerio V (φ_c) mn (kai duomenys aprašomi $n \times k$ tipo lentelėmis) efekto dydžius (angl. *effect size*) ir su jais susijusiomis *p* reikšmėmis. Kramerio V efekto dydį laikome labai stipriu, kai $(-1,0 \leq \varphi_c \leq -0,8$ arba $0,8 \leq \varphi_c \leq 1,0)$, stipriu, kai $(-0,8 < \varphi_c \leq -0,6$ arba $0,6 \leq \varphi_c < 0,8)$ vidutiniu $(-0,6 < \varphi_c \leq -0,4$ arba $0,4 \leq \varphi_c < 0,6)$, silpnu $(-0,4 < \varphi_c \leq -0,2$ arba $0,2 \leq \varphi_c < 0,4)$, labai silpnu $(-0,2 < \varphi_c \leq -0,01$ arba $0,01 \leq \varphi_c < 0,2)$.

Normaliai pasiskirsčiusių duomenų tarpusavio ryšiui nustatyti atliktas Pirono (Pearson) koreliacijos testas; kitiems duomenims buvo skaičiuojamas Spirmeno rangų koeficientas (Spearman's rank). Ryšys tarp kintamųjų buvo vertinamas pagal koeficientų skaitinę išraišką: stiprus ($-1,0 \leq r \leq -0,7$ arba $0,7 \leq r \leq 1,0$), vidutinis ($-0,69 \leq r \leq -0,4$ arba $0,4 \leq r < 0,69$), silpnas ($-0,39 \leq r \leq -0,2$ arba $0,2 \leq r < 0,19$).

Atitinkamų rodiklių įtakos pacientų galutinei klinikinei diagnozei galimybių (šansų) (angl. *Odds Ratio*) įvertinimui sudarėme daugianares logistines lygtis. Jas, pagal galimybes, optimizavome.

Modelių, paremtų daugianarėmis logistinėmis lygtimis, tinkamumui duomenims (tikslumui) įvertinti naudojome tokius rodiklius:

- Krago (*Craggo*) ir Ulerio (*Uhler*) bei Makfadeno (*McFadden*) determinacijos koeficientus;
- kapa koeficientą, taikomą dviejų ekspertų (mūsų atveju aklas spėjimas ir naudojantis modeliu gautas rezultatas), vertinančių tą patį objektą ar reiškinį, išvadų suderinamumui nustatyti;
- paplitimas = $Pr = OP / OP + ON$ (*Prevalence*);
- aptikimo dažnis = $DT = TP / OP + ON$ (*Detection Rate*);
- aptikimo paplitimas = $DP = TP + FP / OP$ (*Detection Prevalence*);
- subalansuotas tikslumas = $BA = Sensivity + Specifity / 2$ (*Balanced Accuracy*);
- tikslumas = $Acc = TP + TN / TP + TN + FP + FN$ (*Accuracy*) (parodo, kaip dažnai modelis numatė teisingai. Teisingų atvejų ir visų atvejų santykis);
- aklas spėjimas = $NIR = ON / OP + ON$ (*No Information Rate*);
- jautrumas $Sn = TPR = TP / TP + FN$ (*sensitivity / recall*) (teisingai teigiamų atvejų dalis);
- specifiškumas $Sp = TNR = TN / TN + FP$ (*specificity*) (teisingai neigiamų atvejų dalis);
- teigiama prognostinė reikšmė (*precision / positive predictive value*) $PPV = TP / TP + FP$ (matuoja, kaip dažnai modelis numatė, kad įvykis bus teigiamas, ir tai pasirodė tiesa. Tai būtų tikrosios teigiamos ir prognozuojamų teigiamų atvejų santykis);
- neigiama prognostinė reikšmė (*negative predictive value*) $NPV = TN / TN + FN$ (matuoja, kaip dažnai modelis numatė, kad įvykis bus neigiamas, ir tai pasirodė tiesa. Tai būtų tikrosios neigiamos reikšmės ir prognozuojamų neigiamų atvejų santykis).

Čia, remiantis modeliu, gaunami rezultatai (klasifikavimo lentelė): TP – teisingai teigiami, TN – teisingai neigiami, FP – klaidingai teigiami, FN – klaidingai neigiami, OP – stebėti teigiami, ON – stebėti neigiami, TPR – teisingai teigiamų dažnis, TFR – teisingai neigiamų dažnis.

Statistiškai reikšmingoms / nereikšmingoms priklausomybėms tarp stebimų ir pagal modelį gautų rezultatų nustatyti naudojome Maknemaro testą.

Prognostinio modelio klasifikavimo tikslumą vertinome ir remdamiesi ploto po ROC kreive (angl. *Receiver operating characteristic*) AUROC (angl. *Area under the receiver operating characteristic*) įverčiu (pateiktas 7 lentelėje).

7 lentelė. AUROC įvertis

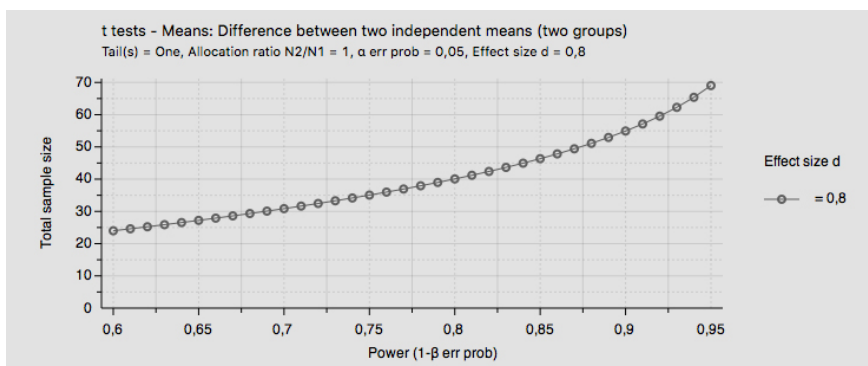
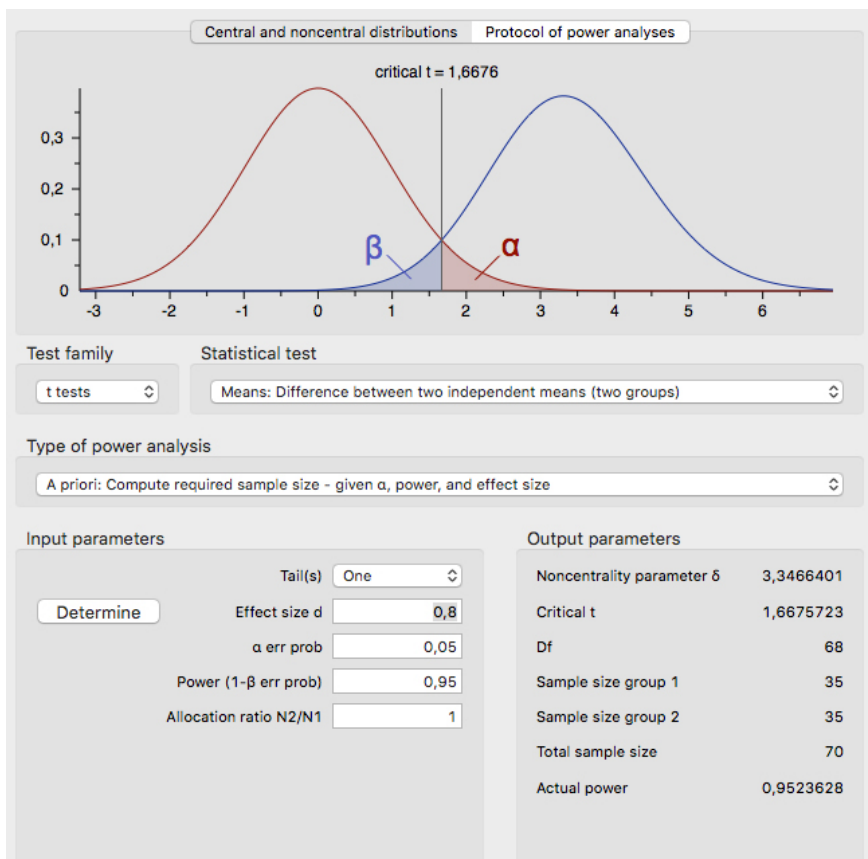
AUROC	Vertinimas
0,5	Nenašus
< 0,7	Suboptimalus našumas
0,7–0,8	Geras našumas
> 0,8	Puikus našumas
1,0	Tobulas našumas

Standartinėms klaidoms skaičiuoti taikėme maksimalios tikimybės įvertinimo (MLE) metodą. Ryšiai tarp nominaliųjų kintamųjų įvertinti kaip statistiškai reikšmingi, kai statistinių testų reikšmingumas $\alpha = 0,05$ (p reikšmė $< 0,05$) ir statistinių testų galia $1-\beta = 0,95$. Kaplano ir Mejerio (Kaplan-Meier) metodu palygintas išgyvenamumas be kardiovaskulinių įvykių. Kokso (Cox) regresijos modelis įvertino kopeptino ir kitų žymenų įtaką KV įvykių pasireiškimui. Dėl mažo MACE įvykių skaičiaus taikytas tik vienalypės Kokso regresijos modelis. Statistinę analizę atlikome naudodami matematinės statistikos programų paketus: R statistical software package (Version 4.0.5, © The R Foundation for Statistical Computing), Rstudio (Version 1.2.5042, © 2009–2020 RStudio, Inc.), IBM SPSS Statistics (V.23), G*Power (V. 3.1.9.4, Universität Düsseldorf, Vokietija) ir Jamovi programinę įrangą (versija 1.8.4).

3.10. Imties dydžio skaičiavimas

Skaičiavimai atlikti Dusseldorf universiteto statistine programa *G*Power* (V. 3.1.9.4) [214, 215]. Remiantis ankstesnių tyrimų pacientų troponino I ir kopeptino koncentracijos duomenimis (vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu), tyrime siekiama aptikti reikšmingą koncentracijos pokytį (≥ 15), kuris reikalingas norint diagnozuoti ŪVAS. Norint aptikti šį skirtumą prospektyviojoje grupėje, I tipo

klaida (α) pasirenkama 0,05, II tipo klaida (β) 0,2. Imant statistinio testo reikšmingumo lygmenį $\alpha = 0,05$, statistinio testo galią $1-\beta = 0,95$, reikalingas imties dydis, leidžiantis nustatyti 0,80 efekto dydį, yra 70 pacientų (**8 paveikslas**).



8 pav. Imties dydžio skaičiavimas.

4. REZULTATAI

4.1. Tyrime dalyvavusių pacientų pagrindinės charakteristikos

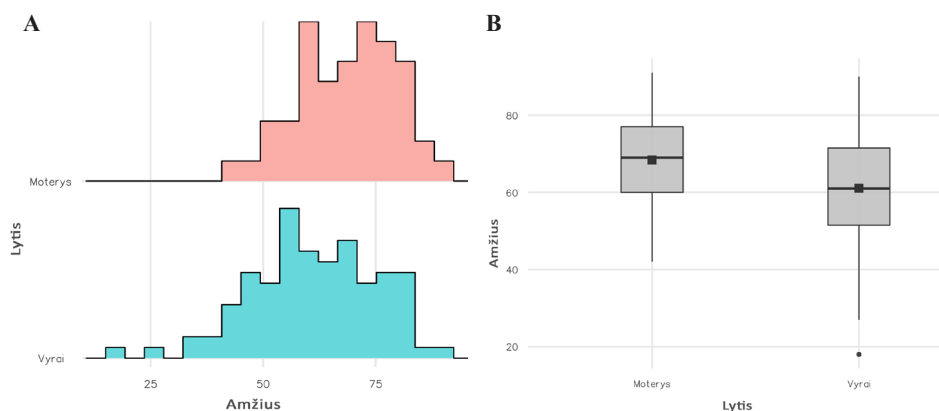
4.1.1. Tyrime dalyvavusiųjų bendrosios charakteristikos

Tyrime dalyvavo 146 tiriamieji, iš jų 95 vyrai (65 proc.) ir 51 moteris (35 proc.). Jauniausias tiriamasis – 18 m., vyriausias – 91 m. Vidutinis tiriamųjų amžius $63,6 \pm 13,4$ m. Amžius tarp vyrų ir moterų reikšmingai skyrėsi, moterys buvo vyresnės (atitinkamai $68,4 \pm 11,3$ ir $61,1 \pm 13,8$ metų, $p = 0,0008$). Tiriamųjų amžiaus charakteristikos pateiktos **8 lentelėje** ir pavaizduotos **9 paveiksle**. Tiriamuosius suskirstėme į dvi grupes pagal galutinę klinikinę diagnozę. Tyrimo metu ūminio miokardo infarkto, kai ST segmentas nepakilęs, diagnozė buvo patvirtinta 51 (35 proc.) tiriamajam, nepasitvirtino 95 tiriamiesiems (65 proc.). Abi grupės buvo panašaus amžiaus ir panašiai pasiskirsčiusios pagal lytį, tiriamųjų bendrosios charakteristikos pagal galutinę klinikinę diagnozę pateiktos **9 lentelėje**.

8 lentelė. Tiriamųjų amžiaus skaitinės charakteristikos

Lytis	Min	Mediana	Vidurkis	Max	SN
Vyrai	18	61	68,4	90	13,8
Moterys	42	69	61,1	91	11,3
Iš viso	18	63,0	63,6	91	13,4

Min – minimali reikšmė; max – maksimali reikšmė; SN – standartinis nuokrypis.



9 pav. A. Amžiaus reikšmių pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų. **B.** Vyrų ir moterų amžiaus vidurkiai.

9 lentelė. Tiriamųjų bendrosios charakteristikos pagal galutinę klinikinę diagnozę

Demografiniai duomenys	Visi, n = 146	ŪMI, n = 51	Ne ŪMI, n = 95	p reikšmė
Amžius, metai	63,6±13,4 63,0 (19,8)	66,5 ± 10,7 68,0 (16,6)	62,1 ± 14,5 62,0 (21,5)	0,055 0,089
Vyrai, taip (proc.)	95 (65,1)	34 (66,7)	61 (64,2)	0,856

ŪMI – ūminis miokardo infarktas.

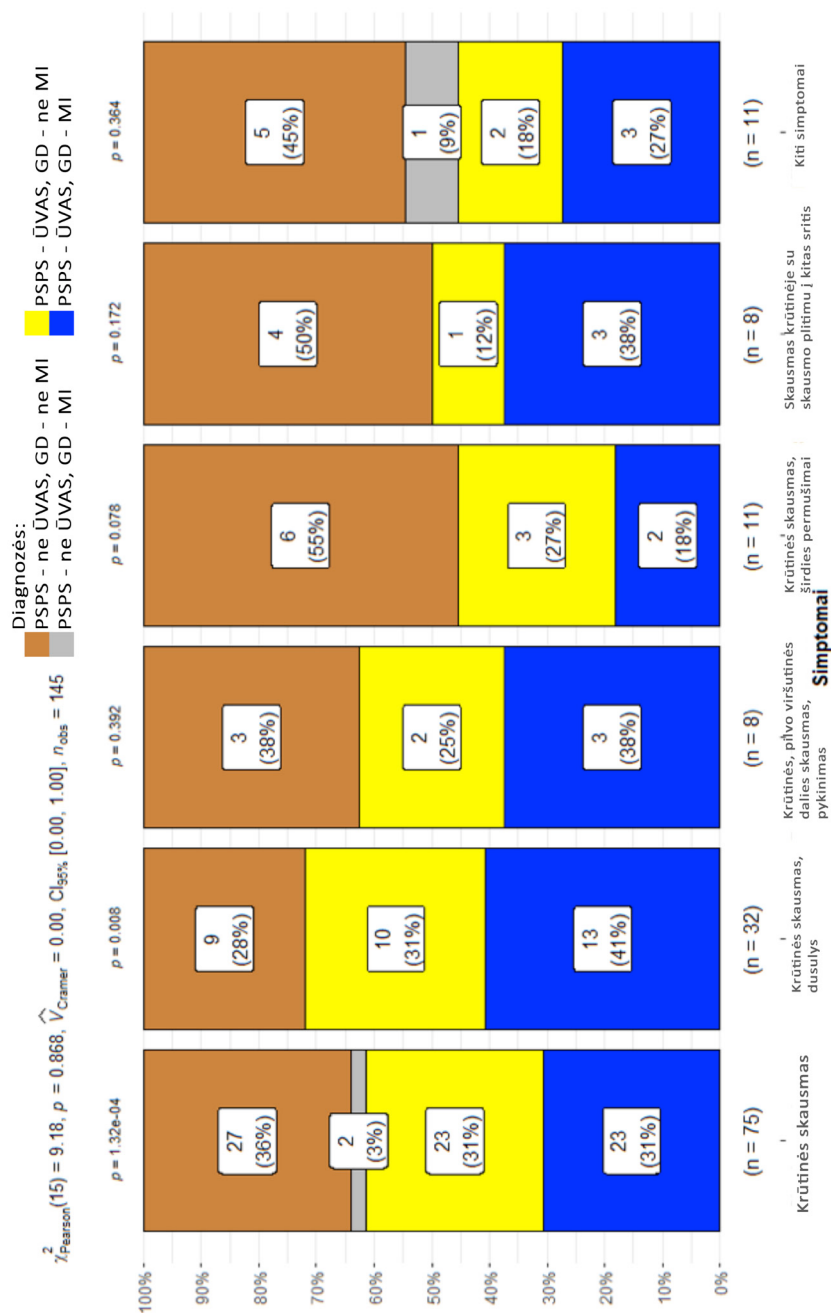
4.1.2. Nusiskundimai

Laiko mediana nuo simptomų pasireiškimo iki pirmojo medicininio kontakto buvo 9,5 (93) val.. Pagrindinis visų tiriamųjų skundas buvo skausmas krūtinėje. Be skausmo krūtinėje, pacientai dažniausiai skundėsi oro trūkumu (23 proc.), širdies plakimu (8 proc.), skausmu ne krūtinėje (6 proc.), pykinimu (3 proc.) ir viršutinės dalies pilvo skausmu (3 proc.). 49 proc. pacientų neturėjo kitų skundų, tik skausmą krūtinėje. Tarp simptomų ir SPS diagnozės bei galutinės klinikinės diagnozės statistiškai reikšminga priklausomybė nenustatyta ($p = 0,868$) ir efekto dydis ypač mažas (Cramer's $V (\varphi_c) = 0,00$). Priklausomybė tarp simptomų ir PSPS diagnozės, galutinės diagnozės pavaizduota **10 paveiksle**.

Pacientų, atvykusių į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių, simptomai ir jų deriniai, PSPS ir galutinės diagnozės bei skyrius, į kurį pacientas hospitalizuotas, parodyti aluvialinėje diagramoje (**11 paveiksle**), tarp jų statistiškai reikšmingos priklausomybės nenustatyta.

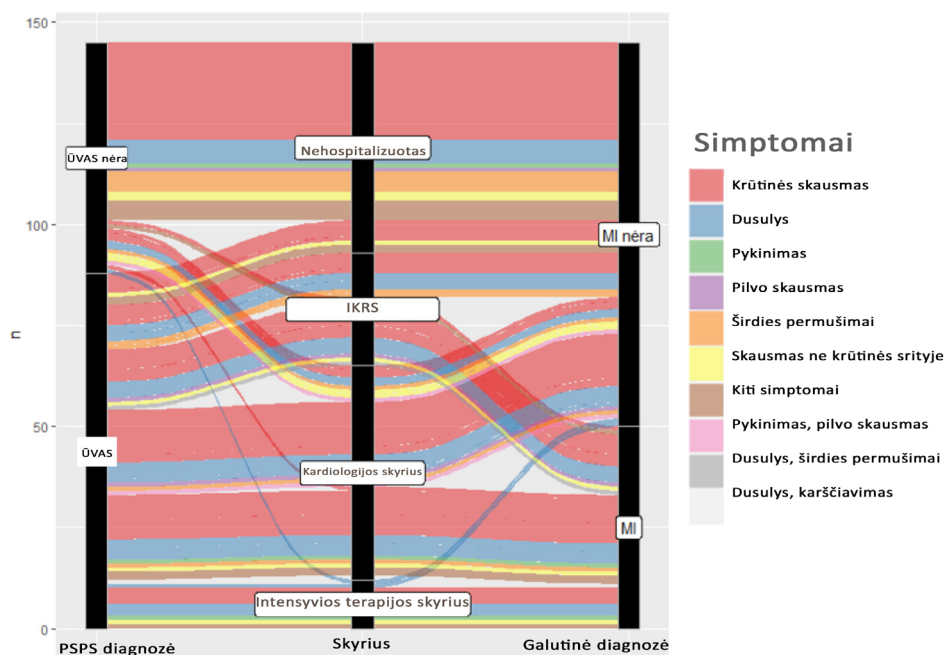
4.1.3. Anamnezė

Vertinant tiriamųjų anamnezės duomenis, 32 (22 proc.) pacientai buvo sirgę miokardo infarktu, 12 (8 proc.) galvos smegenų infarktu. Aortos ir vainikinių arterijų jungčių suformavimo operacija (AVAJO) atlikta 11 (7.5 proc.) pacientų, PKI – 26 (25 proc.), invazinė vainikinių arterijų angiografija be PKI – 8 (5,5 proc.). CD sirgo 20 (14 proc.) pacientų, bronchine astma (BA) arba lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) – 5 (3,4 proc.), lėtine inkstų liga – 6 (4 proc.) ir miego arterijų stenozė – 8 (5,5 proc.) pacientai. Miego arterijų stenozė ir insultas buvo dažnesni MI grupės pacientams. Pacientų anamnezės charakteristikos pateikiamos **10 lentelėje**.



10 pav. Priklausomybė tarp simptomų ir PSPS diagnozės, galutinės klinikinės diagnozės.

GD – galutinė klinikinė diagnozė; MI – miokardo infarktas; PSPS – Priėmimo-skubios pagalbos skyrius; ūVAS – ūminiai vainikinių arterijų sindromai.



11 pav. Tiriamųjų simptomai, diagnozės ir skyrius, į kurį tiriamieji buvo hospitalizuoti, pavaizduoti srautinėje diagramoje.

GD – galutinė diagnozė; IKRS – Intervencinės kardiologijos ir rentgenochirurgijos skyrius; MI – miokardo infarktas; PSPS – Priėmimo-skubios pagalbos skyrius.

10 lentelė. Pacientų anamnezės duomenys

Pacientų anamnezės duomenys	Visi, n = 146	ŪMI, n = 51	Ne ŪMI, n = 95	p reikšmė (Fišerio)
Persirgtas MI, taip (proc.)	32 (21,9)	15 (29,4)	17 (17,9)	0,142
Širdies nepakankamumas:				
• su išsaugota KS IF	27 (18,5)	10 (19,6)	17 (17,9)	0,693
• su vidutiniškai sumažėjusia KS IF	7 (3,8)	2 (3,9)	5 (5,5)	
• sumažėjusia KS IF	3 (2,1)	2 (3,9)	1 (1,1)	
taip (proc.)	3 (2,1)	2 (3,9)	1 (1,1)	
Buvusi PKI, taip (proc.)	36 (24,7)	17 (33,3)	19 (20,0)	0,106
Invazinė vainikinių arterijų angiografija be PKI, taip (proc.)	8 (5,5)	2 (3,9)	6 (6,3)	0,714
AVAJO, taip (proc.)	11 (7,5)	3 (5,9)	8 (8,4)	0,748
Lėtinė inkstų liga, taip (proc.)	6 (4,1)	0 (0,0)	6 (6,3)	0,092
Miego arterijų stenozė, taip (proc.)	8 (5,5)	6 (11,8)	2 (2,1)	0,022
BA/LOPL, taip (proc.)	5 (3,4%)	4 (4,2)	1 (2,0)	0,658
Insultas, taip (proc.)	12 (8,2)	9 (17,6)	3 (3,2)	0,004

AVAJO – aortos ir vainikinių arterijų jungčių suformavimo operacija; BA – bronchinė astma; CD – cukrinis diabetas; IF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; MI – miokardo infarktas; PKI – perkutaninė koronarinė intervencija.

4.1.4. Objektyvaus ištyrimo duomenys

Vidutinis AKS atvykus į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių buvo $153 \pm 31/84 \pm 13$ mmHg, ŠSD – 76 ± 17 k/min. Pacientų KMI vidurkis buvo 29 ± 5 kg/m². Tiriamų pacientų, kuriems pasitvirtino ir nepasitvirtino MI, klinikiniai duomenys nesiskyrė (pateikti **11 lentelėje**).

11 lentelė. Tiriamųjų objektyvaus ištyrimo duomenys

Klinikiniai duomenys	Visi, n = 146	ŪMI, n = 51	Ne ŪMI, n = 95	P reikšmė (Fisher)
Širdies susitraukimų dažnis, ŠSD k/min	75,9 ± 16,9 72,0 (19,8)	76,7 ± 18,8 75,0 (20,0)	75,5 ± 15,9 70,0 (19,5)	0,684 0,887
sAKS, mmHg	153,0 ± 30,9 147,5 (42,0)	151,9 ± 31,7 145,0 (37,0)	153 ± 30,6 150 (46,5)	0,764 0,701
dAKS, mmHg	84,1 ± 14,2 82,5 (15,0)	83,8 ± 13,4 80,0 (15,0)	84,3 ± 14,7 83,0 (15,0)	0,846 0,701
KMI, kg/m ²	28,6 ± 5,3 27,7 (7,8)	28,8 ± 5,5 27,8 (7,8)	28,5 ± 5,2 27,7 (7,8)	0,787 0,794

dAKS – diastolinis kraujo spaudimas; KMI – kūno masės indeksas; sAKS – sistolinis kraujo spaudimas.

4.1.5. Rizikos veiksniai

Tiriamieji vidutiniškai turėjo po $2,6 \pm 0,7$ rizikos veiksnius. Dažniausias rizikos veiksnys buvo pirminė arterinė hipertenzija (PAH), kuri buvo dokumentuota net 122 pacientams (83,6 proc), ir dislipidemija – 98 tiriamiesiems (67,1 proc). MI pacientai dažniau sirgo PAH ir dislipidemija, rizikos veiksnių dažnis pateiktas **12 lentelėje**.

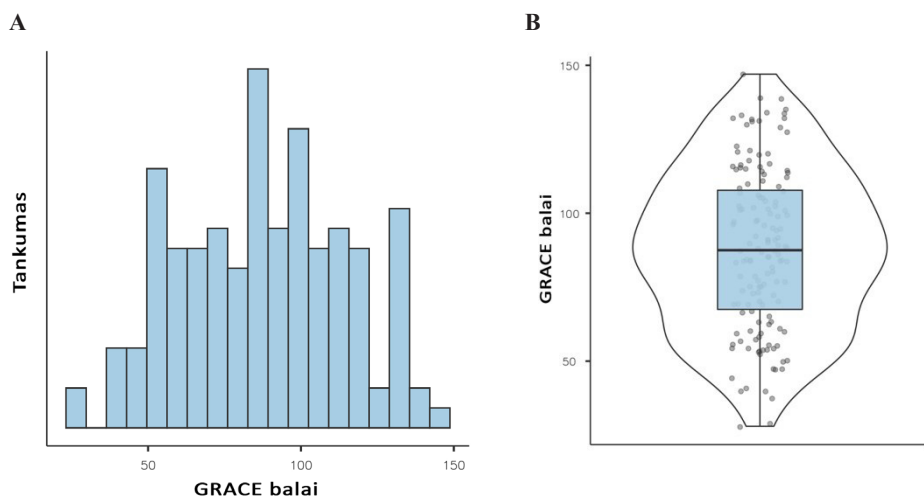
12 lentelė. Tiriamųjų rizikos veiksnių duomenys

Rizikos veiksnių duomenys	Visi, n = 146	ŪMI, n = 51	Ne ŪMI, n = 95	P reikšmė (Fisher)
Šeiminė koronarinė anamnezė, taip (proc.)	58 (40,3)	22 (44,0)	36 (38,3)	0,593
Rūkymas, taip (proc.)	35 (24,1)	14 (28,0)	21 (22,1)	0,541
Nutukimas, taip (proc.)	45 (30,8)	45 (30,8)	29 (30,5)	1
PAH, taip (proc.)	122 (83,6)	48 (94,1)	74 (77,9)	0,011
CD, taip (proc.)	20 (13,7)	9 (17,6)	11 (11,6)	0,322
Dislipidemija, taip (proc.)	98 (67,1)	46 (90,2)	51 (54,7)	< 0,001

CD – cukrinis diabetas; PAH – pirminė arterinė hipertenzija; ŪMI – ūminis miokardo infarktas.

4.1.6. *GRACE* rizikos vertinimo skalė

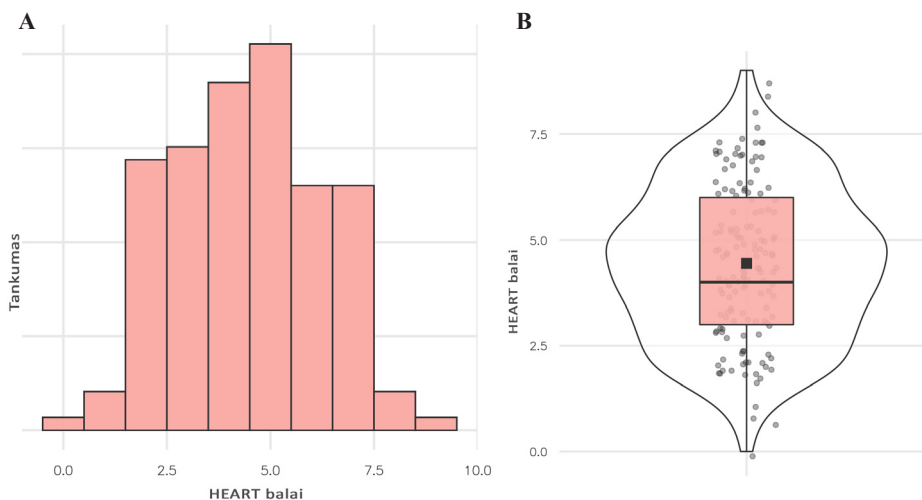
Vidutinis *GRACE* įvertis tirtoje imtyje buvo $87,8 \pm 27,0$ balai, minimalus – 24, maksimalus – 139. Mažos rizikos grupėje buvo 111 (76 proc.), vidutinės rizikos 35 (24 proc.) tiriamieji. ŪMI grupėje *GRACE* mediana buvo 100 (29,0) balų, ne ŪMI grupėje 77 (42,5) balai, $p < 0,001$. **12 paveiksle** pavaizduota *GRACE* rizikos skalės histograma ir smuikinė / stačiakampė diagrama.



12 pav. Visų tiriamųjų *GRACE* rizikos vertinimo skalės **A** histograma, **B** smuikinė / stačiakampė diagrama.

4.1.7. *HEART* rizikos vertinimo skalė

Vidutinis *HEART* įvertis tirtoje imtyje buvo $4,45 \pm 1,80$ balai, minimalus balas – 0, maksimalus – 9. Mažos rizikos grupėje buvo 47 (32 proc.), vidutinės rizikos 76 (52 proc.), didelės rizikos 23 (16 proc.) tiriamieji. **13 paveiksle** pavaizduota *HEART* rizikos skalės histograma ir smuikinė / stačiakampė diagrama.



13 pav. Visų tiriamųjų HEART rizikos vertinimo skalės **A** histograma, **B** smuikinė / stačiakampė diagrama.

4.1.8. Laboratoriniai kraujo tyrimai

Visiems pacientams, kuriems įtartas ŪVAS, Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje pagal gydančiojo gydytojo klinikinį vertinimą buvo atliekami standartiniai tyrimai. Vertinant laboratorinius kraujo tyrimų duomenis dažniausias buvo troponino I koncentracijos tyrimas, automatizuotas hematologinis kraujo tyrimas ir kreatininas kraujo serume, rečiausiai – BNP. Bendras leukocitų skaičius, BNP, CRB ir gliukozės medianos buvo didesnės MI grupėje, visi tiriamųjų laboratorinių rodiklių rezultatai (mediana (IQR)) pateikiami **13 lentelėje**. Vidutinis laikas nuo tyrimų užsakymo iki visų laboratorinių tyrimų atsakymo gavimo buvo $1,48 \pm 0,77$ h.

13 lentelė. Tiriamųjų kraujo laboratorinių rodiklių rezultatai

Rodikliai	n	Visi, n = 146	ŪMI, n = 51	Ne ŪMI, n = 95	P reikšmė
Bendrasis leukocitų skaičius $\times 10^9/l$	146	7,37 (3,15)	8,76 (4,10)	6,83 (2,84)	< 0,001
Hemoglobinas, g/l	146	139,0 (21,0)	136 (25)	142 (18)	0,097
BNP (ng/L)	42	139,0 (21,0)	259 (373)	64,8 (150)	0,02
CRB (mg/L)	140	2,08 (4,62)	2,56 (9,16)	1,73 (4,19)	0,022
Gliukozė serume (mmol/l)	127	6,02 (1,2)	6,28 (1,55)	5,92 (0,95)	0,02
Kalis (mmol/L)	145	4,30 (0,50)	4,25 (0,48)	4,30 (0,50)	0,741
Natris (mmol/L)	145	140,0 (3,5)	140 (2,75)	140 (4,00)	0,719
Kreatininas (μ mol/L)	146	82,0 (28,0)	82 (27,8)	81 (27,0)	0,917
D-dimerai (μ g/L)	108	163 (198)	203 (213)	148 (165)	0,129

BNP – B tipo natriurezinis peptidas; CRB – didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas.

Troponinas I

Didelio jautrumo šTnI buvo atliktas visiems tyrime dalyvavusiems pacientams, koncentracijos mediana buvo 17,4 (111,9) ng/L, minimali koncentracija – 0 ng/L, maksimali – 22 159 ng/L. Pirmojo ir kartotinio troponino I rezultatai pateikti **14 lentelėje**. Pirmojo atlikto troponino I plotas po ROC kreive miokardo infarkto, kai ST segmentas nepakilęs, diagnozei patvirtinti buvo AUC – 0,895 (95 proc. PI 0,765–0,897) (remiantis 0/1 valandos algoritmo siūlomu pirmojo troponino įverčiu). **14 paveiksle** pavaizduota pirmojo troponino I koncentracijos histograma, stačiakampė diagrama ir nubraižyta ROC kreivė. 40 (27,4 proc.) tiriamųjų troponino koncentracijos tyrimas buvo kartotas dinamikoje. **15 paveiksle** matome srautinėje diagramoje pavaizduotus pirmojo troponino I koncentracijos ir pakartotinio troponino I koncentracijos pokyčius dinamikoje. Vertės suskirstytos į labai mažas (rožinė spalva), mažas (žalia spalva), vidutines (geltona spalva), dideles (mėlyna) ir labai dideles (ruda). Matome, kad svarbu kartoti tyrimą dinamikoje, nes pirmojo troponino I koncentracija, buvusi labai maža, dinamikoje pakilo iki labai didelės grupės.

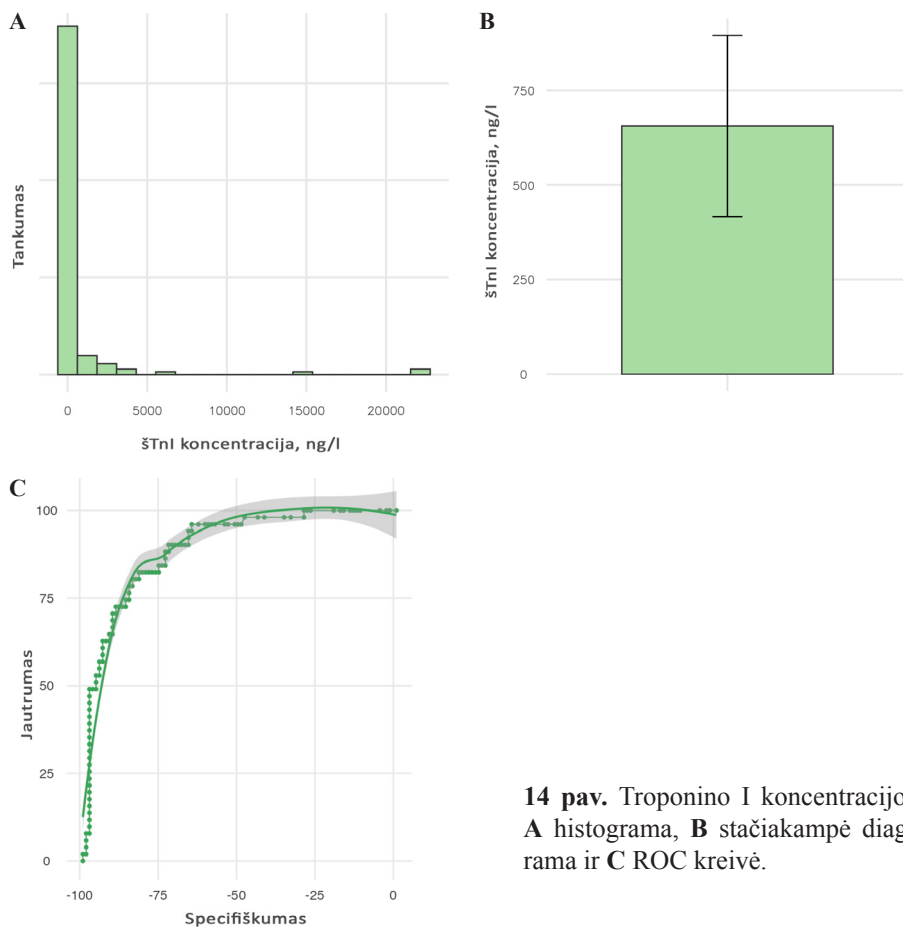
14 lentelė. Tiriamųjų laboratorinių rodiklių rezultatai

Biocheminiai rodikliai	n	Vidurkis ± SN	Mediana (IQR)
Troponinas I (ng/L)	146	655,67 ± 2894	17,4 (111,9)
Troponinas I (ng/L) nekartotas dinamikoje	100	870 ± 3375	15,6 (110)
Troponinas I (ng/L) kartotas dinamikoje	40	398 ± 1138	77,3 (319)

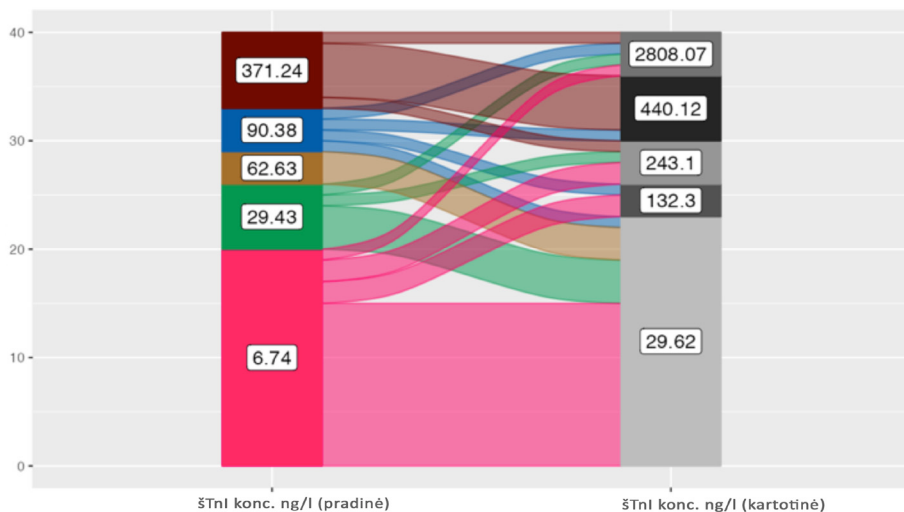
IQR – tarpkvartilinis intervalas; n – tiriamųjų skaičius; SN – standartinis nuokrypis.

Kopeptinas

Kopeptino koncentracijos tyrimas buvo atliktas visiems tyrime dalyvavusiems pacientams, jo vidutinė koncentracija buvo 25,48 ± 62,67 pmol/L, minimali koncentracija – 0,75 pmol/L, maksimali – 237 pmol/L. Tiriamųjų, kuriems diagnozuotas ūminis miokardo infarktas, ir tų, kuriems ši diagnozė nepasitvirtino, kopeptino koncentracijos vidurkis skyrėsi. Kopeptino koncentracijos rezultatai pateikti **15 lentelėje**. Kopeptino plotas po ROC kreive miokardo infarkto, kai ST segmentas nepakilęs, diagnozei patvirtinti buvo 0,715 (95 proc. PI 0,626–0,803). Ribinė vertė pasirinkta pagal laboratorijos nustatytą normos vertę. **16 paveiksle** pavaizduota kopeptino koncentracijos histograma, stačiakampė diagrama ir nubraižyta ROC kreivė.



14 pav. Troponino I koncentracijos **A** histograma, **B** stačiakampė diagrama ir **C** ROC kreivė.

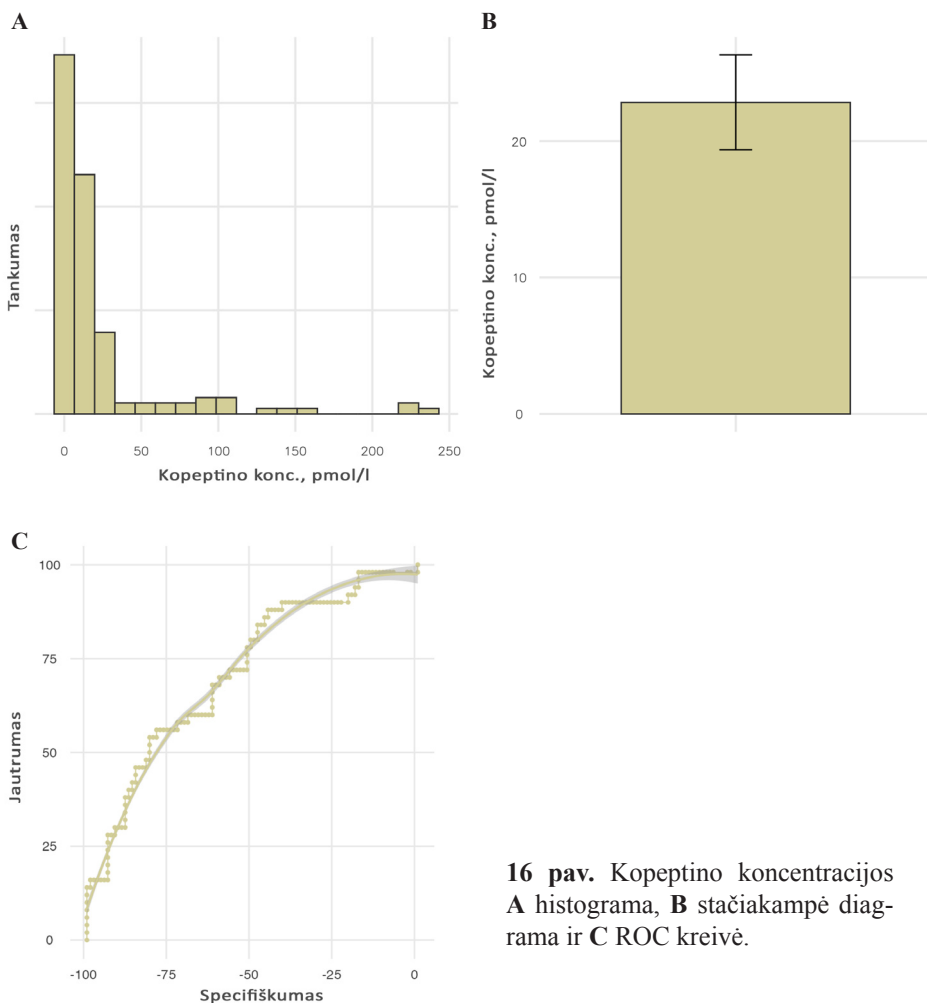


15 pav. Srautinė diagrama, vaizduojanti troponino I koncentracijos (ng/l) kitimą dinamikoje. šTnI konc. – širdies troponino I koncentracija.

15 lentelė. Tiriamųjų laboratorinių rodiklių rezultatai.

Biocheminis rodiklis	Vidurkis $\pm$ SN; mediana (IQR). n = 146	ŪMI, n = 51	Ne ŪMI, n = 95	P reikšmė
Kopeptinas, (pmol/l)	22,8 $\pm$ 41,9 8,48 (17,0)	41,3 $\pm$ 60,8 15,6 (33,1)	13,1 $\pm$ 21,9 4,85 (11,4)	< 0,001

IQR – tarpkvartilinis intervalas; n – tiriamųjų skaičius; SN – standartinis nuokrypis.



16 pav. Kopeptino koncentracijos **A** histograma, **B** stačiakampė diagrama ir **C** ROC kreivė.

4.1.9. Instrumentiniai tyrimai

EKG tyrimas buvo atliktas visiems tyrime dalyvavusiems pacientams, 9 iš jų EKG tyrimas buvo kartotas Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje. Didžiajai daliai tiriamųjų buvo nustatytas sinusinis ritmas (91,1 proc). ŪMI grupėje dažniau randamas ST segmento nusileidimas ($p = 0,01$). Visi EKG rodmenys įvardyti **16 lentelėje**.

16 lentelė. Tiriamųjų EKG rodmenys

EKG rodmenys	Visi, n = 146	ŪMI, n = 51	Ne ŪMI, n = 91	P reikšmė
SR, taip (proc.)	133 (91,1)	45 (88,2)	88 (92,6)	0,585
ST segmento nusileidimas, taip (proc.)	22 (15,1)	13 (25,5)	9 (9,5)	0,010
T bangos inversija, taip (proc.)	30 (20,5)	11 (21,6)	19 (20,0)	0,823
KHPKB, taip (proc.)	7 (4,8)	1 (2,0)	6 (6,3)	0,240
DHPKB, taip (proc.)	13 (8,9)	5 (9,8)	8 (8,4)	0,769
Kiti pakitimai, yra (proc.)	37 (25,3)	18 (35,3)	19 (20,0)	0,048

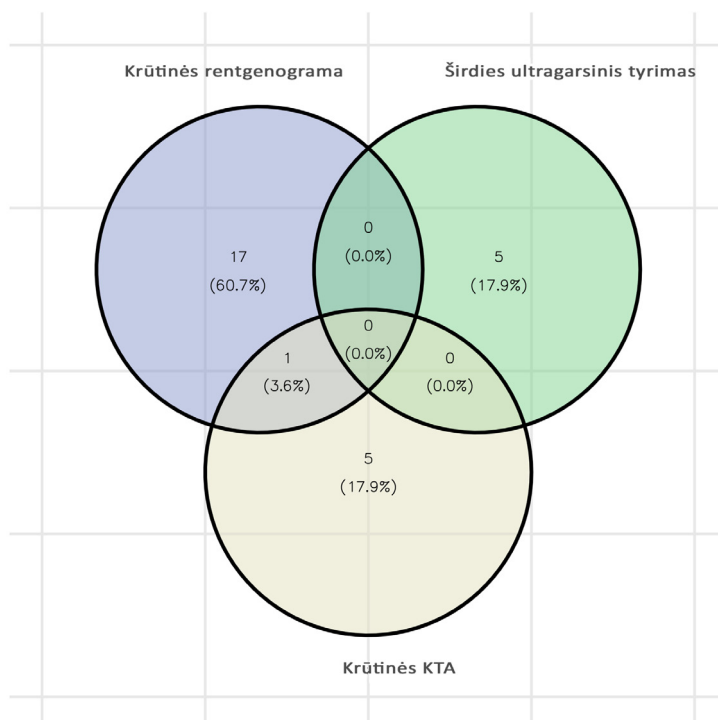
DHPKB – dešinėsios Hiso pluošto kojųtės blokada; EKG – elektrokardiograma; KHPKB – kairiosios Hiso pluošto kojųtės blokada; n – tiriamųjų skaičius; MI – miokardo infarktas; SR – sinusinis ritmas.

Tiriamiesiems, kurie skundėsi krūtinės skausmu, antras pagal dažnį instrumentinis tyrimas buvo krūtinės ląstos rentgenograma. Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje širdies ultragarsinis tyrimas atliekamas retai, tik 3,4 proc. atvejų. Kiti tyrimai (pilvo ultragarsinis tyrimas, kitų sričių KT) buvo atlikti 5 pacientams. **17 lentelėje** išvardyti instrumentiniai tyrimai, atlikti PSPS, jie taip pat pavaizduoti Veno diagramoje **17 paveiksle**.

17 lentelė. Tiriamiesiems atlikti instrumentiniai tyrimai PSPS

Instrumentiniai tyrimai	n	proc.
Krūtinės ląstos rentgenograma	18	12,3
Širdies ultragarsinis tyrimas	5	3,4
Krūtinės ląstos KTA	6	4,1
Kiti instrumentiniai tyrimai	5	3,4

KTA – kompiuterinės tomografijos angiografij.; n – tiriamųjų skaičius; PSPS – Priėmimo-skubios pagalbos skyrius.



17 pav. Veno diagrama.

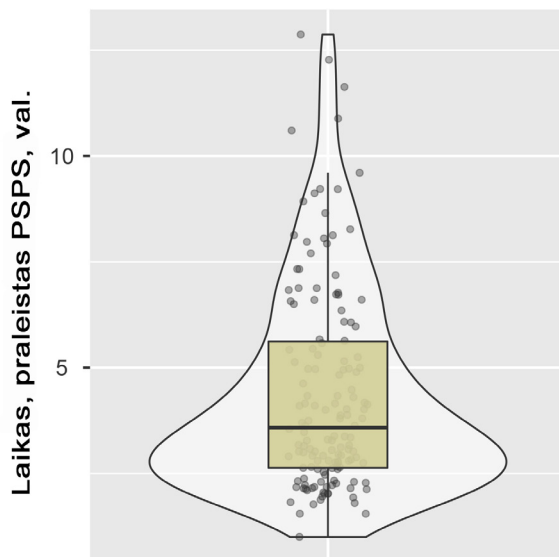
KTA – kompiuterinės tomografijos angiografija.

4.1.10. Tiriamųjų laikas, praleistas Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje, galutinės diagnozės ir tiriamųjų išeitys

Vidutinis laikas, praleistas Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje, buvo $4,40 \pm 2,44$ val. (trumpiausias laikas 1 val., ilgiausias laikas – 12,9 val.). Net 41,8 proc. tiriamųjų, besiskundžiančių krūtinės skausmu, PSPS praleido daugiau kaip 4 val.. Laiko, praleisto PSPS, stačiakampė / smuikinė diagrama pavaizduota **18 paveiksle**.

Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje 61 proc. (89) tiriamųjų buvo diagnozuotas ŪVAS, 93 tiriamieji buvo hospitalizuoti (89 dėl ŪVAS, 4 dėl kitų ligų), 52 tiriamieji buvo hospitalizuoti į bendrą kardiologijos skyrių, 28 į intervencinės kardiologijos rentgenochirurgijos skyrių ir 13 buvo hospitalizuoti į intensyviosios terapijos skyrių. 85 tiriamiesiems buvo atlikta invazinė vainikinių arterijų angiografija, iš jų 44 (51,8 proc.) buvo atlikta PKI. 27 tiriamiesiems „kaltoji kraujagyslė“ buvo kairės vainikinės arterijos priekinė tarpšilvelinė

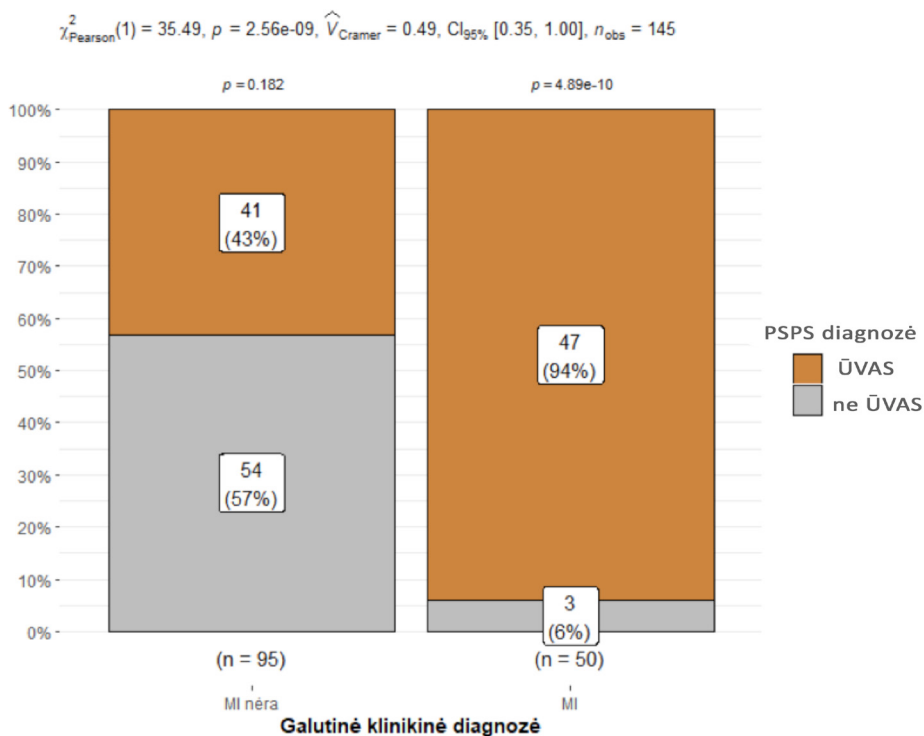
šaka (lot. *ramus interventricularis anterior a. coronariae sinistrae*). Vidutinis laikas nuo atvykimo į PSPS iki invazinės vainikinių arterijų angiografijos buvo $44,3 \pm 42,7$ val. Ne ūminio miokardo grupėje ($n = 38$) diagnozės pasiskirstė taip: aterosklerozinė širdies kraujagyslių liga, stabili krūtinės angina diagnozuota 26 (67 proc.), ritmo sutrikimai 4 (10 proc.), pirminė arterinė hipertenzija 4 (10 proc.), kitos ligos (PATE, jungiamojo audinio, raumenų ir skeleto ligos, tulžies latako obstrukcija, lėtinė inkstų liga) – 5 (13 proc.).



18 pav. Laiko, praleisto PSPS, smuikinė / stačiakampė diagrama.
PSPS – Priėmimo-skubios pagalbos skyrius; val. – valanda.

Tiriamieji, kuriems buvo paneigtas ŪVAS ir jie išrašyti iš SPS (53) ambulatoriniam gydymui, buvo nusiųsti kardiologo planiniam ambulatoriniam ištyrimui kuo greičiau, bet ne vėliau kaip per pirmąjį mėnesį nuo išrašymo iš PSPS. 52 tiriamiesiems ambulatorine tvarka buvo atliktas fizinio krūvio mėginys (veloergometrija), 30 (58 proc.) tiriamųjų jis buvo įvertintas kaip neigiamas, 16 (31 proc.) – neinformatyvus, 6 (11 proc.) – teigiamas. Tiems 33 (22,7 proc.) tiriamiesiems, kuriems fizinio krūvio mėginys buvo neinformatyvus arba neigiamas ir jiems krūtinės skausmo priežastis, gydančio kardiologo požiūriu, liko neaiški, buvo atlikta VA KTA. 9 (6,2 proc.) pacientams atlikta planinė vainikinių arterijų angiografija, iš jų vienam – PKI.

Galutinė klinikinė diagnozė – ūminis miokardo infarktas, kai ST segmentas nepakilęs (ŪMI grupė), pasitvirtino 51 pacientui (1 ambulatorinėje grandyje ir 50 hospitalizuotų pacientų). Pažymėtina, kad PSPS gana tiksliai nustato ma ūminio miokardo infarkto nebuvimo diagnozė. Tačiau PSPS diagnozavus ŪVAS, ŪMI diagnozė stacionare patvirtinama tik 56 proc. atvejų. Tiriamųjų skaičius ir galutinės klinikinės diagnozės atitiktis PSPS diagnozei pavaizduoti **19 paveiksle**. Matome statistiškai reikšmingą ($p < 0,0001$) ir vidutinio stiprumo priklausomybę tarp ŪVAS PSPS ir galutinės klinikinės diagnozės po pakartotinės peržiūros ($\phi_c = 0,49$).



19 pav. Pacientų skaičius ir galutinės diagnozės atitiktis PSPS diagnozei.

MI – miokardo infarktas; PSPS – Priėmimo-skubios pagalbos skyrius; ŪVAS – ūminis vainikinių arterijų sindromas.

Tiriamųjų stebėsena tęsėsi 6 mėnesius po jų apsilankymo PSPS. Per tą laiką 7 pacientams dokumentuoti didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai įvykiai (5 mirė, 5 atlikta pakartotinė PKI), 17 tiriamųjų buvo pakartotinai hospitalizuoti dėl įvairių priežasčių.

4.1.11. Tiriamųjų lyginamoji analizė pagal lytį

Tyrime dalyvavusios moterys buvo vyresnės už vyrus: vidutinis moterų amžius buvo 68 m., vyrų 61 m. ($p < 0,001$), moterys mažiau rūkė ($p < 0,001$) ir jų anamnezėje buvo mažesnis persirgto miokardo infarkto dažnis ($p = 0,036$). Kiti rodikliai tarp vyrų ir moterų nesiskyrė. Jie pateikti **18 lentelėje**.

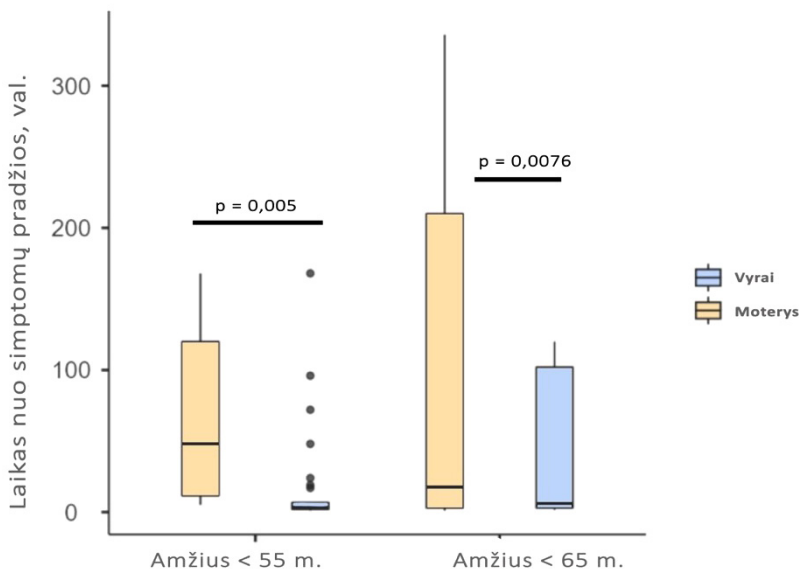
18 lentelė. Tiriamųjų charakteristikų palyginimas pagal lytį

Rodikliai	Visi, n = 146	Moterys, n = 51	Vyrai, n = 95	p reikšmė
<i>Bendroji charakteristika</i>				
Amžius, metais	63,6 ± 13,4	68,4 ± 11,3	61,1 ± 13,8	0,0008
<i>Rizikos veiksniai</i>				
Šeiminė koronarinė anamnezė, taip (proc.)	58 (40,3)	23,(45,1)	3 (36,8)	0,291
Rūkymas, taip (proc.)	35 (24,0)	4 (7,8)	31 (32,6)	0,0005
Nutukimas, taip (proc.)	45 (30,8)	14 (27,5)	31 (32,6)	0,576
PAH, taip (proc.)	122 (83,6)	44 (86,3)	78 (82,1)	0,642
CD, taip (proc.)	20 (13,7)	11 (21,6)	9 (9,5)	0,075
Dislipidemija, taip (proc.)	98 (67,1)	32 (62,7)	66 (69,5)	0,462
<i>Objektyvios apžiūros duomenys</i>				
Širdies susitraukimų dažnis, ŠSD k/min	75,9 ± 16,9	78,5 ± 16,0	74,5 ± 17,3	0,173
sAKS, mmHg	153 ± 30,9	155 ± 29,6	152 ± 31,7	0,548
dAKS, mmHg	84 ± 14,2	84 ± 12,5	84 ± 15,1	0,912
<i>Gyvenimo anamnezė</i>				
Lėtinis širdies nepakankamumas, taip (proc.)	37 (25,3)	12 (23,5)	25 (26,3)	0,842
Persirgta MI, taip (proc.)	32 (21,9)	6 (11,7)	26 (27,4)	0,036
Atlikta PKI, taip (proc.)	36 (24,7)	10 (19,6)	26 (27,4)	0,323
Vainikinių arterijų angiografija be PKI, taip (proc.)	8 (5,5)	3 (5,9)	5 (5,2)	1,0
AVAJO, taip (proc.)	11 (7,5)	2 (3,9)	9 (9,5)	0,330
Lėtinė inkstų liga, taip (proc.)	6 (4,1)	2 (3,9)	4 (4,2)	1,0
Insultas, taip (proc.)	12 (8,2)	7 (13,7)	5 (5,2)	0,112
BA/LOPL, taip (proc.)	5 (3,4)	2 (3,9)	3 (3,1)	1,0

AVAJO – aortos ir vainikinių arterijų jungčių suformavimo operacija; BA – bronchinė astma; CD – cukrinis diabetas; dAKS – diastolinis arterinis kraujo spaudimas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; MI – miokardo infarktas; n – tiriamųjų skaičius; PAH – pirminė arterinė hipertenzija; PKI – perkutaninė koronarinė intervencija; sAKS – sistolinis arterinis kraujo spaudimas.

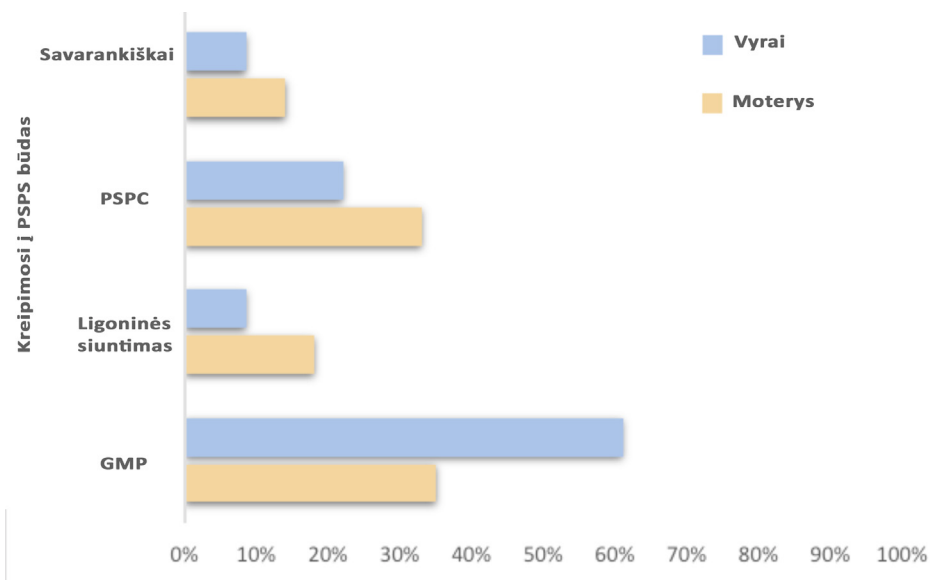
Gretutiniai tiriamųjų, kuriems buvo patvirtinta ūminio miokardo infarkto diagnozė, nusiskundimai pagal lytį nesiskyrė, nors matoma tendencija, kad moterys dažnai jaučia ne tik skausmą krūtinėje, bet ir kitus simptomus (nuovargį, permušimus, kt.). Pacientų grupės buvo panašios ir remiantis objektyvios apžiūros duomenimis: ŠSD, AKS (**18 lentelė**). Tačiau jaunesnėms moterims (< 65 m.) buvo aukštesnis sistolinis kraujo spaudimas nei to paties amžiaus vyrams (154 ± 34 mmHg ir atitinkamai 138 ± 27 mmHg, $p = 0,031$).

Vertinant laiką nuo simptomų pasireiškimo iki kreipimosi į PSPS nustatyta, jog jaunesnės moterys (< 65 m.) delsė kreiptis medicininės pagalbos. Vidutinis moterų kreipimosi į PSPS laikas buvo 21,5 val. ($n = 21$), vyrų – 4 val. ($n = 58$), $p = 0,0076$. Nors imtis nedidelė, bet vertinant jaunesnius pacientus (< 55 m.) šis lyčių skirtumas buvo dar didesnis: moterims vidutinis laikas buvo 48 val. ($n = 8$), o vyrams 3,5 val. ($n = 36$), $p = 0,005$, duomenys pateikti **20 paveiksle**. Vyresnio amžiaus pacientų > 65 m. laikas tarp lyčių nesiskyrė ($p = 0,79$).



20 pav. Laikas nuo simptomų pasireiškimo pradžios iki pirmo medicininio kontakto skirtingose vyrų ir moterų amžiaus grupėse.
m. – metai; val. – valandos.

Rizikos vertinimo skalių (*GRACE* ir *HEART*) informatyvumas prognozuojant MACE tarp lyčių nesiskyrė. Moterų grupėje atlikus ROC analizę abi rizikos skalės parodė vienodai gerą prognostinį tikslumą: *GRACE* AUC 0,754 vs *HEART* AUC 0,852, $p = 0,207$). Moterys dažniau atvykdavo šeimos gydytojo siuntimu, o vyrai – GMP ($p = 0,023$). Atvykimo būdai pavaizduoti **21 paveiksle**.



21 pav. Pasiskirstymas tarp lyčių pagal atvykimo į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių būdą.

GMP – greitoji medicinos pagalba; PSPC – pirminis sveikatos priežiūros centras; PSPS – Priėmimo-skubios pagalbos skyrius.

Moterys ilgiau laukė laboratorinių kraujo tyrimų atsakymų: 1,77 val. (106 min.) (PI 1,47–2,08), atitinkamai vyrai – 1,32 val. (79 min.) (PI 1,24–1,41), ($p = 0,0079$). Išanalizavus veiksnius, kurie lėmė vėlesnį atsakymų laiką, jokie kiti veiksniai (amžius, ŠSD, AKS, simptomų pasireiškimo pradžia, buvęs MI), be lyties, neturėjo įtakos.

Moterys PSPS dažniau buvo gydomos antihipertenziniais vaistais (16 (31 proc.) ir 10 (10 proc.), $p = 0,045$), o vyrai – nitratais (22 (23 proc.) ir 4 (8 proc.), $p = 0,02$). Abiejų lyčių jaunesni tiriamieji dažniau buvo gydomi nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) nei vyresni (> 65 m.) tiriamieji.

Dažniausios PSPS diagnozės moterų grupėje buvo: ūminis vainikinių arterijų sindromas (57 proc.), arterinė hipertenzija (16 proc.) bei skeleto ir raumėnų sistemos ligos (6 proc.). Diagnozės moterų grupėje statistiškai nesiskyrė nuo diagnozių vyrų grupėje. Laikas, praleistas Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje, laikai iki invazinės vainikinių arterijų angiografijos, galutinė klinikinė diagnozė tarp lyčių nesiskyrė. **19 lentelėje** pavaizduoti abiejų lyčių pacientams atliktų tyrimų ir tiriamųjų logistikos duomenys.

19 lentelė. Tiriamųjų tyrimų rezultatų ir ištyrimo palyginimas pagal lytį

Kintamieji	Visi, n = 146	Moterys, n = 51	Vyrai, n = 95	P reikšmė
EKG				
SR	134 (91,8)	47 (92,1)	86 (90,5)	0,745
ST nusileidimas	22 (15,1)	7 (13,7)	15 (15,8)	0,813
T inversija	30 (20,5)	12 (23,5)	18 (18,9)	0,523
KHPKB	7 (4,8)	5 (9,8)	2 (2,1)	0,051
Laboratorinių tyrimų rezultatai				
Leu, *10 ⁹ /l	8,0 ± 2,9	7,8 ± 2,67	8,1 ± 3,10	0,654
Hb, g/l	136,69 ± 16,8	131,5 ± 12,2	139,6 ± 18,4	0,002
Na, mmol/l	140 ± 3,07	139 ± 4,16	140 ± 2,21	0,172
K, mmol/l	4,3 ± 0,46	4,3 ± 0,43	4,3 ± 0,57	0,800
Kreatininas, μmol/l	90,4 ± 63	73,2 ± 25,3	99,8 ± 74,5	0,002
CRB, mg/l	9,54 ± 26,7	8,1 ± 10,3	10,2 ± 31,4	0,565
D-dimerai, μg/l	296 ± 393	387,9 ± 522	253,9 ± 312	0,172
BNP, ng/l	123 ± 248	226 ± 195	240 ± 279	0,604
Troponinas I, ng/l	656 ± 289	1084 ± 432	426 ± 167	0,191
Pacientų ištyrimas PSPS				
Laikas iki rezultatų gavimo, val.	1,48 ± 0,77	1,77 ± 1,12	1,33 ± 0,43	0,0079
Laikas, praleistas PSPS, val.	4,40 ± 2,44	4,05 ± 2,15	4,58 ± 2,57	0,186
PSPS diagnozė ŪVAS, taip	89 (61,0)	29 (56,9)	60 (63,2)	0,481
Hospitalizacija, n (proc.)	93 (64,1)	32 (62,7)	61 (64,2)	0,857
Invazinė vainikinių arterijų angiografija, n (proc.)	85 (58,2)	28 (54,9)	57 (60,0)	0,600
Laikas nuo kreipimosi į PSPS iki invazinės vainikinių arterijų angiografijos, val.	31,6 ± 64,4	29,7 ± 67,9	32,6 ± 62,8	0,798
PKI, n (proc.)	44 (30,1)	15 (29,4)	29 (30,5)	0,991
Galutinė diagnozė MI, taip	51 (34,9)	17 (33,3)	34 (35,8)	0,856

BA – bronchinė astma; BNP – B tipo natriurezinis peptidas; CRB – C reaktyvusis baltymas; EKG – elektrokardiograma; KHPKB – kairiosios Hiso pluošto kojos blokada; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; MI – miokardo infarktas; n – tiriamųjų skaičius; PKI – perkutaninė koronarinė intervencija; PSPS – Priėmimo-skubios pagalbos skyrius.

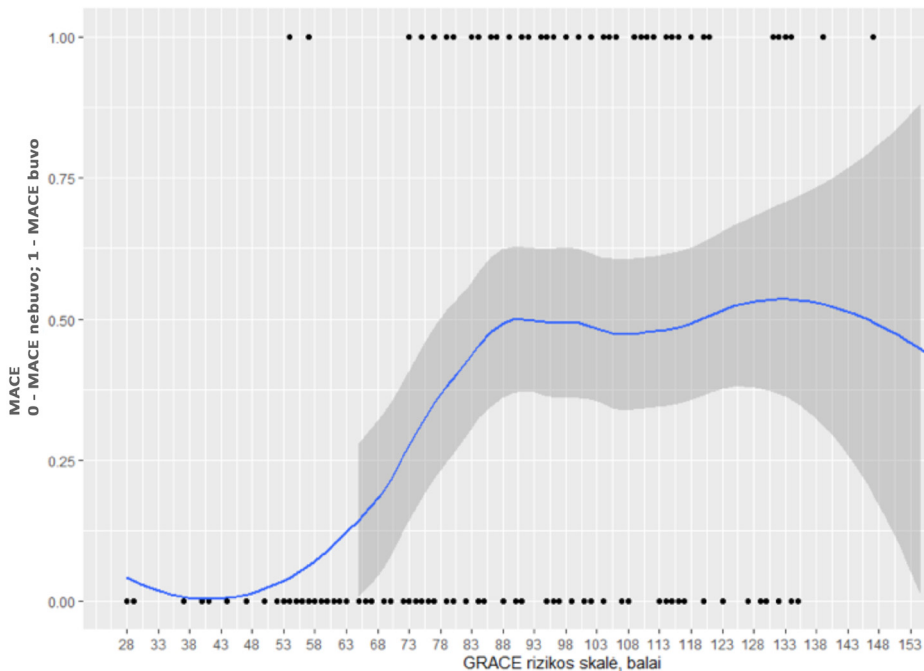
4.2. Prognostinių rizikos vertinimo skalių palyginimas

Įvertiname pagrindinius prognostinius rodiklius ir juos pavaizdavome **22 paveiksle**. Tankio grafikai sirgusiems ŪMI ir nesirgusiems ŪMI labiausiai skiriasi *HEART* ir *GRACE* rodikliais, nesiskiria amžiaus rodikliu. Didžiausią prognostinę reikšmę turi rodiklis *HEART* (koreliacijos koeficientas – 0,436, $p < 0,01$), antroje vietoje yra rodiklis *GRACE*. Kiti čia parodyti rodikliai turi kur kas mažesnes prognostines reikšmes. Tą patį galime pasakyti ir žvelgdami į aproksimuojančias tieses ir vertindami jų kampus su absčių ašimi.

4.2.1. *GRACE* rizikos skalės efektyvumo vertinimas

Norėdami tiksliau įvertinti rizikos skalės *GRACE* prognostines reikšmes, nubraižėme aproksimuojančią kreivę ir Youdeno metodu apskaičiavome optimalią slenkstinę reikšmę, taip pat šios reikšmės prognostinį tikslumą MACE įvykiams.

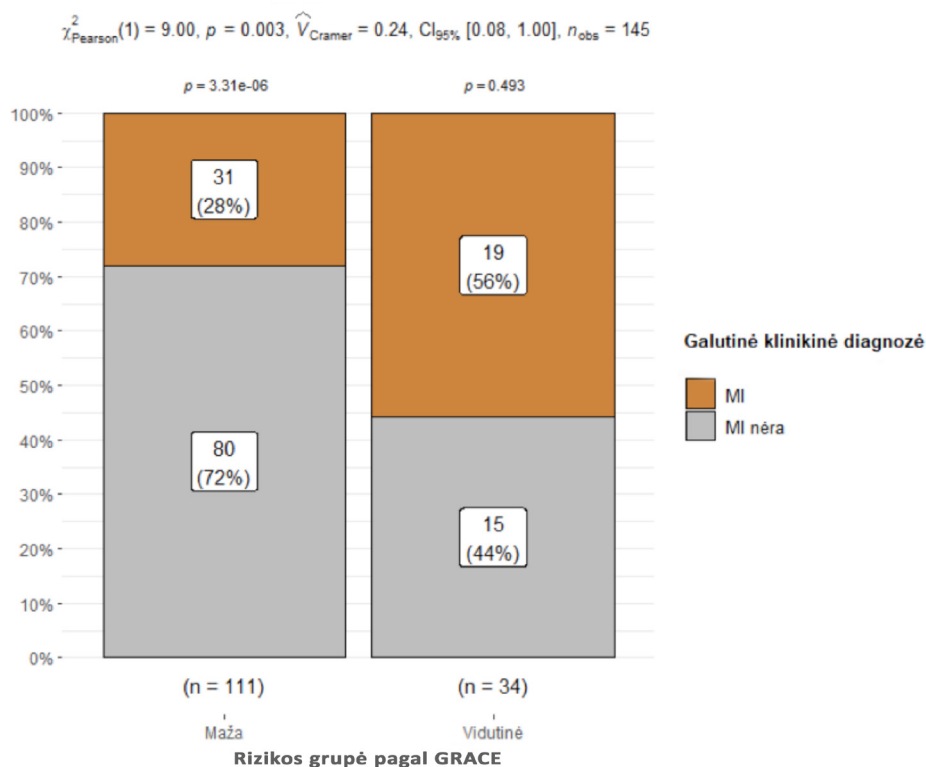
Aproksimuojanti kreivė *GRACE* rodikliui, apibūdinanti MACE buvimo rizikos priklausomybę nuo *GRACE* balų, pavaizduota **23 paveiksle**. Rodiklio *GRACE* optimali slenkstinė reikšmė yra lygi 79,00. Ties abscisių ašyje esančia reikšme 79,00 kreivė pakyla iki 0,42 žymės ordinačių ašyje. Kaip matome, aproksimuojanti kreivė nepakyla aukščiau 0,52 žymės ordinačių ašyje, o tai rodo, kad MACE pagal *GRACE* rodiklį galėtume diagnozuoti ne didesne kaip 0,52 tikimybe.



23 pav. Aproksimuojanti kreivė *GRACE* rizikos skalei.

MACE – didieji kardiovaskuliniai įvykiai.

24 paveiksle pavaizduota priklausomybė tarp rizikos grupių pagal *GRACE* rizikos vertinimo skalę ir galutinės klinikinės diagnozės. Cramerio efekto dydis rodo statistiškai reikšmingą ($p = 0,003$), tačiau silpną priklausomybę tarp *GRACE* rizikos grupės ir galutinės klinikinės diagnozės ($\varphi = 0,24$). Esant mažai rizikos grupei, egzistuoja statistiškai reikšminga priklausomybė tarp MI ir ne MI grupių ($p < 0,001$). Esant vidutinei rizikos grupei, statistiškai reikšminga priklausomybė tarp MI ir ne MI neegzistuoja ($p = 0,493$).

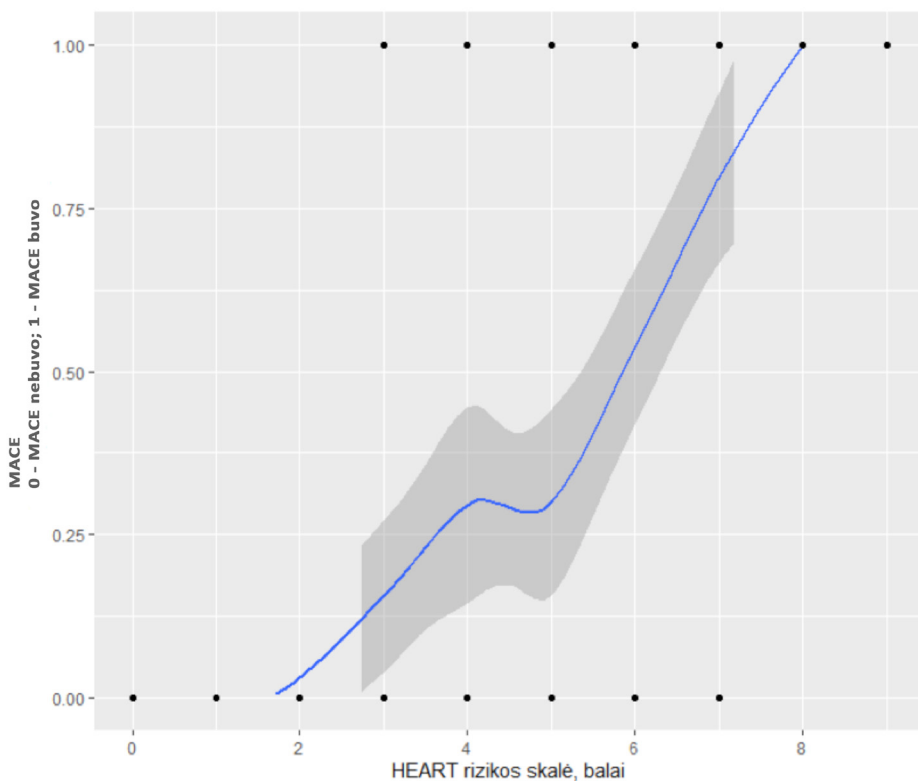


24 pav. Priklausomybė tarp *GRACE* rizikos skalės ir galutinės klinikinės diagnozės. MI – miokardo infarktas.

4.2.2. *HEART* rizikos skalės efektyvumo vertinimas

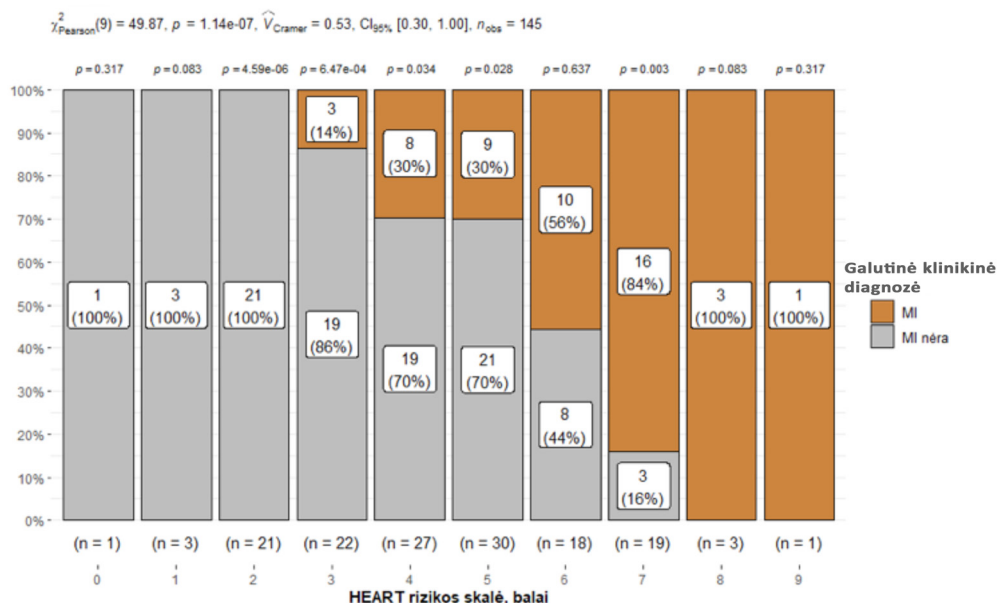
Norėdami tiksliau įvertinti *HEART* rizikos skalės prognostines reikšmes, nubraižėme aproksimuojančią kreivę, Youdeno metodu apskaičiavome optimalią slenkstinę reikšmę ir šios reikšmės prognostinį tikslumą MACE diagnozavimui.

Aproksimuojanti kreivė *HEART* rizikos skalės rodikliui, apibūdinanti MACE buvimo rizikos priklausomybę nuo *HEART* rizikos skalės balų, pavaizduota **25 paveiksle**. Rodiklio *HEART* optimali slenkstinė reikšmė, diagnozuojant MACE, lygi 6,00 balams. Ties abscisių ašyje esančia reikšme 6,00 pakyla iki 0,52 žymės ordinačių ašyje. Kaip matome, aproksimuojanti kreivė nuo reikšmės abscisių ašyje 4,8 gana staigiai kyla į viršų, o tai rodo, kad MACE pagal *HEART* rodiklį galėtume diagnozuoti su gana didele tikimybe (0,7381).



25 pav. Aproksimuojanti kreivė *HEART* rodikliui.

26 paveiksle pavaizduota priklausomybė tarp *HEART* rizikos skalės balų ir galutinės klinikinės diagnozės. Cramerio efekto dydis rodo statistškai reikšmingą ($p = 0,0000001$) ir vidutinio dydžio priklausomybę tarp *HEART* rizikos skalės ir MI diagnozės ($\phi = 0,53$). Faktiškai egzistuoja statistškai reikšminga priklausomybė tarp MI ir ne MI visiems *HEART* rizikos skalės balams, išskyrus balą 6.



26 pav. Priklausomybė tarp *HEART* rizikos skalės balų ir galutinės klinikinės diagnozės.
MI – miokardo infarktas.

4.3. Kopeptino efektyvumo vertinimas

Tiriamieji buvo palyginti pagal kopeptino koncentracijos viršutinę normos ribą laikantis laboratorijos rekomendacijų (10 pmol/l). 75 (51,4 proc.) tiriamiesiems kopeptino koncentracija buvo normos ribose, 71 (48,6 proc.) – padidėjusi. Didesnė kopeptino koncentracija buvo vyresnio amžiaus pacientams, taip pat persirgusiems MI, insultu ir sergantiems dislipidemija, didesnių rizikos balų pagal *GRACE* ir *HEART* skaičiuokles. Šie pacientai taip pat dažniau buvo hospitalizuojami, jiems Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje nustatoma ŪVAS diagnozė ir galutinė klinikinė diagnozė ūminis miokardo infarktas, kai ST segmentas nepakilęs. Pacientų duomenys pagal kopeptino koncentracijos normos ribas pateikti **20 lentelėje**.

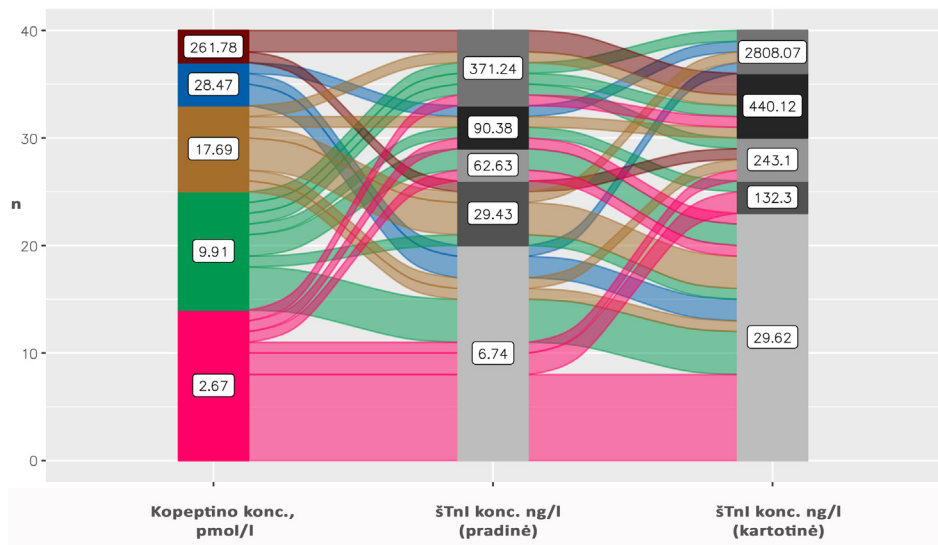
27 paveiksle pateiktoje srautinėje diagramoje pavaizduoti kopeptino, pirmojo troponino ir pakartotinai tirto troponino koncentracijų pokyčiai dinamikoje, suskirstant vertes į labai mažas (rožinė spalva), mažas (žalia spalva), vidutines (ruda spalva), dideles (mėlyna) ir labai dideles (bordo). Matome, jog didelė kopeptino reikšmė atitinka dideles troponino reikšmes, tačiau maža kopeptino koncentracija ne visada atspindi ir mažą troponino koncentraciją.

20 lentelė. Pacientų duomenys pagal kopeptino koncentracijos normos ribas

Pacientų duomenys	Visa populiacija, n = 146	Kopeptinas žemiau normos = < 10 pmol/l, n = 75	Kopeptinas aukščiau normos > 10 pmol/l, n = 71	P reikšmė
<i>Bendroji charakteristika</i>				
Amžius, metai	63,6 ± 13,4	61,2 ± 12,9	66,2 ± 13,5	0,022
Vyrai, proc.	95 (65,1)	46 (61,3)	49 (69,0)	0,387
KMI, kg/m ²	28,6 ± 5,3	27,8 ± 4,8	29,5 ± 5,6	0,053
<i>Rizikos vertinimas</i>				
GRACE, balai	88 ± 27,0	78,6 ± 24,3	98,0 ± 27,5	< 0,001
HEART, balai	4,4 ± 1,8	3,9 ± 1,6	5,0 ± 1,8	< 0,001
Šeiminė koronarinė anamnezė, taip (proc.)	58 (40,3)	31 (41,3)	27 (39,1)	0,865
Rūkymas, taip (proc.)	35 (24,1)	18 (24,3)	17 (23,9)	1
Nutukimas, taip (proc.)	45 (30,8)	18 (24,0)	27 (38,0)	0,075
Klinikinė apžiūra				
Širdies susitraukimų dažnis, ŠSD k/min	75,9 ± 16,9	75,3 (13,6)	76,7 (19,9)	0,62
sAKS, mmHg	153,0 ± 30,9	151,2 ± 25,2	154,9 ± 36,1	0,476
dAKS, mmHg	84,1 ± 14,2	84,0 ± 12,0	84,3 ± 16,3	0,892
<i>Gyvenimo anamnezė</i>				
Lėtinis širdies nepakankamumas, taip (proc.)	37 (25,3)	16 (21,3)	21 (29,6)	0,261
PAH, taip (proc.)	122 (83,6)	58 (77,3)	64 (90,1)	0,045
Persirgtas MI, taip (proc.)	32 (21,9)	15 (20,0)	17 (23,9)	0,689
Koronarografija be PKI, taip (proc.)	8 (5,5)	2 (2,7)	6 (8,5)	0,158
Lėtinė inkstų liga, taip (proc.)	6 (4,1)	2 (2,7)	4 (5,6)	0,432
Miego arterijų stenozė, taip (proc.)	8 (5,5)	4 (5,3)	4 (5,6)	1
Insultas, taip (proc.)	12 (8,2)	2 (2,7)	10 (14,1)	0,015
Cukrinis diabetas, taip (proc.)	20 (13,7)	7 (9,3)	13 (18,3)	0,15
Dislipidemija, taip (proc.)	98 (67,1)	44 (58,7)	54 (76,1)	0,034
Astma / LOPL, taip (proc.)	5 (3,4)	3 (4,0)	2 (2,8)	1
<i>Vartojami medikamentai</i>				
Diuretikai	26 (17,8)	11 (14,7)	15 (21,1)	0,388
Antitrombocitiniai (aspirinas)	37 (25,3)	22 (29,3)	15 (21,1)	0,341
EKG				
SR, taip (proc.)	134 (91,8)	70 (93,3)	64 (90,1)	0,556
ST nusileidimas, taip (proc.)	22 (15,1)	7 (9,3)	15 (21,1)	0,063
T inversija, taip (proc.)	30 (20,5)	14 (18,7)	16 (22,5)	0,683
KHPKB, taip (proc.)	7 (4,8)	4 (5,3)	3 (4,2)	1

Pacientų duomenys	Visa populiacija, n = 146	Kopeptinas žemiau normos = < 10 pmol/l, n = 75	Kopeptinas aukščiau normos > 10 pmol/l, n = 71	P reikšmė
Pacientų logistika				
Stebėjimas, taip (proc.)	61 (41,8)	28 (37,1)	33 (46,5)	0,315
SPS diagnozė ŪVAS, taip (%)	89 (61,0)	37 (49,3)	52 (73,2)	0,004
Hospitalizuoti, taip (proc.)	93 (64,1)	36 (48,0)	57 (73,2)	< 0,001
Galutinė diagnozė – miokardo infarktas, taip (proc.)	51 (34,9)	16 (21,3)	35 (49,3)	< 0,001
Laboratorinių tyrimų rezultatai				
Leu, *10 ⁹ /l	8,0 ± 2,9	7,4 ± 3,0	8,6 ± 2,8	0,01
Hb, g/l	136,7 ± 16,8	138,3 ± 13,4	135,0 ± 19,7	0,232
Na, mmol/l	140 ± 3,07	138,0 ± 14,8	139,3 ± 3,5	0,465
Kreatininas, μmol/l	90,4 ± 63	77,2 ± 19,7	104,3 ± 85,9	0,009
CRB, mg/l	9,54 ± 26,7	6,0 ± 21,9	13,3 ± 30,7	0,105
Troponinas I, ng/l	656 ± 2894	311,5 ± 1686	1019 ± 3753	0,191

BA – bronchinė astma; CRB – C reaktyvusis baltymas; dAKS – diastolinis arterinis kraujo spaudimas; EKG – elektrokardiograma; Hb – hemoglobinas; KHPKB – kairiosios Hiso plaušto kojų tės blokada; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; Leu – leukocitai; MI – miokardo infarktas; n – tiriamųjų skaičius; PKI – perkutaniinė koronarinė intervencija; PSPS – Priėmimo-skubios pagalbos skyrius; sAKS – sistolinis arterinis kraujo spaudimas.



27 pav. Srautinė diagrama, kurioje vaizduojama to paties tiriamojo kopeptino ir troponino koncentracija kraujyje. konc. – koncentracija; šTnI – troponinas I.

Tarp kopeptino ir pirmojo šTnI koncentracijų nustatytas vidutinio stiprumo koreliacinis ryšys ($r = 0,5$, $p < 0,001$). Vertinant pagal slenkstines diagnostines koncentracijas, kopeptino ir troponino rezultatai sutapo 70,5 proc. atvejų. Padidėjusi kopeptino koncentracija, bet ne šTnI koncentracija, rasta 22 tiriamiesiems, priešingas nesutapimas, kad būtų padidėjęs šTnI, bet kopeptino koncentracija normali, buvo 21 tiriamajam. Kopeptino ir šTnI palyginimas pagal laboratorijos normos vertes pateiktas **21 lentelėje**.

21 lentelė. Kopeptino ir šTnI palyginimas pagal slenkstines diagnostines koncentracijas

Kopeptino koncentracija	Pirmojo troponino I koncentracija	
	< normos	> normos
< normos	52 (35,6 proc.)	21 (14,4 proc.)
> normos	22 (15,1 proc.)	51 (34,9 proc.)

šTnI normos ribos: moterims < 15,6 ng/L, vyrams < 35,4 ng/L. Kopeptino norma < 10 pmol/L.

Išsamiai išnagrinėjome tiriamųjų, kuriems nesutapo kopeptino ir troponino I koncentracijos tyrimai galutines klinikines diagnozes. Juos suskirstėme į keturias grupes pagal troponino ir kopeptino laboratorijos normos ribas (žr. **28 paveikslą**).

I grupė: Tiriamieji, kuriems kopeptino ir troponino I koncentracija pagal laboratorijos nustatytas normos reikšmes nepadidėjusi. Iš viso šioje grupėje buvo 52 (35,6 proc.) tiriamieji, ŪMI paneigtas 51 pacientui. Iš jų PSPS ŪMI buvo diagnozuotas 1 tiriamajam. Po pakartotinės galutinės klinikinės diagnozės peržiūros nustatėme, kad šiam tiriamajam, kurio biožymenų reikšmės normalios, buvo poūmis miokardo infarktas, kai ST segmentas nepakilęs (prieš mėnesį stipriausi skausmai krūtinėje, tačiau pacientas kreipėsi tik grįžęs iš užsienio).

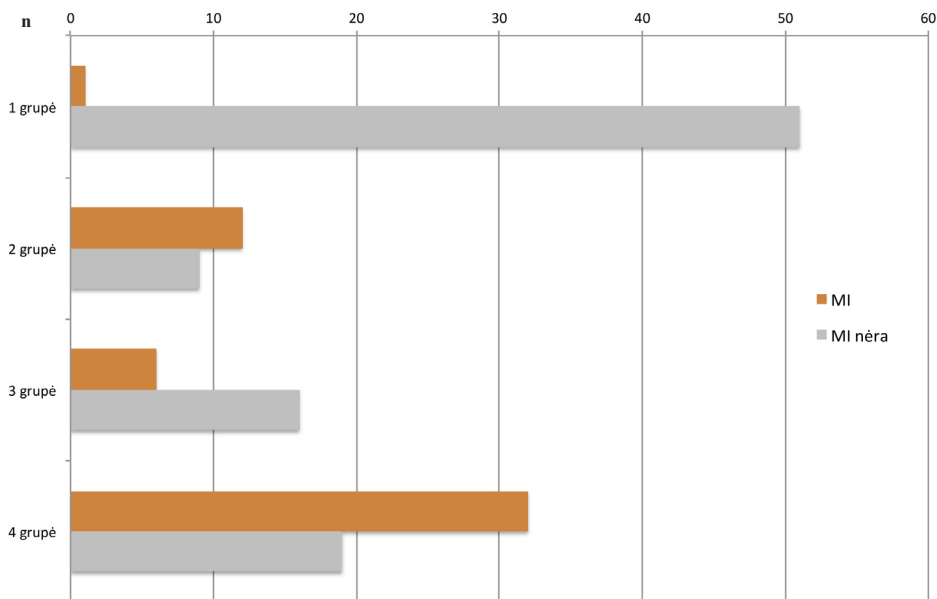
II grupė. Tiriamieji, kurių kopeptino reikšmė normali, bet padidėjusi šTnI koncentracija. Iš viso šioje grupėje buvo 21 tiriamasis (14,4 proc.), iš jų 12 pasitvirtino ŪMI, 9 nepasitvirtino.

III grupė. Tiriamieji, kuriems padidėjusi kopeptino, bet normali šTnI reikšmė. Iš viso šioje grupėje buvo 22 (15,1 proc.) tiriamieji, iš jų 6 pasitvirtino ūminis MI, 16 nepasitvirtino. Plačiau panagrinėjome ūminio MI grupę:

- 4 pakartojus šTnI koncentracija dinamikoje padidėjo (visi šie tiriamieji buvo vyrai, kuriems laikas nuo simptomų pasireiškimo pradžios buvo trumpesnis nei 4 val.);

- 1 tiriamajam nuo skausmo jutimo pradžios buvo praėjusios 2 val., kopeptino koncentracija buvo itin didelė (200 pmol/l), šTnI nekartotas dinamiškoje, bet dėl pakitimų EKG tyrime pacientas buvo hospitalizuotas;
- 1 tiriamasis hospitalizuotas dėl tipiško miokardo infarkto nusiskundimų nuo skausmo pradžios praėjus 3 val.

IV grupė. Pacientai, kuriems padidėjusi kopeptino ir šTnI koncentracija. Iš viso šioje grupėje buvo 51 (34,9 proc.) pacientas, iš jų 32 pasitvirtino ūMI, 19 nepasitvirtino. Pastariesiems dažniausiai abiejų biožymenų padidėjimą lėmė sunkios gretutinės ligos arba jų paūmėjimas.



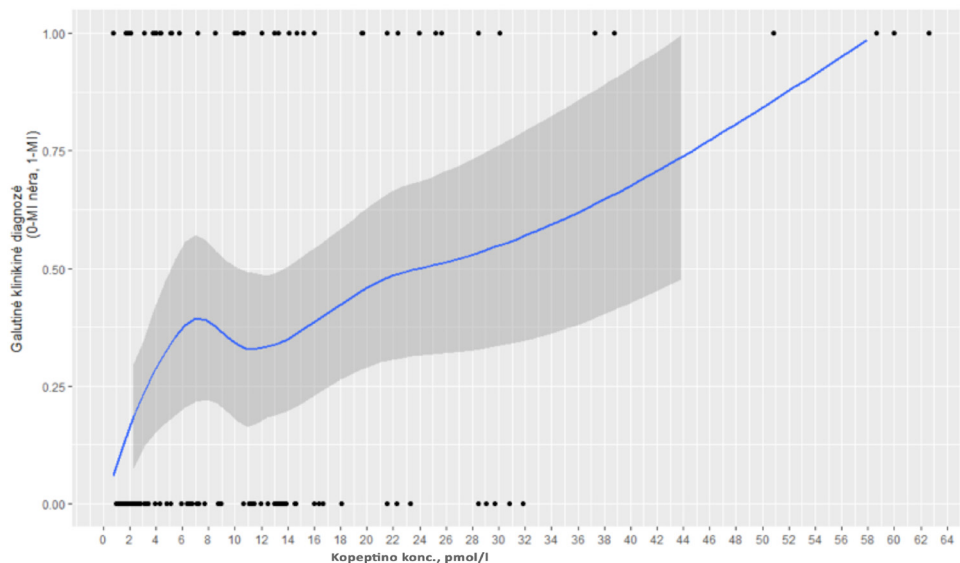
28 pav. Galutinės diagnozės pagal abiejų biožymenų koncentracijų normas ribas.

MI – miokardo infarktas, n – tiriamųjų skaičius.

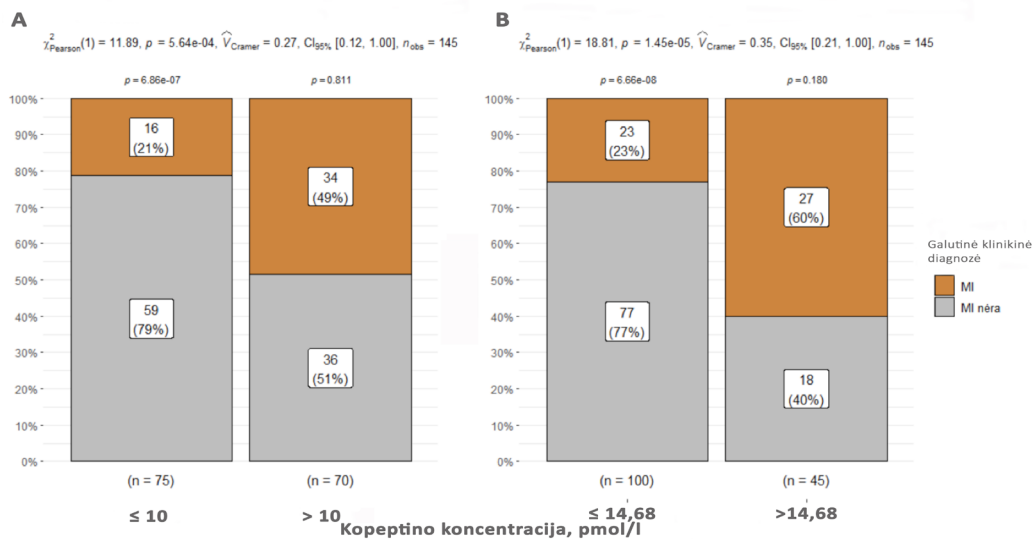
Norėdami tiksliau įvertinti kopeptino ŪVAS, kai nėra STP, prognostines reikšmes, nubraižėme aproksimuojančią kreivę, Youdeno metodu apskaičiavome optimalią slenkstinę reikšmę ir šios reikšmės prognostinį tikslumą MI diagnozavimui.

Aproksimuojanti kreivė kopeptino rodikliui, apibūdinanti MI buvimo rizikos priklausomybę nuo kopeptino koncentracijos, pavaizduota **29 paveiksle**. Laboratorinė kopeptino norma VUL SK yra 10 pmol/l. Tačiau mūsų tyrimas parodė, jog vertinant MI riziką, optimali slenkstinė kopeptino reikšmė yra 14,68 pmol/l.

30 paveiksle matome, jog priklausomybė tarp kopeptino ir galutinės klinikinės diagnozės naudojant 14,68 pmol/l slenkstinę ribą padidėja: Cramerio efekto dydis padidėja nuo 0,27 iki 0,35.



29 pav. Aproximuojanti kreivė kopeptino koncentracijai.

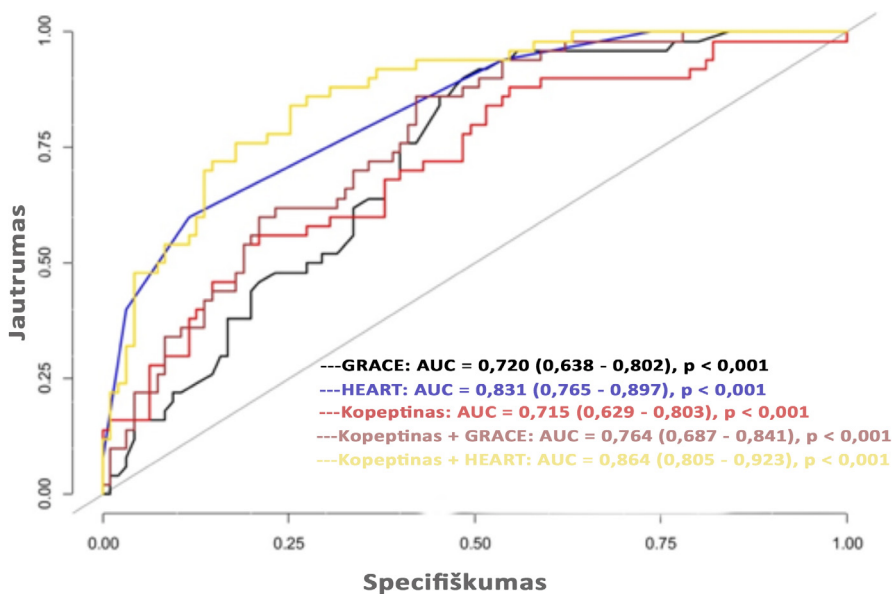


30 pav. Priklausomybė tarp kopeptino ir galutinės klinikinės diagnozės: **A** slenkstinei reikšmei 10 pmol/l, **B** slenkstinei reikšmei 14,68 pmol/l.

MI – miokardo infarktas.

4.3.1. Ūminio miokardo infarkto, kai ST segmentas nepakilęs, prognostinių rodiklių palyginimas

Norėjome nustatyti kopeptino ir rizikos skalių kombinacijų galimybes Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje prognozuoti ŪMI, kai nėra STP. Pacientams, kurie skundėsi krūtinės skausmu, atlikome ROC analizę. Plotas po ROC buvo apskaičiuotas kiekvienai rizikos skalei atskirai ir kartu su kopeptino koncentracijos tyrimu. *GRACE* rizikos skalei apskaičiuotas plotas po ROC kreive buvo 0,720 (95 proc. PI 0,638–0,802), o *HEART* rizikos skalei – 0,831 (95 proc. PI 0,765–0,897). Kopeptino koncentracijos plotas po ROC kreive buvo 0,715 (95 proc. PI 0,626–0,803). Kopeptino koncentracijos ir *HEART* rizikos skalės kombinacijos plotas po ROC kreive buvo statistiškai reikšmingai didesnis negu kombinacijos su *GRACE* rizikos skale (AUC 0,864 ir AUC 0,764, $p = 0,0008$). Visų skalių plotai po ROC kreive pavaizduoti **31 paveiksle** ir palyginti DeLongo metodu, p reikšmės pateiktos **22 lentelėje**.



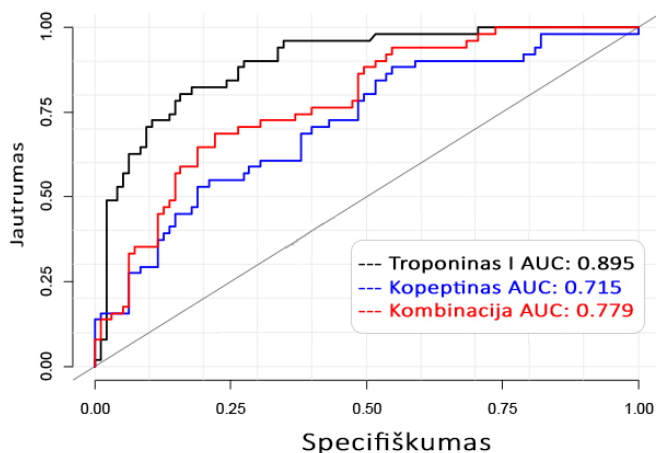
31 pav. Rizikos skalių, kopeptino ir jų kombinacijų specifiškumo ir jautrumo palyginimas pagal ROC kreives. * p reikšmė $< 0,001$ visiems kintamiesiems.

22 lentelė. Rizikos skalių, kopeptino ir jų kombinacijų AUC palyginimas tarpusavyje DeLongo metodu

Kintamieji	AUC	<i>GRACE</i>	<i>HEART</i>	Kopeptinas	Kopeptinas ir <i>GRACE</i>	Kopeptinas ir <i>HEART</i>
<i>GRACE</i>	0,720	x	0,003	0,9	0,02	0,00002
<i>HEART</i>	0,831	0,003	x	0,04	0,09	0,06
Kopeptinas	0,715	0,9	0,04	x	0,2	0,0007
Kopeptinas ir <i>GRACE</i>	0,764	0,02	0,09	0,2	x	0,0008
Kopeptinas ir <i>HEART</i>	0,864	0,00002	0,06	0,0007	0,0008	x

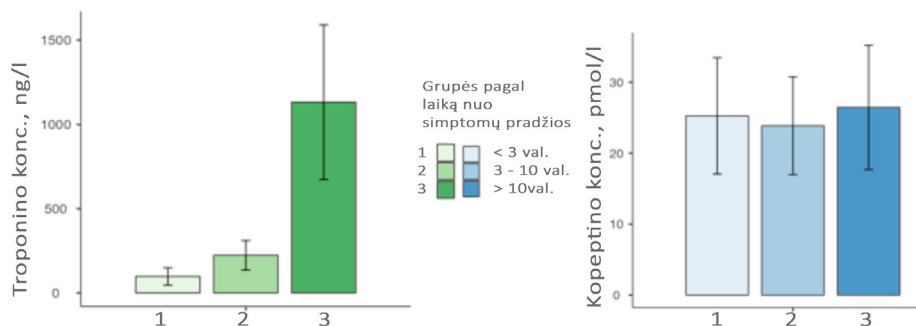
4.3.2 Kopeptino koncentracijos ir troponino I koncentracijos informatyvumo diagnozuojant ūminį miokardo infarktą, kai ST segmentas nepakilęs, palyginimas

Norint išsiaiškinti, koks yra kopeptino tikslumas nustatant, kurie tiriamieji serga ūminiu miokardo infarktu, kai ST segmentas nepakilęs, atlikta ROC analizė ir jos palyginimas su aukso standartu – troponino I koncentracijos tyrimu. Buvo analizuotas pirmasis troponino I koncentracijos tyrimas. Plotas po ROC kreive buvo apskaičiuotas kiekvienam laboratoriniam tyrimui atskirai ir visiems kartu. šTnI apskaičiuotas plotas po ROC kreive buvo 0,895 (95 proc. PI 0,829–0,961), o kopeptino – 0,715 (95 proc. PI 0,626–0,803). Šiame tyrime šTnI jautrumas buvo 80,4 proc., specifiškumas – 84,2 proc., o kopeptino – atitinkamai 52,9 proc. ir 81,1 proc. Troponino I ir kopeptino kombinacijos jautrumas – 68,6 proc., specifiškumas – 77,9 proc. Tačiau palyginus kombinacijos šTnI su kopeptino koncentracija ir šiuos du biožymenis atskirai, bendras tyrimų tikslumas atskiriant tiriamuosius, kuriems nustatytas ūminis MI ir kurie ūminiu MI neserga, statistiškai reikšmingas skirtumas buvo didesnis troponino I grupėje ($p < ,001$). Taigi kopeptino koncentracija papildomos naudos diagnozuojant ūminį MI nepridėjo. Tačiau neigiama prognostinė troponino vertė buvo 0,94 (0,93–0,95), o kombinacijos – 0,96 (0,95–0,98), taigi šių dviejų žymenų kombinacija galėtų būti naudinga tiksliesniam ŪVAS atmetimui. Kombinacijos plotas po ROC kreive buvo 0,779 (0,703–0,855). Specifiškumo ir jautrumo palyginimas pagal ROC kreives pateiktas **32 paveiksle**.



32 pav. Troponino I, kopeptino ir jų kombinacijos tyrimų specifiškumo ir jautrumo palyginimas pagal ROC kreives.

Tiriamieji suskirstyti į tris grupes pagal laiką nuo simptomų pasireiškimo pradžios iki atvykimo į PSPS. Pirmoje grupėje buvo tiriamieji, kuriems skausmas krūtinėje pasireiškė iki 3 val., antroje grupėje nuo 3 iki 10 val., o trečiojoje – simptomų trukmė buvo ilgesnė nei 10 val. **33 paveiksle** pavaizduota, kad šTnI koncentracija priklauso nuo laiko, o kopeptino koncentracija išlieka tokia pati nuo pat simptomų pasireiškimo pradžios (šTnI vidutinė koncentracija grupėse atitinkamai: $97,8 \pm 320$ ng/L, 224 ± 488 ng/L, 1132 ± 3973 ng/L, $p = 0,013$); kopeptino vidutinė koncentracija grupėse atitinkamai: $25,2 \pm 51,2$, $23,9 \pm 38,3$, $26,4 \pm 75,8$, $p = 0,276$). Dažniausiai šTnI buvo kartotas pirmos grupės tiriamiesiems (atitinkamai 20, 9 ir 11 tiriamųjų).

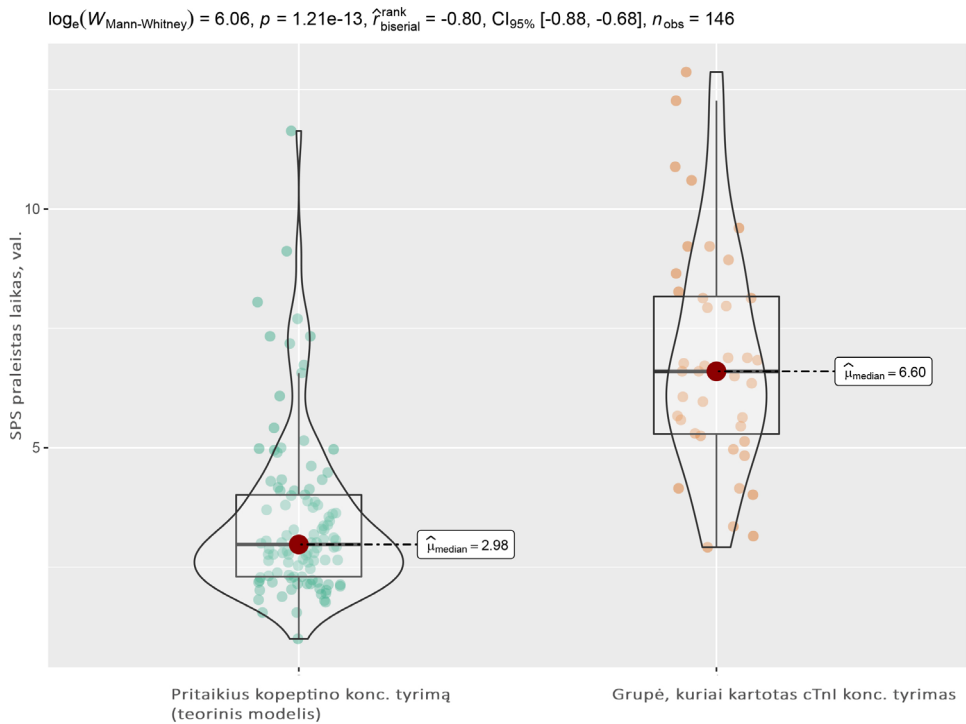


33 pav. Grupių troponino ir kopeptino koncentracija pagal laiką nuo simptomų pasireiškimo pradžios (1 – skausmas krūtinėje iki 3 val., 2 – skausmas krūtinėje nuo 3 iki 10 val., 3 – skausmas krūtinėje prasidėjo prieš daugiau nei 10 val.).

konc. – koncentracija; val. – valandos.

Jeigu naudotume kopeptino koncentracijos tyrimą kaip alternatyvą šTnI kartojimui dinamikoje, daliai pacientų sutrumpėtų laikas PSPS, tikslumas išliktų panašus, padidėtų neigiama prognostinė vertė. Šiuo metu vidutinis laikas, praleidžiamas Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje, yra $4,40 \pm 2,44$ val., tačiau pacientai, kuriems kartojamas šTnI koncentracijos tyrimas dinamikoje, šiame skyriuje praleidžia vidutiniškai apie $6,86 \pm 2,36$ val. (mediana 6,60 (2,88)).

34 paveiksle pavaizduota, kaip teoriškai sutrumpėtų PSPS praleidžiamas laikas iki $3,47 \pm 1,73$ val. (mediana 2,98 (1,71), $p < 0,001$).

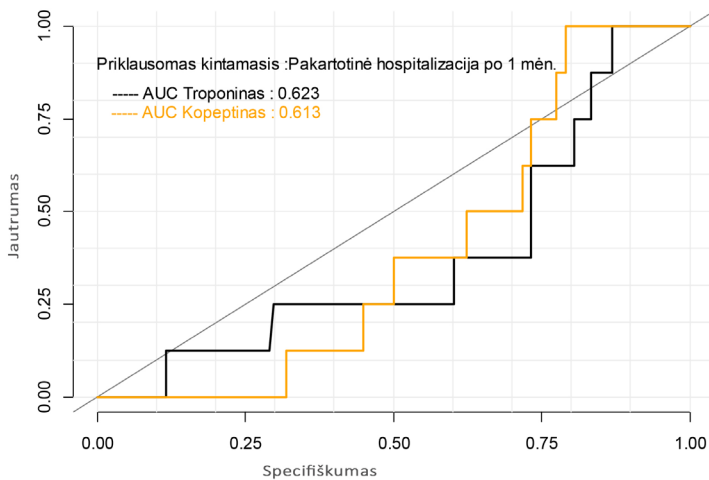
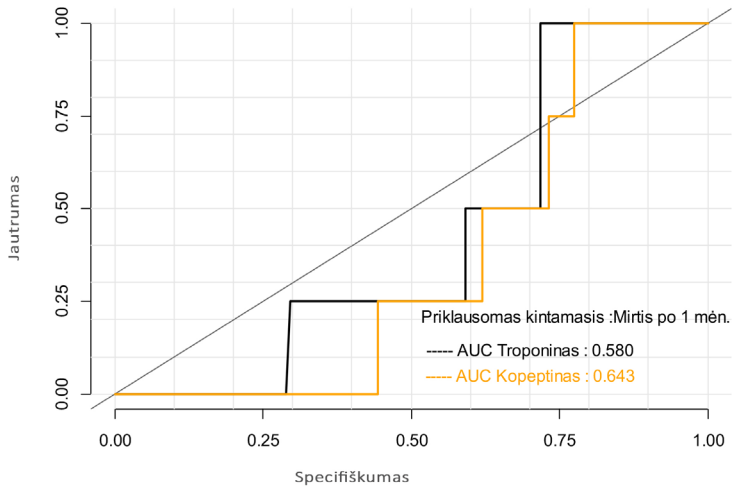


34 pav. Dviejų grupių laikas, praleistas PSPS (pritaikius kopeptino koncentracijos tyrimą ir kartojant šTnI koncentracijos tyrimą), pavaizduotas smuikinėmis / stačiakampėmis diagramomis.

Konc. – koncentracija; PSPS – Priėmimo-skubios pagalbos skyrius; šTnI – širdies troponinas I.

4.3.3. Kopeptino koncentracijos vaidmuo vertinant prognozę ir galutines išeitis

Tyrimo metu 5 pacientai mirė. Išgyvenamumui analizuoti per maža mirusiųjų dalis, todėl detalesnė analizė nebuvo atlikta. **35 paveiksle** matyti nubraižytos kreivės mirčiai ir pakartotinei hospitalizacijai prognozuoti pagal šTnI ir kopeptino koncentracijas, tačiau dėl mažos imties jos buvo neinformatyvios.



35 pav. Išgyvenamumo (A) ir pakartotinės hospitalizacijos (B) kreivės kopeptino ir troponino koncentracijoms.

4.4. Vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografijos rezultatai tiriamųjų grupėje

VA KTA buvo atlikta 33 (22,7 proc.) mažos rizikos tiriamiesiems, 17 iš jų vainikinėse širdies kraujagyslėse pakitimų nebuvo, 14 buvo rasta kliniškai nereikšmingų pakitimų ir stenozė iki 70 proc., daugiau kaip 70 proc. buvo aptikta 2 tiriamiesiems. VA KTA buvo atlikta 13 moterų, 20 vyrų, jiems dažniau rasta pakitimų vainikinėse kraujagyslėse nei moterims.

23 lentelėje pateiktos vidutinės kopeptino, šTnI koncentracijos ir vidutinis *GRACE* balas tarp VA KTA radinių. Vidutinis amžius buvo $55,5 \pm 9,69$ metų, vidutinis *GRACE* balų skaičius buvo $64,7 \pm 17,3$, *HEART* – $2,79 \pm 1,11$ b., vidutinė šTnI koncentracija – $16,8 \pm 72,4$ ng/L, kopeptino – $5,14 \pm 7,83$ pmol/L. 2 pacientams po atliktos VA KTA buvo atlikta planinė invazinė vainikinių arterijų angiografija dėl rastų pakitimų. 16 pacientų buvo modifikuotas ambulatorinis gydymas.

Nė vienas tiriamasis, kuriam buvo atlikta VA KTA, nepatyrė didžiųjų nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių, 1 tiriamasis buvo hospitalizuotas dėl kitos patologijos per 6 mėnesius.

23 lentelė. VA KTA radiniai ir vidutinis *GRACE* balas, vidutinės troponino I ir kopeptino koncentracijos.

	Visi, n = 33	<i>GRACE</i> , balai	šTnI, ng/L	Kopeptinas, pmol/L
VA KTA				
Be pakitimų	n = 17 (12,1 proc.)	$62 \pm 13,9$	$5,6 \pm 9,99$	$4,9 \pm 8,1$
Iki 70 proc., stenozės	n = 14 (10 proc.)	$64,9 \pm 20,1$	$32,4 \pm 111$	$5,64 \pm 8,36$
> 70 proc., stenozės	n = 2 (1,4 proc.)	$86,5 \pm 13,4$	$3,25 \pm 1,77$	$3,52 \pm 0,59$

n – tiriamųjų skaičius; šTnI – širdies troponinas I; VA KTA – vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografija.

4.5. Ūminio miokardo infarkto, kai ST segmentas nepakilęs, diagnostinis modelis

Įvertinome, kurie kintamieji geriausiai prognozavo galutinę diagnozę – ūminis miokardo infarktas, kai ST segmentas nepakilęs. Sudarėme galimybių lentelę ir nustatėme miokardo infarkto, kai ST segmentas nepakilęs, diagnozės galimybių santykį. Iš šios lentelės duomenų matyti, kad svarbiausi rodikliai, keliantys didžiausią riziką susirgti ūminiu miokardo infarktu, yra

dislipidemija (galimybių santykis 6,99 (PI 2,22–27,74), $p = 0,002$) ir miego arterijų stenozė anamnezėje (šansų santykis 20,8 (PI 2,51–246,12), $p = 0,008$). Nepriklausomų rodiklių galimybių (šansų) santykiai priklausomajam kintamajam „ŪMI yra“ pateikti **24 lentelėje** ir pavaizduoti grafiškai **36 paveiksle**.

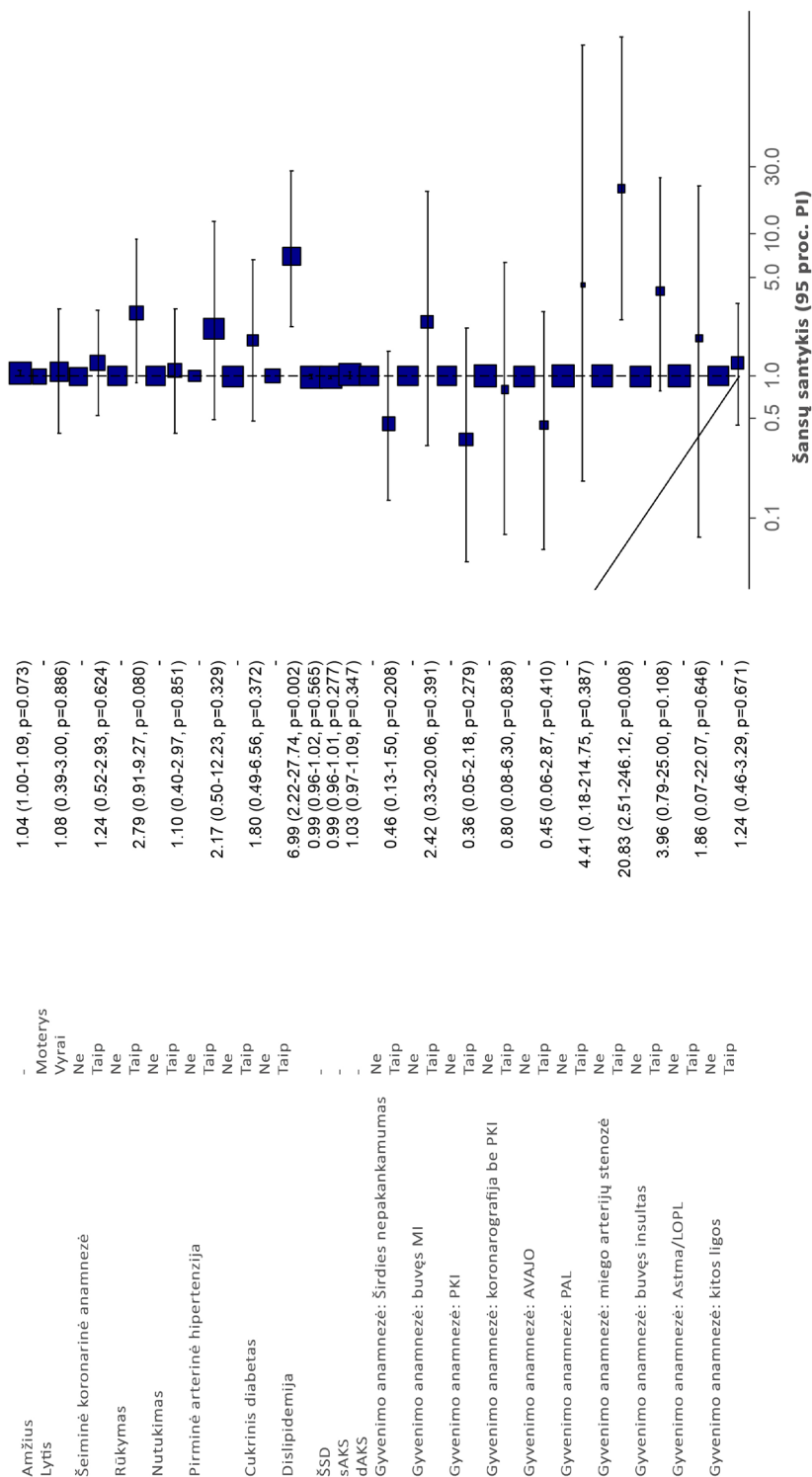
24 lentelė. Nepriklausomų rodiklių galimybių (šansų) santykiai priklausomajam kintamajam „Miokardo infarktas [yra]“

Rodiklis	Reikšmė	ŪMI nėra	ŪMI yra	Vienareikšmis galimybių santykis (95 proc. PI, p reikšmė)	Daugiareikšmis galimybių santykis (95 proc. PI, p reikšmė)
Amžius	Vidurkis (SN)	62.1 (14,5)	66,5 (10,7)	1.03 (1,00–1,06, $p = 0,057$)	1,04 (1,00–1,09, $p = 0,073$)
Lytis	Moteris (proc.)	34 (66,7)	17 (33,3)	–	–
	Vyras (proc.)	61 (64,2)	34 (35,8)	1,11 (0,55–2,31, $p = 0,767$)	1,08 (0,39–3,00, $p = 0,886$)
Šeiminė koronarinė anamnezė	Ne (proc.)	58 (67,4)	28 (32,6)	–	–
	Taip (proc.)	36 (62,1)	22 (37,9)	1,27 (0,63–2,54, $p = 0,507$)	1,24 (0,52–2,93, $p = 0,624$)
Rūkymas	Ne (proc.)	74 (67,3)	36 (32,7)	–	–
	Taip (proc.)	21 (60,0)	14 (40,0)	1,37 (0,62–2,99, $p = 0,431$)	2,79 (0,91–9,27, $p = 0,080$)
Nutukimas	Ne (proc.)	66 (65,3)	35 (34,7)	–	–
	Taip (proc.)	29 (64,4)	16 (35,6)	1.04 (0,49–2,16, $p = 0,916$)	1,10 (0,40–2,97, $p = 0,851$)
Pirminė arterinė hipertenzija	Ne (proc.)	21 (87,5)	3 (12,5)	–	–
	Taip (proc.)	74 (60,7)	48 (39,3)	4,54 (1,46–19,96, $p = 0,019$)	2,17 (0,50–12,23, $p = 0,329$)
Cukrinis diabetas	Ne (proc.)	84 (66,7)	42 (33,3)	–	–
	Taip (proc.)	11 (55,0)	9 (45,0)	1,64 (0,62–4,26, $p = 0,312$)	1,80 (0,49–6,56, $p = 0,372$)

Rodiklis	Reikšmė	ŪMI nėra	ŪMI yra	Vienareikšmis galimybių san- tykis (95 proc. PI, p reikšmė)	Daugiareikšmis galimybių santykis (95 proc. PI, p reikšmė)
Dislipidemija	Ne (proc.)	43 (89,6)	5 (10,4)	–	–
	Taip (proc.)	52 (53,1)	46 (46,9)	7,61 (3,01–23,43, p < 0,001)	6,99 (2,22–27,74, p = 0,002)
Širdies su- sitraukimų dažnis	Mediana (IQR)	75,5 (15,9)	76,7 (18,8)	1,00 (0,98–1,02, p = 0,682)	0,99 (0,96–1,02, p = 0,565)
sAKS	Mediana (IQR)	153,6 (30,6)	151,9 (31,7)	1,00 (0,99–1,01, p = 0,762)	0,99 (0,96–1,01, p = 0,277)
dAKS	Mediana (IQR)	84,3 (14,7)	83,8 (13,4)	1,00 (0,97–1,02, p = 0,845)	1,03 (0,97–1,09, p = 0,347)
Lėtinis širdies nepakankamu- mas	Ne (proc.)	72 (66,1)	37 (33,9)	–	–
	Taip (proc.)	23 (62,2)	14 (37,8)	1,18 (0,54–2,55, p = 0,668)	0,46 (0,13–1,50, p = 0,208)
Persirgta MI	Ne (proc.)	78 (68,4)	36 (31,6)	–	–
	Taip (proc.)	17 (53,1)	15 (46,9)	1,91 (0,85–4,26, p = 0,112)	2,42 (0,33–20,06, p = 0,391)
Miego arte- rijų stenozė	Ne (proc.)	93 (67,4)	45 (32,6)	–	–
	Taip (proc.)	2 (25,0)	6 (75,0)	6,20 (1,37–43,48, p = 0,029)	20,83 (2,51–246,12, p = 0,008)
Persirgta insultas	Ne (proc.)	92 (68,7)	42 (31,3)	–	–
	Taip (proc.)	3 (25,0)	9 (75,0)	6,57 (1,85–30,76, p = 0,007)	3,96 (0,79–25,00, p = 0,108)

MI – miokardo infarktas; dAKS – diastolinis arterinis kraujo spaudimas; IQR – tarpkvartilinis intervalas; sAKS – sistolinis arterinis kraujo spaudimas.

Šansų santykis (95 proc. PI, p reikšmė)



AVAJO – aortos ir vainikinių arterijų jungčių suformavimo operacija; dAKS – diastolinis arterinis kraujospaudimas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; MI – miokardo infarktas; PAL – periferinė arterijų liga; PI – pasikliautinis intervalas; PKI – perkutaniinė koronarinė intervencija; sAKS – sistolini-sarterinis kraujospaudimas; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis.

Siekdami įvertinti, kurie kintamieji geriausiai prognozavo MI visose rizikos grupėse, taikėme binarinės logistinės regresijos metodą. Priklausomasis kintamasis – „MI yra“: įvykio tikimybės vertė lygi 1, kai nustatoma galutinė klinikinė diagnozė miokardo infarktas, 0 – kai MI nepasitvirtina. Vertinti nepriklausomieji kintamieji: lytis, amžius, rizikos skalės ir kiti. Koreliuojantys kintamieji nebuvo dedami į vieną modelį. Skirtingų regresijos modelių parametrai parodyti **25 lentelėje**.

25 lentelė. ŪMI priklausomybė nuo ištyrimo parametrų regresijos modeliai

	Parametro įvertis (logaritmuotas)	95 proc. PI	p reikšmė
1 modelis			
$\chi^2(7) = 52,29$, $p = 0,00$ Pseudo R^2 (Cragg-Uhler) = 0,42, pseudo R^2 (McFadden) = 0,28 AIC = 150,53, BIC = 174,34			
Laisvasis narys	-2,57	-3,68–1,47	0,000
EKG: ST depresija	1,03	-0,11–2,17	0,08
TnI konc.	0,00	0,00–0,00	0,04
EKG: KHPKB	-4,11	-8,05–0,17	0,04
Dislipidemija	2,12	0,94–3,30	0,00
Diuretikai	-1,38	-2,70–0,60	0,04
Miego arterijų stenozė	1,95	-0,08–3,98	0,06
Persirgtas insultas	2,16	0,58–3,74	0,01
2 modelis			
$\chi^2(2) = 26,36$, $p = 0,00$ Pseudo R^2 (Cragg-Uhler) = 0,30, pseudo R^2 (McFadden) = 0,20 AIC = 111,13, BIC = 119,26			
Laisvasis narys	0,43	0,02–0,74	0,00
Kopeptinas	1,02	1,00–1,03	0,03
VA KTA	0,30	0,11–0,79	0,02
3 modelis			
$\chi^2(6) = 37,26$, $p = 0,00$ Pseudo R^2 (Cragg-Uhler) = 0,31, pseudo R^2 (McFadden) = 0,20 AIC = 165,67, BIC = 186,56			
Laisvasis narys	-3,57	-5,69–1,44	0,00
Amžius	0,03	-0,00–0,06	0,06
Persirgtas MI	0,86	-0,06–1,78	0,07
EKG ST segmento nusileidimas	1,36	0,31–2,41	0,01
EKG: EKS veikla	-17,25	-29,5–21,34	0,99
Nespecifiniai EKG pakitimai	1,07	0,19–1,95	0,02
Kopeptinas	0,01	0,00–0,03	0,01

	Parametro įvertis (logaritmuotas)	95 proc. PI	p reikšmė
4 modelis			
$\chi^2(5) = 53,35$, $p = 0,00$ Pseudo R^2 (Cragg-Uhler) = 0,43, pseudo R^2 (McFadden) = 0,29 AIC = 144,61, BIC = 162,43			
Laisvasis narys	0,02	0,00–0,10	0,00
Bendras leukocitų skaičius	1,19	1,02–1,38	0,03
Kopeptinas	1,02	1,00–1,03	0,01
Dislipidemija	7,52	2,44–23,20	0,00
Diuretikų vartojimas	0,21	0,06–0,73	0,01
Insultas	7,33	1,62–33,24	0,01
5 modelis			
$\chi^2(5) = 85,18$, $p = 0,00$ Pseudo R^2 (Cragg-Uhler) = 0,61, pseudo R^2 (McFadden) = 0,46 AIC = 113,63, BIC = 131,49			
Laisvasis narys	0,01	0,00–0,06	0,00
Kopeptinas > 14,68 pmol/l	5,52	1,85–16,44	0,00
Dislipidemija: taip	11,16	2,47–50,43	0,00
Persirgęs insultas: taip	6,28	1,10–35,88	0,04
TnI konc. 1–3 k. viršija normą	3,12	0,84–11,53	0,09
TnI konc. > 3 k. viršija normą	22,73	7,17–72,07	0,00

EKG – elektrokardiograma; KHPKB – kairiosios Hiso pluošto kojųtės blokada; MI – miokardo infarktas; TnI kon. – troponino I koncentracija; VA KTA – vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografija.

1 ir 3 modeliai sudaryti pasirinkus Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje matuojamus rodiklius, tačiau abu atmesti dėl to, kad keli parametrai buvo statistiškai nereikšmingi pagal Waldo kriterijų – $p > 0,05$.

2 modelio McFadden $R^2 = 0,2$ ir Cragg-Uhler $R^2 = 0,3$ (abudu $R^2 \geq 0,20$) determinacijos pseudokoeficientai rodo neblogą modelio atitiktį „pacientų“ duomenims. Toliau analizuojant modelį rasta, kad teisingai atpažinti 22,58 proc. pacientų, kuriems diagnozuotas MI, ir 96,25 proc., kuriems nepasitvirtino MI diagnozė (modelio tikslumas 75,7 proc.). Modelio plotas po ROC kreive yra 0,772 (PI 95 proc. 0,681, 0,863), $p < 0,001$. Apskaičiuotas modelio jautrumas buvo 0,23 proc., o specifiškumas 96,26 proc. (TPV 0,70, NPV 0,76). Taigi šis modelis, nors ir turi aukštą specifiškumą, buvo atmestas dėl mažo jautrumo.

4 modelis, nors statistiškai pagal savo rodiklius būtų optimalus, tačiau atmestas vadovaujantis loginiu principu: diuretikai buvo paskirti anamnezėje šeimos gydytojo, ne visada pacientui buvo diagnozuotas ŠN ir nesusijęs su MI

rizika. Atmetus šį rodiklį, determinacijos koeficientas labai sumažėjo, todėl šis modelis atmestas.

Tolesnei analizei pasirinktas 5 modelis.

Tyrimo metu logistinių regresinių lygčių pagrindu mums pavyko sukurti modelį, gana tiksliai diagnozuojantį ūminį miokardo infarktą, kai ST segmentas nepakilęs. Pritaikius šį modelį, kintamųjų koeficientų eksponentės ar šansų santykiai (ŠS) yra tokie:

Laisvasis narys $OR = 0,01$;

„Troponinas > 3 k. viršija normą: taip“ ŠS = 5,31;

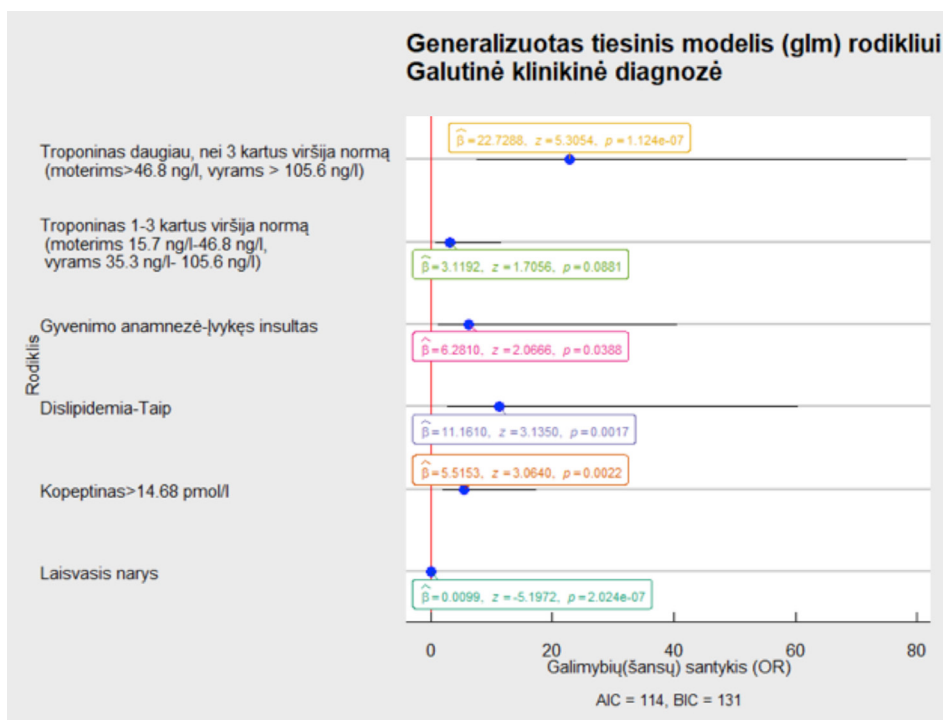
„Troponinas 1–3 k. viršija normą: taip“ ŠS = 3,12;

„Įvykęs insultas: taip“ ŠS = 6,28;

„Dislipidemija: taip“ ŠS = 11,16;

„Kopeptinas > 14,68 pmol/l“ ŠS = 5,52.

37 paveiksle pateikta 5 modelio rodiklių įtaka nustatant MI.



37 pav. Rodiklių įtaka nustatant MI tikimybę (šansų santykiai).

Modelis atrodo taip:

$$\begin{aligned} \ln \frac{P(\text{Miokardo infarktas})}{P(\text{Miokardo infarkto nėra})} = & -4,6126 + \\ & \left\{ \begin{array}{l} 0,00, \text{ kopeptinas} \leq 14,68 \text{ pmol/l} \\ 1,7075, \text{ kopeptinas} > 14,68 \text{ pmol/l} \end{array} \right\} + \left\{ \begin{array}{l} 0,00, \text{ dislipidemija: ne} \\ 2,4124, \text{ dislipidemija: taip} \end{array} \right\} + \\ & + \left\{ \begin{array}{l} 0,00, \text{ gyvenimo anamnezė: insultas: ne} \\ 1,8375, \text{ gyvenimo anamnezė: insultas: taip} \end{array} \right\} + \\ & \left\{ \begin{array}{l} 0,00, \text{ troponinas normalus} \\ 1,1376, \text{ troponinas 13kartus viršija normą} \\ 3,1236, \text{ troponinas daugiau nei 3 kartus viršija normą} \end{array} \right\} \end{aligned}$$

Pažymėję $\ln \frac{P(\text{Miokardo infarktas})}{P(\text{Miokardo infarkto nėra})} = z$, nesunkiai nustatome tikimybes:

$$P(\text{Miokardo infarktas}) = \frac{e^z}{1 + e^z} = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$P(\text{Miokardo infarkto nėra}) = 1 - P(\text{Miokardo infarktas}) = 1 - \frac{1}{1 + e^{-z}} = \frac{1}{1 + e^z}.$$

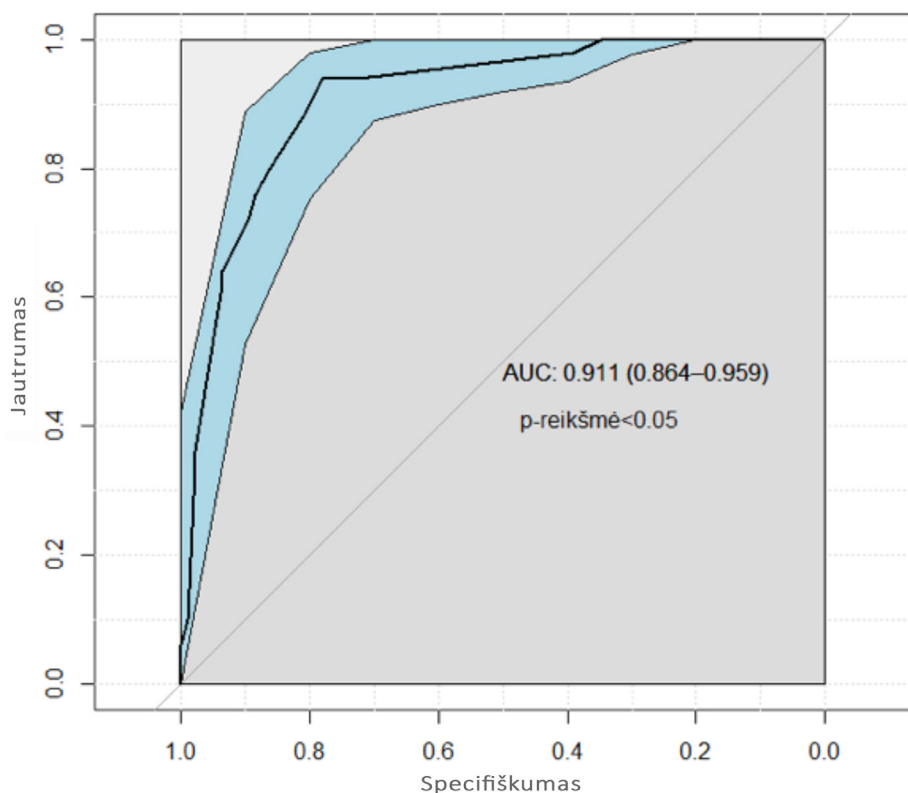
Modelio efektyvumas buvo vertintas sudarant klasifikacinę lentelę (**26 lentelė**) ir taikant apskaičiuotų ir tikrai nustatytų rezultatų modelį. Modelio jautrumas 76 proc., specifiškumas 88,4 proc., teigiama prognostinė vertė 77,6 proc., neigiama prognostinė vertė 87,5 proc., tikslumas 84,1 proc. Aklo spėjimo ir modelio rezultatai statistiškai reikšmingai skyrėsi modelio naudai ($p < 0,001$). Kappa testo vertė 0,647, McNemaro testo p reikšmė 1,0 (nėra statistiškai reikšmingo skirtumo tarp stebėtų reikšmių ir taikant modelį gautų reikšmių). Modelio paplitimas (angl. *Prevalence*) – 0,345, aptikimo dažnis (angl. *Detection rate*) – 0,262, aptikimo paplitimas (angl. *detection prevalence*) – 0,338; subalansuotas tikslumas (angl. *balanced accuracy*) – 0,822. Taip pat apskaičiuojant modelio prognostines savybes ir braižant ROC kreivę gautas AUC 0,911 (95 proc. PI 0,864–0,959, $p < 0,01$). Pateiktas modelis pasižymi puikiu prognostiniu našumu pagal AUROC įvertį, $> 0,8$. Grafinis sukurto modelio vaizdas pateiktas **38 paveiksle**.

26 lentelė. Logistinės regresijos modeliu apskaičiuojamų ir stebėtų rezultatų palyginimo klasifikacinė lentelė

Stebėta	Modelio gautas rezultatas		
	Ūminis miokardo infarktas	Ne ūminis miokardo infarktas	IŠ VISO
Miokardo infarktas: yra	38	12	50
Miokardo infarktas: nėra	11	84	95
IŠ VISO	49	96	145

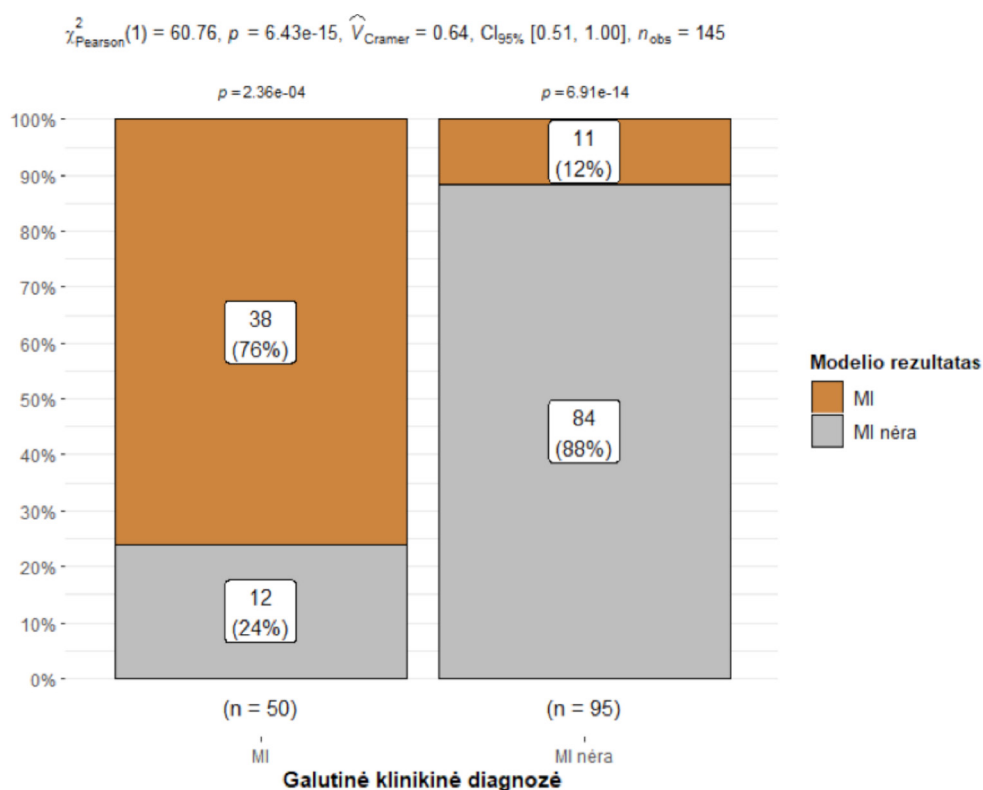
Aklas spėjimas: Miokardo infarktas: yra = 34,48 proc.; Miokardo infarktas: nėra = 65,52 proc.

Modelio rezultatas: Miokardo infarktas: yra = 76,00 proc.; Miokardo infarktas: nėra = 88,42 proc.



38 pav. ROC (Receiver Operating Characteristics) kreivė su 95 proc. pasikliautinoju intervalu (95 proc. PI) regresinio modelio vertinimui. P reikšmė < 0,005.

39 paveiksle pavaizduota priklausomybė tarp modelio ir galutinės klinikinės diagnozės. Vadovaudamiesi modeliu, gauname statistiškai reikšmingą ($p < 0,0001$) ir stiprią priklausomybę tarp MI diagnostikos naudojant modelį ir galutinės klinikinės diagnozės po pakartotinės peržiūros ($\phi_c = 0,64$). Taip pat turime statistiškai reikšmingą priklausomybę tarp prognozuojamo MI ir MI nėra grupėje, kurioje, nustatant galutinę klinikinę diagnozę po pakartotinės peržiūros nustatytas MI ($p = 0,000236$), ir statistiškai reikšmingą priklausomybę tarp prognozuojamo MI ir MI nėra grupėje, kurioje nustatant galutinę klinikinę diagnozę po pakartotinės peržiūros nustatytas MI nenustatytas ($p = 6,91 \cdot 10^{-14}$).



39 pav. Priklausomybė tarp binarinės logistinės regresijos modelio ir galutinės klinikinės diagnozės.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Ūminių vainikinių sindromų, kai ST segmentas nepakilęs, diagnostika yra aktuali visame pasaulyje. Tobulėjant diagnostinėms technologijoms, bandoma rasti pusiausvyrą tarp saugaus ŪVAS, kai nėra STP, diagnozės paneigimo, bet ir visaverčio paciento ištyrimo. Savo darbe apžvelgėme ŪVAS rizikos vertinimo skales, streso biožymenį kopeptiną, vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografijos naudą sudėtingame pacientų, kuriems įtariamas ŪVAS, kai ST segmentas nepakilęs, diagnostiniame kelyje. Taip pat sukūrėme matematiniu modeliu pagrįsta diagnostinį įrankį, kuris turi potencialo būti naudojamas Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje priimant klinikinius sprendimus.

5.1. Rizikos vertinimo skalės pacientams, besiskundžiantiems krūtinės skausmu, Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje

Pacientų nusiskundimai, jų deriniai, pasakojama anamnezė yra labai svarbūs tiriant ir gydant šiuos pacientus. Tačiau mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad statistiškai reikšmingos priklausomybės tarp simptomų derinių ir galutinės klinikinės diagnozės nėra. Tų pacientų, kuriems įtariamas ŪVAS, kai nėra STP, kuriems ši diagnozė pasitvirtino ir kuriems nepasitvirtino, pagrindiniai klinikiniai parametrai (ŠSD, AKS, KMI) statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Todėl remiantis vien nusiskundimais, anamneze ir klinikiniais simptomais diagnozuoti ŪVAS negalima. Rizikos veiksnių vertinimas yra svarbus. Mūsų tyrime tiriamieji turėjo vidutiniškai po 2,6 širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnio. Statistiškai dažniau ūminis miokardo infarkas, kai ST segmentas nepakilęs, būdavo diagnozuojamas pacientams, kurie serga pirmine arterine hipertenzija ir dislipidemija.

Ilgas ir sudėtingas pacientų ištyrimas PSPS lėmė rizikos vertinimo skalių atsiradimą. Ir nors atsiradę greitieji diagnostikos algoritmai sutrumpino procesus, bet jie vis dar yra ilgi, nes dažniausiai reikės bent dviejų širdies troponino koncentracijos rezultatų, o neradus alternatyvios skausmo priežasties – ir ilgesnio stebėjimo PSPS. Taigi rizikos skalės gali ne tik pagreitinti pacientų ištyrimą PSPS, bet ir tapti pagalbiniu moksliniais įrodymais paremtu įrankiu PSPS dirbantiems gydytojams. Rizikos stratifikavimo skalės gali pagelbėti ir gydytojams bendraujant tarpusavyje, apibūdinant pacientą, taip pat būti kelrodžiu rūšiavimo poste, ankstyvo gydymo metu ir stacionarizavimo procesuose. Kai kurios skalės (*TIMI*, *GRACE*, *HEART*) yra validuotos

ir rekomenduojamos didžiųjų kardiologijos draugijų [5, 153] pacientams nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių (tarp jų ir MI) prognozavimui. Visgi, nepaisant didelio šių skalių pasirinkimo, klinikinėje praktikoje jos nėra plačiai naudojamos. Viena priežasčių yra ta, kad skalės buvo sukurtos jau diagnozuotų ūminių vainikinių arterijų sindromų rizikai vertinti (*TIMI*, *GRACE*), o ne pacientams, besiskundžiantiems krūtinės skausmu, vertinti PSPS. Kita vertus, *HEART* rizikos skalė buvo sukurta naudoti PSPS, ir nors parodė geresnes prognostines savybes negu *TIMI* ar *GRACE* [100, 120, 216–218], ji neprigijo dėl galimo savo subjektyvumo. Subjektyvumo faktorius atsiranda dėl to, kad pacientai ne visada aiškiai išsako anamnezę ir ne visada kaip reikia dokumentuojami rizikos faktoriai. Identifikuoti mažos rizikos pacientus ir juos išrašyti tiesiai iš PSPS, neatlikus išsamių intervencinių širdies kraujagyslių tyrimų, naudinga ir finansiškai, ir būtent gera rizikos vertinimo skalė ir padeda identifikuoti šiuos pacientus [219]. Didėjant Priėmimo-skubios pagalbos skyriaus pacientų srautams, tapo labai svarbu greitai identifikuoti ir didelės rizikos ŪVAS pacientus, kad jiems laiku būtų skirtas efektyvus gydymas. Mūsų atlikto tyrimo medicininuose dokumentuose tik vienam tiriamajam buvo dokumentuotas *GRACE* rizikos balų įvertis.

Mūsų atliktame tyrime vidutinis *GRACE* rizikos vertinimo skalės įvertis tirtoje imtyje buvo 87,8 balo ir reikšmingai skyrėsi tarp tų, kuriems galutinė klinikinė diagnozė ŪMI pasitvirtino ir kuriems nepasitvirtino (100 ir 77 balai, $p < 0,001$). *GRACE* rizikos skalei apskaičiuotas plotas po ROC kreive MACE įvykiams buvo 0,720 (95 proc. PI 0,638–0,802). Panašiose studijose gauti rezultatai: *GRACE* plotas po ROC kreive buvo 0,717 [220], 0,830 [118], 0,570 [221], 0,620 [216]. Mūsų gautas rezultatas panašus kaip minėtose studijose. *GRACE* skalės neigiama prognostinė vertė buvo 90,74 proc. Taigi mūsų atliktame tyrime *GRACE* rizikos skalė parodė geras prognostines savybes atskiriant mažos rizikos pacientus. Mūsų atliktame tyrime vidutinis *HEART* rizikos skalės įvertis buvo 4,45 balo. *HEART* rizikos skalei apskaičiuotas plotas po ROC kreive buvo 0,831 (95 proc. PI 0,765–0,897). Panašiose kitų autorių studijose gauti rezultatai: *HEART* plotas po ROC kreive buvo 0,816 [222], 0,830 [218], 0,753 [217], 0,820 [223]. Taigi literatūros duomenys yra panašūs. *HEART* rizikos vertinimo skalė mūsų tyrime parodė geresnes MACE prognostines savybes. Didėjant *HEART* rizikos balams, daugėjo MACE (tarp jų ir miokardo infarkto) įvykių skaičius. Taip pat nė vienam pacientui, kurio rizika pagal *HEART* rizikos skalę buvo maža, neįvyko kuris nors iš didžiųjų nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių (MACE).

Rizikos skalės yra naudingas įrankis Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje, kur greiti sprendimai privalomi, norint užtikrinti optimalų gydymą pacientams. Abi rizikos skalės gerai identifikavo mažos rizikos pacientus. Visgi reikėtų tolesnių studijų, stratifikuojančių pacientus, kurių rizika vidutinė. Tai gi reikėtų tolesnių tyrimų, kuriuose būtų analizuojama šių skalių ekonominė nauda ir kaštai Lietuvos Priėmimo-skubios pagalbos skyriuose.

5.2. Kopeptino panaudojimo galimybės ūminių vainikinių arterijų sindromų, kai ST segmentas nepakilęs, diagnostikoje

Šiame darbe siekėme įvertinti kopeptino panaudojimo galimybes ūminių vainikinių arterijų sindromų, kai ST segmentas nepakilęs, diagnostikoje. Vidutinis laikas nuo tyrimų užsakymo iki visų laboratorinių tyrimų atsakymo gavimo buvo $1,48 \pm 0,77$ val. Vidutinė kopeptino koncentracija ištyrus buvo $25,28 \pm 62,67$ pmol/L. 75 tiriamiesiems kopeptino koncentracija atitiko normos ribas, 71 tiriamajam buvo padidėjusi. Padidėjusi koncentracija buvo vyresniems, turinties gretutinių ligų ir didesnius rizikos balus pagal *GRACE* ir *HEART* rizikos skales (15 proc.). Verta paminėti, kad ir kitose studijose, ir mūsų darbe kopeptino koncentracija sergantiems ŪMI buvo didesnė ($41,3$ pmol/l) nei tiems, kuriems ši diagnozė nepasitvirtino ($13,1$ pmol/l). Afzali ir kt. atlik-tame darbe kopeptino koncentracija sergantiems ir nesergantiems MI skyrėsi, atitinkamai $20,83$ ir $12,2$ pmol/L, $p < 0,0001$ [224]. Metaanalizėje, kai nagrinėta daugiau kaip 14 tūkstančių pacientų, taip pat rastas reikšmingas kopeptino koncentracijos skirtumas tarp MI sergančiųjų ir nesergančiųjų, atitinkamai $68,7 \pm 74,7$ ir $14,8 \pm 19,9$ pmol/L ($p < 0,001$) [225].

Norėjome išanalizuoti kopeptino prognostines savybes ir derinių su rizikos stratifikavimo skalėmis prognozuoti MACE įvykius galimybėmis. Kopeptino koncentracijos tyrimas parodė geras prognostines savybes MACE įvykiams prognozuoti (ROC $0,715$), panašūs ir kitų autorių duomenys – kopeptino koncentracijos ROC reikšmė buvo $0,703$ [226]. Derinome kopeptino tyrimą ir dviejų rizikos skalių prognostines savybes, radome, jog kopeptino ir *HEART* rizikos skalės kombinacijos plotas po ROC kreive buvo statistiškai reikšmingai didesnis negu kombinacijos su *GRACE* rizikos skale (atitinkamai $0,864$ ir $0,764$, $p < 0,001$). Taigi kopeptino derinys su rizikos skalėmis galėtų pagerinti šių skalių prognostines savybes MACE įvykių atžvilgiu. Tyrimų, kurie kombinuotų vieną kopeptino koncentraciją su šiomis skalėmis prognozei daryti, nėra, tačiau panašūs tyrimai, kuriuose kombinuojamas ir didelio jautrumo troponinas, parodė geras prognostines savybes šių įvykių atžvilgiu [227].

Norėdami tiksliau įvertinti kopeptino diagnostines reikšmes, nubraižėme aproksimuojančias kreives, Youdeno metodu apskaičiavome optimalią slenksinę reikšmę – ji buvo 14,68 pmol/l. Naudojant šią slenksinę reikšmę, klinikinės diagnozės tikslumas padidėja (Cramerio efekto dydis padidėja nuo 0,27 iki 0,35). Kopeptino plotas po ROC kreive miokardo infarkto, kai ST segmentas nepakilęs, diagnozei patvirtinti buvo 0,715 (95 proc. PI 0,626–0803), ir šio tyrimo našumą galime apibūdinti kaip gerą. Visgi troponino ROC buvo 0,895 (95 proc. PI 0,829–0,961), o troponino ir kopeptino kombinacijos ROC buvo 0,779 (95 proc. PI 0,703–0,855), palyginus šią kombinaciją su troponino koncentracijos tyrimo tikslumu, statistiškai reikšmingai tikslumas buvo didesnis troponino I naudai ($p < 0,001$). Taigi ir kopeptino / troponino kombinacija papildomos naudos, diagnozuojant ūminį miokardo infarktą, kai ST segmentas nepakilęs, nepridėjo. 2021 metais amerikiečių tyrėjų studijoje gauti duomenys skyrėsi, jų tyrimo duomenimis, kombinacija buvo pranašesnė ŪMI diagnozei (kombinacijos ROC 0,975, šTnI ROC 0,888, $p < 0,001$) [228]. Visgi mūsų darbo rezultatai parodė, kad neigiama prognostinė troponino vertė buvo 0,94 (0,93–0,95), o kombinacijos – 0,96 (0,95–0,98), taigi šių dviejų žymenų kombinacija galėtų būti naudinga tikslesniam ŪVAS atmetimui. Didelė neigiama prognostinė reikšmė gauta ir kitų tyrėjų darbuose [228–232]. Kita studija nustatė didelę neigiamą prognostinę šių dviejų biožymenų kombinacijos reikšmę ne tik ŪVAS atmetimui, bet ir kitų gyvybei grėsmingų ligų (aortos disekcija, PATE, sunkus sepsis...) atmetimui [230].

Daliai tiriamųjų buvo rasta padidėjusi kopeptino, bet ne troponino I koncentracija. Tiems iš šios imties, kuriems buvo diagnozuotas ūminis miokardo infarktas, buvo aptikta bendra tendencija, kad jie atvyko praėjus nedaug laiko nuo simptomų pasireiškimo pradžios. Todėl suskirstėme pacientus pagal laiką nuo simptomų pasireiškimo pradžios. Kopeptino koncentracija mūsų tyrime, kaip ir aprašoma literatūroje, buvo padidėjusi jau ir pirmos grupės (anksčiausiai nuo simptomų pradžios atvykusiems) tiriamiesiems ir išlieka tokia pat visose grupėse, o troponino koncentracija laikui bėgant didėja. Vidutinis laikas, praleistas PSPS, buvo $4,40 \pm 2,44$ val. Daugiau kaip 40 proc. pacientų, kurie skundėsi skausmu krūtinėje, Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje praleido daugiau kaip 4 val. Tie, kuriems troponino koncentracijos tyrimas kartojamas dinamikoje, praleido $6,86 \pm 2,36$ val. Kitų studijų duomenys panašūs ir pritaria išvadai, jog kopeptino koncentracijos tyrimas naudingas pacientams, kurie kreipiasi per trumpą laiką nuo simptomų pasireiškimo pradžios, kol kiti biožymenys potencialiai yra dar nesureagavę [228, 233, 234]. Taigi kopeptino

koncentracijos tyrimas būtų naudingas pacientams, kurie atvyksta per trumpą laiką nuo simptomų pasireiškimo pradžios, ir galėtų būti alternatyva troponino koncentracijos tyrimo kartojimui, taip sutrumpėtų šių pacientų ištyrimas PSPS. Mockel atliktame tyrime tokia ankstyva išleidimo taktika buvo įrodyta kaip saugi ir turinti mažą didžiųjų kardiovaskulinių įvykių tikimybę [203]. Kitose studijose kopeptinas, šTnI ir *GRACE* skalė parodė didelę neigiamą prognostinę vertę – 99 proc., ir šis derinys yra siūlomas greitam ir saugiam ŪVAS atmetimui [235]. Užsienio studijose taip pat teigiama, kad ši greita taktika sumažintų PSPS kaštus [236], tačiau mes tokios analizės neatlikome.

5.3. Vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografijos panaudojimo galimybės Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje

Ateities uždavinys yra visas naujoves kuo plačiau įdiegti klinikinėje praktikoje, sveikatos apsaugos sistemoje turint limituotus išteklius. VA KTA buvo atlikta 33 (22,7 proc.) mažos rizikos tiriamųjų, 13 moterų ir 20. Vyrams dažniau rasta pakitimų vainikinėse kraujagyslėse. Vidutinis šių pacientų amžius buvo $55,5 \pm 9,69$ metų, pagal *GRACE* ir *HEART* rizikos balus šie pacientai priklausė mažai rizikos grupei. Vidutinė šTnI koncentracija buvo $16,8 \pm 17,3$ ng/l, kopeptino $5,14 \pm 7,83$ pmol/L. 14 buvo rasti kliniškai nereikšmingi pakitimai, 2 – stenozės daugiau kaip 70 proc. Pastariesiems dėl pakitimų buvo atlikta planinė invazinė vainikinių arterijų angiografija. Beveik pusei (48,5 proc., $n = 16$) mažos rizikos pacientų buvo rasta pakitimų vainikinėse arterijose. Ir nors šie pakitimai nebuvo reikšmingi, tačiau manome, jog VA KTA rezultatai galėjo būti naudingi tolesnei šių pacientų gyvenimosios korekcijai, edukacijai apie savo sveikatos būklę ir galimus veiksmus griežtesnei rizikos veiksmų korekcijai. Kaip ir vieno tyrimo duomenimis, diagnozavus aterosklerozinę širdies ir kraujagyslių ligą po atlikto VA KTA Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje, pacientams dažniau buvo skiriami ir tęsiami statinai [174]. Mes taip pat panaudojome VA KTA tyrimą modeliui kartu su kopeptino koncentracijos tyrimu, ir gavome didelę neigiamą prognostinę reikšmę – 96,25 proc. Panašūs ir kitų tyrėjų, kurie kombinuoja troponino tyrimą ir VA KTA saugiam ŪVAS atmetimui, rezultatai [237]. Tiek trijų didelių atsitiktinių imčių tyrimų: CT – STAT [238], ACRIN – PA [177] ir ROMICAT II [239], kur didesnė pacientų imtis, tiek mūsų atlikto tyrimo duomenimis, VA KTA yra patikimas tyrimas ūminio miokardo infarkto, kai ST segmentas nepakilęs, diagnozės paneigimui, atmetant aterosklerozinę širdies kraujagyslių ligą. Mūsų stebėjimo lai-

kotarpiu nė vienas tiriamasis, kuriam buvo atlikta VA KTA, nepatyrė didžiųjų kardiovaskulinių įvykių, panašūs ir literatūroje aprašomų tyrimų [240], kurių stebėjimo laikotarpis buvo ilgesnis – 1 metai, duomenys [241].

5.4. Diagnostinio modelio praktinio pritaikymo galimybės

Pažymėtina, kad PSPS dirbantys gydytojai gana tiksliai atmeta ŪVAS, kai ST segmentas nepakilęs, diagnozė, tačiau PSPS nustačius ŪVAS, jo diagnozė stacionare patvirtinta tik 56 proc. atvejų. Šiame darbe siekiame rasti objektyvų diagnostinį modelį pacientams, kuriems įtariamas ŪVAS, kai STP nėra. Taikėme binarinės logistinės regresijos metodą, kuris mums leido įvertinti parametrų svarbą nustatant ŪVAS, kai STP nėra. Pasirinktame optimaliame modelyje yra dviejų biožymenų koncentracijos reikšmės ir tiriamojo rizikos veiksniai, taigi nėra subjektyvių rodiklių. Modelio ROC kreivė 0,911 (95 proc. PI 0,864–0,959). Vadinasi, pateiktas modelis pasižymi puikiu prognostiniu našumu pagal AUROC įvertį. Šis metodas savo tikslumu prilygsta kitiems diagnostikos metodams ir rizikos vertinimo skalėms ir juos pranoksta ($p < 0,01$). Mūsų duomenimis, kol kas literatūroje nėra aprašyta tokių modelių, kurie panaudotų šiuos du biožymenis ŪVAS, kai STP nėra, diagnostikoje.

5.5. Darbo apribojimai

Dera pripažinti, kad šis darbas turi keletą apribojimų. Pirmiausia, tyrimas yra vienacentris, tai reiškia, kad kitame centre dėl įvairių dalykų – tyrėjų patirties, logistinių, techninių ypatumų – rezultatai gali skirtis nuo čia pateiktų. Antra, imtis nedidelė, todėl kai kurie parametrai, pavyzdžiui, 30 dienų mirtingumas, dėl jų retumo negali būti gerai įvertinti. Maža VA KTA imtis ir nevienodi kintamųjų rinkiniai riboja šio tyrimo rezultatų interpretavimą diagnostiniuose modeliuose. Pacientų atranka buvo šališka, nes įtraukėme tik tuos, kuriems įtariamas ŪVAS, kai STP nėra, o ne visus iš eilės, kurie skundėsi krūtinės skausmu. Į dėl šių apribojimų kylančius klausimus gali padėti atsakyti didesnės apimties daugiacentris tyrimas.

6. IŠVADOS

1. Pacientams, kurie kreipėsi į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių, besiskųdami krūtinės skausmu, ir kuriems įtariamas ūminis vainikinių arterijų sindromas, kai ST segmentas nepakilęs, *HEART* rizikos skalė parodė geresnes prognostines savybes negu *GRACE*.
2. Kopeptino koncentracijos tyrimas nėra specifiškas ūminiam miokardo infarktui, bet jo koncentracijos nustatymas leistų sutrumpinti Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje pacientų praleidžiamą laiką ir saugiai juos išrašyti ambulatoriniam gydymui.
3. Pacientams, kuriems, ištyrus juos Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje ir priskyrus mažos rizikos grupei, lieka neaiški krūtinės skausmo priežastis, tikslinga atlikti vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografijos tyrimą.
4. Siūlomas diagnostinis įrankis pagerintų ūminio miokardo infarkto, kai ST segmentas nepakilęs, diagnozės nustatymą ir paneigimą Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje. Detalesni tyrimai reikalingi šio modelio validavimui ir pritaikymo Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje galimybių analizei.

7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje greitai identifikuoti pacientus, kuriems yra maža nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių tikimybė ir juos saugiai išleisti ambulatoriniam gydymui, galima naudojant HEART rizikos vertinimo skalę.
2. Kopeptino koncentracijos tyrimą naudinga atlikti pacientams, ypač tiems, kurie kreipėsi į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių per pirmąsias 3 val. nuo skausmo krūtinėje pradžios.
3. Pacientams, kuriems lieka neaiški krūtinės skausmo priežastis, naudinga atlikti vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografiją.
4. Naujas diagnostinis modelis yra efektyvus tiek ūminio miokardo infarkto, kai ST segmentas nepakilęs, diagnozavimui, tiek saugiam diagnozės pa-neigimui.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

- [1] World health organization, https://www.who.int/health-topics/cardio-vascular-diseases/#tab=tab_1.
- [2] *Mirties priežastys (išankstiniai duomenys)*, https://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Statistikos/Mirties_priežastys/Išankstiniai_mirties_priežasciu_duomenys_2020.pdf (2021).
- [3] Ibsen S, Lindskou TA, Nickel CH, et al. Which symptoms pose the highest risk in patients calling for an ambulance? A population-based cohort study from Denmark. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2021; 29: 1–10.
- [4] Gelaye B, Rondon M, Araya PR, et al. HHS Public Access. 2016; 3: 973–982.
- [5] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42: 1289–1367.
- [6] Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's Time for a Change to a Troponin Standard. *Circulation* 2000; 102: 1216–1220.
- [7] Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 623–634.
- [8] Hooker EA, Mallow PJ, Oglesby MM. Characteristics and Trends of Emergency Department Visits in the United States (2010–2014). *J Emerg Med* 2019; 56: 344–351.
- [9] Association between waiting times and short term mortality and hospital admission after departure from emergency department_ population based cohort study from Ontario, Canada.
- [10] Guttman A, Schull MJ, Vermeulen MJ, et al. Association between waiting times and short term mortality and hospital admission after departure from emergency department: Population based cohort study from Ontario, Canada. *BMJ*; 342. Epub ahead of print 4 June 2011. DOI: 10.1136/BMJ.D2983.
- [11] Sun BC, Hsia RY, Weiss RE, et al. Effect of Emergency Department Crowding on Outcomes of Admitted Patients. *Ann Emerg Med* 2013; 61: 605–611.e6.
- [12] Quinn PA, Morgenthaler NG, Squire IB, et al. C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study. 2007; 2103–2111.

- [13] Lipinski M, Alarcon RE, D'Ascenzo F, et al. Copeptin Levels in the Triage of Patients Presenting To the Emergency Department With Chest Pain: a Collaborative Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: A264.
- [14] Lattuca B, Sy V, Nguyen LS, et al. Copeptin as a prognostic biomarker in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019; 274: 337–341.
- [15] Schurtz G, Lamblin N, Bauters C, et al. Copeptin in acute coronary syndromes and heart failure management: State of the art and future directions. *Arch Cardiovasc Dis* 2015; 108: 398–407.
- [16] Hansen M, Ginns J, Seneviratne S, et al. The Value of Dual-source 64-Slice CT Coronary Angiography in the Assessment of Patients Presenting to an Acute Chest Pain Service. *Hear Lung Circ* 2010; 19: 213–218.
- [17] Linde JJ, Hove JD, Sørgaard M, et al. Long-Term Clinical Impact of Coronary CT Angiography in Patients with Recent Acute-Onset Chest Pain: The Randomized Controlled CATCH Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 1404–1413.
- [18] Mortensen MB, Blaha MJ. Is There a Role of Coronary CTA in Primary Prevention? Current State and Future Directions. *Curr Atheroscler Rep* 2021; 23: 44.
- [19] Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, et al. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1237–1247.
- [20] Ruigómez A, Alberto García Rodríguez L, Wallander M-A, et al. Chest pain in general practice: incidence, comorbidity and mortality. Epub ahead of print 2006. DOI: 10.1093/fampra/cmi124.
- [21] Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, et al. Gender in cardiovascular diseases: Impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J* 2016; 37: 24–34.
- [22] Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373: 929–938.
- [23] Ko DT, Dattani ND, Austin PC, et al. Emergency Department Volume and Outcomes for Patients After Chest Pain Assessment. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; 11: e004683.
- [24] Hollander JE, Than M, Mueller C. State-of-the-Art Evaluation of Emergency Department Patients Presenting with Potential Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2016; 134: 547–564.
- [25] Cappellini F, Falbo R, Saltafossi D, et al. Development of an algorithm for ruling-out non-ST elevation myocardial infarction in the emergen-

- cy department using high sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta* 2019; 495: 1–7.
- [26] Raven W, van den Hoven EMP, Gaakeer MI, et al. The association between presenting complaints and clinical outcomes in emergency department patients of different age categories. *Eur J Emerg Med* 2021; Publish Ah: 1–9.
 - [27] Goodacre S, Cross E, Arnold J, et al. The health care burden of acute chest pain. *Heart* 2005; 91: 229–230.
 - [28] Ekelund U, Akbarzadeh M, Khoshnood A, et al. Likelihood of acute coronary syndrome in emergency department chest pain patients varies with time of presentation, <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/5/420> (2012, accessed 13 April 2022).
 - [29] Bjørnsen LP, Eide Naess-Pleyrn L, Dale J, et al. Description of chest pain patients in a Norwegian emergency department. *Scand Cardiovasc J* 2019; 53: 28–34.
 - [30] Mockel M, Searle J, Muller R, et al. Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charité Emergency Medicine Study (CHARITEM). *Eur J Emerg Med*; 20, https://journals.lww.com/euro-emergencymed/Fulltext/2013/04000/Chief_complaints_in_medical_emergencies__do_they.7.aspx (2013).
 - [31] Berg E, Weightman AT, Druga DA. Emergency Department Operations II: Patient Flow. *Emerg Med Clin North Am* 2020; 38: 323–337.
 - [32] Ambulatory T. Centers for Disease Control and Prevention, Ambulatory and Hospital Care Statistics Branch. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2016 Emergency Department Summary Tables. https://www.cdc.gov/nchs/data/nhamcs/web_tables/2016_ed_web_tables.pdf.
 - [33] Weiss AJ, Wier LM, Stocks C, et al. Overview of emergency department visits in the united states, 2011. *Hosp Emerg Dep Background, Issues, Trends* 2015; 69–87.
 - [34] American College of Emergency Physicians (ACEP). Crowding. Policy statement. *Ann Emerg Med* 2013; 61: 726–727.
 - [35] Salway R, Valenzuela R, Shoenberger J, et al. Emergency Department (Ed) Overcrowding: Evidence-Based Answers To Frequently Asked Questions. *Rev Médica Clínica Las Condes* 2017; 28: 213–219.
 - [36] Yarmohammadian MH, Rezaei F, Haghshenas A, et al. Overcrowding in emergency departments: A review of strategies to decrease future challenges. *J Res Med Sci*; 22. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.4103/1735-1995.200277.

- [37] Barranco R, Ventura F. Covid-19 and infection in health-care workers: An emerging problem. DOI: 10.1177/0025817220923694.
- [38] Bouillon-Minois J-B, Raconnat J, Clinchamps M, et al. Emergency Department and Overcrowding During COVID-19 Outbreak; a Letter to Editor. *Arch Acad Emerg Med* 2021; 9: 28.
- [39] Savioli G, Ceresa IF, Gri N, et al. Emergency Department Overcrowding: Understanding the Factors to Find Corresponding Solutions. *J Pers Med*; 12. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.3390/jpm12020279.
- [40] Wickman L, Svensson P, Djärv T. Effect of crowding on length of stay for common chief complaints in the emergency department: A STROBE cohort study. *Med (United States)* 2017; 96: 0–4.
- [41] McKenna P, Heslin SM, Viccellio P, et al. Emergency department and hospital crowding: causes, consequences, and cures. *Clin Exp Emerg Med* 2019; 6: 189–195.
- [42] Kim JS, Bae HJ, Sohn CH, et al. Maximum emergency department overcrowding is correlated with occurrence of unexpected cardiac arrest. *Crit Care* 2020; 24: 1–8.
- [43] Pines JM, Pollack CV, Diercks DB, et al. The Association Between Emergency Department Crowding and Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Chest Pain. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2009.00456.x.
- [44] Rudd T. TRIAGE in the Emergency Department Using the Emergency Severity Index - (ESI) 5 Levels. 2015; 1–52.
- [45] Cronin JG. The introduction of the Manchester triage scale to an emergency department in the Republic of Ireland. *Accid Emerg Nurs* 2003; 11: 121–125.
- [46] Saban M, Zaretsky L, Patito H, et al. Round-off decision-making: Why do triage nurses assign STEMI patients with an average priority? *Int Emerg Nurs* 2019; 43: 34–39.
- [47] Frisch SO, Faramand Z, Leverknight B, et al. The Association Between Patient Outcomes and the Initial Emergency Severity Index Triage Score in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *J Cardiovasc Nurs* 2020; 35: 550–557.
- [48] Faramand Z, Frisch SO, DeSantis A, et al. Lack of Significant Coronary History and ECG Misinterpretation Are the Strongest Predictors of Undertriage in Prehospital Chest Pain. *J Emerg Nurs* 2019; 45: 161–168.
- [49] Vieira AC, Bertoncello KCG, Girondi JBR, et al. Perception of Emergency Nurses in Using a Chest Pain Assessment Protocol. *Texto Context - Enferm* 2016; 25: 1–7.
- [50] Ng ALY, Yeo CHX, Ong ST, et al. Improving triage accuracy through a

modified nurse-administered emergency department assessment of chest pain score on patients with chest pain at triage (EDACT): A prospective observational study. *Int Emerg Nurs* 2022; 61: 101130.

- [51] Arslanian-Engoren C. Explicating nurses' cardiac triage decisions. *J Cardiovasc Nurs* 2009; 24: 50–57.
- [52] Newberry L, Barnett GK, Ballard N, et al. A new mnemonic for chest pain assessment. *J Emerg Nurs* 2005; 31: 84–85.
- [53] Sánchez M, López B, Bragulat E, et al. Triage flowchart to rule out acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 865–872.
- [54] Nonnenmacher CL, Pires AUB, Moraes VM, et al. Factors that influence care priority for chest pain patients using the manchester triage system. *J Clin Nurs* 2018; 27: e940–e950.
- [55] Ng M, Liu Z, Tan JSL, et al. Comparison of self-reported EDACS versus physician-reported EDACS for the triage of chest pain patients in the emergency department. *J Am Coll Emerg Physicians Open*; 2. Epub ahead of print 2 April 2021. DOI: 10.1002/emp2.12393.
- [56] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018; 39: 119–177.
- [57] Maliszewski B, Whalen M, Lindauer C, et al. Quality Improvement in the Emergency Department: A Project to Reduce Door-to-ECG Times for Patients Presenting With Chest Pain. *J Emerg Nurs* 2020; 46: 497-504.e2.
- [58] Parsonage WA, Cullen L, Younger JF. The approach to patients with possible cardiac chest pain. *Med J Aust* 2013; 199: 30–34.
- [59] Li J, Dahm MR, Thomas J, et al. Why is there variation in test ordering practices for patients presenting to the emergency department with undifferentiated chest pain? A qualitative study. *Emerg Med J* 2021; 0: 1–5.
- [60] Ector JH, Ope P, Om T, et al. MISSED DIAGNOSES OF ACUTE CARDIAC ISCHEMIA IN THE EMERGENCY DEPARTMENT MISSED DIAGNOSES OF ACUTE CARDIAC ISCHEMIA IN THE EMERGENCY DEPARTMENT A BSTRACT Background Discharging patients with acute my. 2000.
- [61] MINISTRAS LRSA. Įsakymas+dėl+MI+STP+gydymo+aprašas+RED.
- [62] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Russ J Cardiol* 2019; 24: 107–138.
- [63] Review C. Value and Limitations of Chest Pain History. *Clin CORNER* 2005; 294: 2623–2629.

- [64] Body R, Carley S, Wibberley C, et al. The value of symptoms and signs in the emergent diagnosis of acute coronary syndromes. *Resuscitation* 2010; 81: 281–286.
- [65] Schoenenberger AW, Radovanovic D, Stauffer JC, et al. Acute coronary syndromes in young patients: Presentation, treatment and outcome. *Int J Cardiol* 2011; 148: 300–304.
- [66] Dai X, Busby-Whitehead J, Alexander KP. Acute coronary syndrome in the older adults. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13: 101–108.
- [67] Hwang SY, Park EH, Shin ES, et al. Comparison of Factors Associated with Atypical Symptoms in Younger and Older Patients with Acute Coronary Syndromes. *jkms* 2009; 24: 789–794.
- [68] DeVon HA, Pettey CM, Vuckovic KM, et al. A Review of the Literature on Cardiac Symptoms in Older and Younger Women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2016; 45: 426–437.
- [69] Kūgienė R. VYRESNIO AMŽIAUS LIGONIŲ ŪMINIO KORONARINIO SINDROMO KLINIKINĖS EIGOS IR BAIGČIŲ YPATUMAI BEI JŲ VERTINIMAS. *Vilnius Univ.*
- [70] Graham G. Racial and Ethnic Differences in Acute Coronary Syndrome and Myocardial Infarction Within the United States: From Demographics to Outcomes. *Clin Cardiol* 2016; 39: 299–306.
- [71] King-Shier K, Quan H, Kapral MK, et al. Acute coronary syndromes presentations and care outcomes in white, South Asian and Chinese patients: A cohort study. *BMJ Open* 2019; 9: 6–9.
- [72] DeVon HA, Burke LA, Nelson H, et al. Disparities in patients presenting to the emergency department with potential acute coronary syndrome: It matters if you are Black or White. *Hear Lung J Acute Crit Care* 2014; 43: 270–277.
- [73] Eastwood JA, Johnson BD, Rutledge T, et al. Anginal symptoms, coronary artery disease, and adverse outcomes in black and white women: The NHLBI-sponsored women’s ischemia syndrome evaluation (WISE) study. *J Women’s Heal* 2013; 22: 724–732.
- [74] Arslanian-Engoren C, Patel A, Fang J, et al. Symptoms of Men and Women Presenting With Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1177–1181.
- [75] Milner KA, Funk M, Arnold A, et al. Typical symptoms are predictive of acute coronary syndromes in women. *Am Heart J* 2002; 143: 283–288.
- [76] Patel H, Rosengren A, Ekman I. Symptoms in acute coronary syndromes: Does sex make a difference? *Am Heart J* 2004; 148: 27–33.
- [77] Bracey D, Brown MM. Symptom presentation of women with acute

- coronary syndromes myth vs. reality. *Evidence-Based Ophthalmol* 2008; 9: 84–85.
- [78] Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, et al. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1863–1871.
 - [79] Izadnegahdar M, Mackay M, Lee MK, et al. Sex and ethnic differences in outcomes of acute coronary syndrome and stable angina patients with obstructive coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016; 9: S26–S35.
 - [80] Devon HA, Vuckovic K, Burke LA, et al. What's the Risk? Older Women Report Fewer Symptoms for Suspected Acute Coronary Syndrome than Younger Women. *Biores Open Access* 2018; 7: 131–138.
 - [81] Čulić V, Eterović D, Mirić D, et al. Symptom presentation of acute myocardial infarction: Influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002; 144: 1012–1017.
 - [82] Chang AM, Fischman DL, Hollander JE. Evaluation of Chest Pain and Acute Coronary Syndromes. *Cardiol Clin* 2018; 36: 1–12.
 - [83] Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non–ST Elevation MI. *Jama* 2000; 284: 835.
 - [84] Scirica BM, Cannon CP, Antman EM, et al. Validation of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) risk score for unstable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction in the TIMI III registry. *Am J Cardiol* 2002; 90: 303–305.
 - [85] Chase M, Robey JL, Zogby KE, et al. Prospective Validation of the Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score in the Emergency Department Chest Pain Population. *Ann Emerg Med* 2006; 48: 252–259.
 - [86] Ke J, chen Y, Wang X, et al. Indirect comparison of TIMI, HEART and GRACE for predicting major cardiovascular events in patients admitted to the emergency department with acute chest pain: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021; 11: 48356.
 - [87] Saha BP, Chowdhary AW, Ahmed M, et al. Prediction of In-Hospital Major Adverse Cardiac Events (MACE) of Patients with Acute Coronary Syndrome using GRACE and TIMI Risk Scores in a tertiary hospital of Bangladesh.
 - [88] 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). DOI: 10.1136/bmj.38985.646481.55.

- [89] 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: 1–10.
- [90] Bing R, Goodman SG, Yan AT, et al. Use of clinical risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: an analysis from the CONCORDANCE registry. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcy002.
- [91] D’Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: A meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials* 2012; 33: 507–514.
- [92] Zheng W, Wang G, Ma J, et al. Evaluation and comparison of six GRACE models for the stratification of undifferentiated chest pain in the emergency department. DOI: 10.1186/s12872-020-01476-3.
- [93] Bekler A, Altun B, Gazi E, et al. Comparison of the GRACE risk score and the TIMI risk index in predicting the extent and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg* 2015; 15: 801–806.
- [94] Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Netherlands Hear J* 2008; 10: 1–10.
- [95] Huang Z, Wang K, Yang D, et al. The predictive value of the HEART and GRACE scores for major adverse cardiac events in patients with acute chest pain. 2021; 16: 193–200.
- [96] Sep Shin Y, Ahn S, Kim Y-J, et al. Risk stratification of patients with chest pain or anginal equivalents in the emergency department. *Intern Emerg Med* 2020; 15: 319–326.
- [97] Al-Zaiti SS, Faramand Z, Alrawashdeh MO, et al. Comparison of clinical risk scores for triaging high-risk chest pain patients at the emergency department. *Am J Emerg Med* 2019; 37: 461–467.
- [98] Backus BE, Six AJ, Kelder JC, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol* 2013; 168: 2153–2158.
- [99] Santi L, Farina G, Gramenzi A, et al. The HEART score with high-sensitive troponin T at presentation: ruling out patients with chest pain in the emergency room. *Intern Emerg Med* 2017; 12: 357–364.
- [100] Mahler SA, Hiestand BC, Goff DC, et al. Can the HEART score safely reduce stress testing and cardiac imaging in patients at low risk for major adverse cardiac events? *Crit Pathw Cardiol* 2011; 10: 128–133.
- [101] Mahler SA, Riley RF, Hiestand BC, et al. The HEART Pathway Rand-

- omized Trial: Identifying Emergency Department Patients with Acute Chest Pain for Early Discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; 8: 195–203.
- [102] De Hoog VC, Lim SH, Bank IE, et al. HEART score performance in Asian and Caucasian patients presenting to the emergency department with suspected acute coronary syndrome. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care* 2018; 7: 591–601.
 - [103] Van Den Berg P, Body R. The HEART score for early rule out of acute coronary syndromes in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care* 2018; 7: 111–119.
 - [104] Niven WGP, Wilson D, Goodacre S, et al. Do all HEART Scores beat the same: Evaluating the interoperator reliability of the HEART Score. *Emerg Med J* 2018; 35: 732–738.
 - [105] Ee L, Oldman G, Rancis EF, et al. *PREDICTION OF THE NEED FOR INTENSIVE CARE IN PATIENTS WHO COME TO EMERGENCY DEPARTMENTS WITH ACUTE CHEST PAIN*. Massachusetts Medical Society, 1996.
 - [106] Carlton EW, Cullen L, Than M, et al. A novel diagnostic protocol to identify patients suitable for discharge after a single high-sensitivity troponin. *Heart* 2015; 101: 1041–1046.
 - [107] 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* 2011; 377: 1077–1084.
 - [108] Than M, Cullen L, Aldous S, et al. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: The ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2091–2098.
 - [109] Than M, Aldous S, Lord SJ, et al. A 2-hour diagnostic protocol for possible cardiac chest pain in the emergency department a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 51–58.
 - [110] 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. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1242–1249.
 - [111] Than M, Flaws D, Sanders S, et al. Development and validation of the Emergency Department Assessment of Chest pain Score and 2 h accelerated diagnostic protocol. *Emerg Med Australas* 2014; 26: 34–44.

- [112] Flaws D, Than M, Scheuermeyer FX, et al. External validation of the emergency department assessment of chest pain score accelerated diagnostic pathway (EDACS-ADP). *Emerg Med J* 2016; 33: 618–625.
- [113] Body R, Burrows G, Carley S, et al. The Manchester Acute Coronary Syndromes (MACS) decision rule: validation with a new automated assay for heart-type fatty acid binding protein. DOI: 10.1136/emmermed-2014-204235.
- [114] Juraj H, Jiri D, Radek P. Comparison of six decision aid rules for diagnosis of acute myocardial infarction in elderly patients presenting to the emergency department with acute chest pain. *Sci Cit Index Expand J Cit Reports/Science Ed Bratisl Med J*; 123. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.4149/BLL_2022_045.
- [115] 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. *Can Assoc Emerg Physicians* 2014; 16: 106–119.
- [116] Greenslade JH, Cullen L, Than M, et al. Validation of the Vancouver Chest Pain Rule using troponin as the only biomarker: A prospective cohort study. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 1103–1107.
- [117] Anna Huis in M, Cullen L, Mahler SA, et al. The Fast and the Furious: Low-Risk Chest Pain and the Rapid Rule-Out Protocol. *West J Emerg Med*; 474. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.5811/westjem.2016.12.32676.
- [118] Cullen L, Greenslade J, Hammett CJ, et al. Comparison of three risk stratification rules for predicting patients with acute coronary syndrome presenting to an Australian emergency department. *Heart Lung Circ* 2013; 22: 844–851.
- [119] Kong G, Xu DL, Body R, et al. A belief rule-based decision support system for clinical risk assessment of cardiac chest pain. *Eur J Oper Res* 2012; 219: 564–573.
- [120] 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. *Int J Cardiol* 2017; 227: 656–661.
- [121] Liu N, Ng JCJ, Ting CE, et al. Clinical scores for risk stratification of chest pain patients in the emergency department: an updated systematic review. *J Emerg Crit Care Med* 2018; 2: 16–16.
- [122] Task A, Members F, Roffi M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without

- persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of t. 2017; 267–315.
- [123] McCabe JM, Armstrong EJ, Ku I, et al. Physician accuracy in interpreting potential ST-segment elevation myocardial infarction electrocardiograms. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: 1–9.
 - [124] Homas T, Ee HL, Oldman G. E VALUATION OF THE P ATIENT WITH A CUTE C HEST PAIN. 2000; 342: 1187.
 - [125] Forest RS, Shofer FS, Sease KL, et al. Assessment of the standardized reporting guidelines ECG classification system: The presenting ECG predicts 30-day outcomes. *Ann Emerg Med* 2004; 44: 206–212.
 - [126] Kontos MC, Diercks DB, Kirk JD. Emergency Department and office-based evaluation of patients with chest pain. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 284–299.
 - [127] Knowlman T, Greenslade JH, Parsonage W, et al. The Association of Electrocardiographic Abnormalities and Acute Coronary Syndrome in Emergency Patients With Chest Pain. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1111/acem.13123.
 - [128] Agress CM. Evaluation of the transaminase test. *Am J Cardiol* 1959; 3: 74–93.
 - [129] Ravkilde J, Nissen H, Hørder M, et al. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. Analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 574–581.
 - [130] Rapaport E, Bernard R, Corday E. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979; 59: 607–609.
 - [131] Tate JR, Panteghini M. Measurement of cardiac troponins revisited. *Biochim Clin* 2008; 32: 535–546.
 - [132] Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 2006; 92: 987–993.
 - [133] Pourali A, Rashidi MR, Barar J, et al. Voltammetric biosensors for analytical detection of cardiac troponin biomarkers in acute myocardial infarction. *TrAC Trends Anal Chem* 2021; 134: 116123.
 - [134] Garg P, Morris P, Fazlanie AL, et al. Cardiac biomarkers of acute coro-

- nary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med* 2017; 12: 147–155.
- [135] Park KC, Gaze DC, Collinson PO, et al. Cardiac troponins: From myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc Res* 2017; 113: 1708–1718.
 - [136] Katus HA, Remppis A, Looser S, et al. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21: 1349–1353.
 - [137] 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: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42: 1289–1367.
 - [138] Neumann JT, Sörensen NA, Schwemer T, et al. Diagnosis of myocardial infarction using a high-sensitivity Troponin i 1-hour algorithm. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 397–404.
 - [139] Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, et al. A Randomized Trial of a 1-Hour Troponin T Protocol in Suspected Acute Coronary Syndromes: The Rapid Assessment of Possible Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department with High-Sensitivity Troponin T Study (RAPID-TnT). *Circulation* 2019; 140: 1543–1556.
 - [140] Chapman AR, Fujisawa T, Lee KK, et al. Novel high-sensitivity cardiac troponin i assay in patients with suspected acute coronary syndrome. *Heart* 2019; 105: 616–622.
 - [141] Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, et al. Clinical validation of a novel high-sensitivity cardiac troponin i assay for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2018; 64: 1347–1360.
 - [142] Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, et al. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients with Renal Dysfunction. *Circulation* 2018; 137: 436–451.
 - [143] Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018; 39: 3780–3794.
 - [144] Twerenbold R, Neumann JT, Sörensen NA, et al. Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 620–632.
 - [145] Beyranvand MR, Kolahi AA, Ghafelebashi SHR. CHARACTERISTICS AND FINAL DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH PRIMARY

DIAGNOSIS OF ACUTE CORONARY SYNDROME. *Babol-Jbums* 2008; 10: 76–82.

- [146] Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002; 90: 358–363.
- [147] Stepinska J, Lettino M, Ahrens I, 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 Hear J Acute Cardiovasc Care* 2020; 9: 76–89.
- [148] Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collabo. *Circulation* 1997; 95: 1686–1744.
- [149] Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the european association of cardiovascular imaging and the acute cardiovascular care association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 119–146.
- [150] Huang CY, Shih CM, Chang NC. Role of Echocardiography in Acute coronay syndromes. *J Exp Clin Med* 2009; 1: 39–45.
- [151] Buenger RE. Five thousand acute care/emergency department chest radiographs: Comparison of requisitions with radiographic findings. *J Emerg Med* 1988; 6: 197–202.
- [152] Al Zadjali N, Al-Senawi R, Al Reesi A, et al. Predictors of positive chest radiography in non-traumatic chest pain in the emergency department. *Oman Med J*; 24.
- [153] 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*. 2014. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000134.
- [154] Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 1756–1776.
- [155] Safavi KC, Li S-X, Dharmarajan K, et al. Hospital Variation in the Use of Noninvasive Cardiac Imaging and Its Association With Down-

- stream Testing, Interventions, and Outcomes. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 546–553.
- [156] Foy AJ, Liu G, Davidson WR, et al. Comparative Effectiveness of Diagnostic Testing Strategies in Emergency Department Patients With Chest Pain An Analysis of Downstream Testing, Interventions, and Outcomes. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 428–436.
 - [157] Reinhardt SW, Lin C-J, Novak E, et al. Noninvasive Cardiac Testing vs Clinical Evaluation Alone in Acute Chest Pain A Secondary Analysis of the ROMICAT-II Randomized Clinical Trial Supplemental content. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 212–219.
 - [158] Howell SJ, Prasad P, Vipparla NS, et al. Usefulness of PredischARGE Cardiac Testing in Low Risk Women and Men for Safe, Rapid Discharge from a Chest Pain Unit. *Am J Cardiol* 2019; 123: 1772–1775.
 - [159] Ashburn NP, Smith ZP, Hunter KJ, et al. The disutility of stress testing in low-risk HEART Pathway patients. *Am J Emerg Med* 2021; 45: 227–232.
 - [160] Booth J, Thomas JJ. Provocative testing for low-risk chest pain patients, must we continue? *J Nucl Cardiol* 2019; 26: 1647–1649.
 - [161] Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, et al. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 202–209.
 - [162] Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement - Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009; 30: 278–289.
 - [163] Singh T, Bing R, Dweck MR, et al. Exercise Electrocardiography and Computed Tomography Coronary Angiography for Patients with Suspected Stable Angina Pectoris: A Post Hoc Analysis of the Randomized SCOT-HEART Trial. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 920–928.
 - [164] Adams D, Hessel S, Judy P, et al. Computed tomography of the normal and infarcted myocardium. *Am J Roentgenol* 1976; 126: 786–791.
 - [165] SAGEL SS, WEISS ES, GILLARD RG, et al. Gated Computed Tomography of the Human Heart. *Invest Radiol* 1977; 12: 563–566.
 - [166] Kachelriess M, Kalender WA. Electrocardiogram-correlated image reconstruction from subsecond spiral computed tomography scans of the heart. *Med Phys* 1998; 25: 2417–2431.
 - [167] Burris AC, Boura JA, Raff GL, et al. Triple Rule Out Versus Coronary CT Angiography in Patients with Acute Chest Pain Results from the

- ACIC Consortium. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 817–825.
- [168] Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH, et al. Triple Rule-out computed tomographic angiography for chest pain: A diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2013; 20: 861–871.
- [169] Nielsen LH, Ortner N, Nørgaard BL, et al. The diagnostic accuracy and outcomes after coronary computed tomography angiography vs. conventional functional testing in patients with stable angina pectoris: a systematic review and meta-analysis. DOI: 10.1093/ehjci/jeu027.
- [170] Žaliūnas Remigijus, Babarskienė Rūta Marija, Bakšytė Giedrė BL. . *Kardiologijos pagindai*. 2019.
- [171] Abbara S, Blanke P, Maroules CD, et al. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: A report of the society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: Endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016; 10: 435–449.
- [172] Gupta A, Lau E, Varshney R, et al. The Identification of Calcified Coronary Plaque Is Associated With Initiation and Continuation of Pharmacological and Lifestyle Preventive Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 833–842.
- [173] 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 2218–2261.
- [174] Honigberg MC, Lander BS, Baliyan V, et al. Preventive Management of Nonobstructive CAD After Coronary CT Angiography in the Emergency Department. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 437–448.
- [175] Shaw LJ, Blankstein R, Bax JJ, et al. Society of Cardiovascular Computed Tomography / North American Society of Cardiovascular Imaging – Expert Consensus Document on Coronary CT Imaging of Atherosclerotic Plaque. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2021; 15: 93–109.
- [176] Samad Z, Hakeem A, Syed C, et al. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. DOI: 10.1007/s12350-012-9520-2.
- [177] Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, et al. CT Angiography for Safe Discharge of Patients with Possible Acute Coronary Syndromes A bs t r ac t. *N Engl J Med* 2012; 366: 1393–403.

- [178] Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT Angiography versus Standard Evaluation in Acute Chest Pain. *n engl j med* 2012; 367: 299–308.
- [179] Al-Mallah MH, Qureshi W, Lin FY, et al. Does coronary CT angiography improve risk stratification over coronary calcium scoring in symptomatic patients with suspected coronary artery disease? Results from the prospective multicenter international CONFIRM registry. *Eur Hear Journal-Cardiovascular Imaging* 2013; 15: 267–274.
- [180] Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 880–892.
- [181] Hulten E, Pickett C, Sommer Bittencourt M, et al. Outcomes After Coronary Computed Tomography Angiography in the Emergency Department A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.061.
- [182] Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, et al. Prognostic Value of Non-invasive Cardiovascular Testing in Patients with Stable Chest Pain: Insights from the PROMISE Trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017; 135: 2320–2332.
- [183] Acher R, Chauvet J. La structure de la vasopressine de boeuf. *Biochim Biophys Acta* 1953; 12: 487–488.
- [184] Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, et al. Assay for the Measurement of Copeptin, a Stable Peptide Derived from the Precursor of Vasopressin. Epub ahead of print 2006. DOI: 10.1373/clinchem.2005.060038.
- [185] Holwerda DA. *A Glycopeptide from the Posterior Lobe of Pig Pituitaries 1. Isolation and Characterization*. 1972.
- [186] Land H, Schütz G, Schmale H, et al. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin–neurophysin II precursor. *Nature* 1982; 295: 299–303.
- [187] Acher R, Chauvet J, Rouille Y. Dynamic processing of neuropeptides. *J Mol Neurosci* 2002; 18: 223–228.
- [188] Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. In: *Journal of Internal Medicine*. 2017, pp. 284–297.
- [189] Rivier C, Vale W. Modulation of stress-induced ACTH release by corticotropin-releasing factor, catecholamines and vasopressin. *Nature* 1983; 305: 325–327.

- [190] Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate anti-diuresis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 91: 22–32.
- [191] Wun T. Vasopressin and platelets: a concise review. *Platelets* 1997; 8: 15–22.
- [192] Christ-Crain M. Vasopressin and Copeptin in health and disease. DOI: 10.1007/s11154-019-09509-9.
- [193] Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of Human Vasopressin Precursor Constructs: Inefficient Monomer Folding in the Absence of Copeptin as a Potential Contributor to Diabetes Insipidus. *Biochemistry* 2004; 43: 8191–8203.
- [194] Bhandari SS, Loke I, Davies JE, et al. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin Sci* 2009; 116: 257–263.
- [195] Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, et al. COPEPTIN, A STABLE PEPTIDE OF THE ARGININE VASOPRESSIN PRECURSOR, IS ELEVATED IN HEMORRHAGIC AND SEPTIC SHOCK. *Shock*; 28, https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2007/08000/COPEPTIN,_A_STABLE_PEPTIDE_OF_THE_ARGININE.15.aspx (2007).
- [196] Lipinski MJ, Escárcega RO, D’Ascenzo F, et al. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1581–1591.
- [197] Giannitsis E, Kehayova T, Vafaie M, et al. Combined testing of high-sensitivity troponin T and copeptin on presentation at prespecified cut-offs improves rapid rule-out of non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Chem* 2011; 57: 1452–1455.
- [198] Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental Value of Copeptin for Rapid Rule Out of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 60–68.
- [199] Stallone F, Schoenenberger AW, Puelacher C, et al. Incremental value of copeptin in suspected acute myocardial infarction very early after symptom onset. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care* 2016; 5: 407–415.
- [200] Collinson P, Gaze D, Goodacre S. Comparison of contemporary troponin assays with the novel biomarkers, heart fatty acid binding protein and copeptin, for the early confirmation or exclusion of myocardial infarction in patients presenting to the emergency department with chest pain. *Heart* 2014; 100: 140–145.

- [201] Eggers KM, Venge P, Lindahl B. High-sensitive cardiac troponin T outperforms novel diagnostic biomarkers in patients with acute chest pain. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 1135–1140.
- [202] Maisel A, Mueller C, Neath SX, et al. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: Primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection of Patients with acute myocardial INfarction). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 150–160.
- [203] Möckel M, Searle J, Hamm C, et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): A randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 2015; 36: 369–376.
- [204] Goodacre SW. Should we establish chest pain observation units in the UK? A systematic review and critical appraisal of the literature. DOI: 10.1136/emj.17.1.1.
- [205] Graff LG, Dallara J, Ross MA, et al. Impact on the Care of the Emergency Department Chest Pain Patient from the Chest Pain Evaluation Registry (CHEPER) Study. *Am J Cardiol* 1997; 80: 563–568.
- [206] Claeys MJ, Ahrens I, Sinnaeve P, et al. Editor's Choice-The organization of chest pain units: Position statement of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care* 2017; 6: 203–211.
- [207] Münzel T, Heusch G. Chest Pain Unit Network in Germany: Its Effect on Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2459–2460.
- [208] Fan F, Li Y, Zhang Y, et al. Chest Pain Center Accreditation Is Associated With Improved In-Hospital Outcomes of Acute Myocardial Infarction Patients in China: Findings From the CCC-ACS Project. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: 1–8.
- [209] Ross MA, Amsterdam E, Peacock WF, et al. Chest Pain Center Accreditation Is Associated With Better Performance of Centers for Medicare and Medicaid Services Core Measures for Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2008; 102: 120–124.
- [210] Keller T, Post F, Tzikas S, et al. Improved outcome in acute coronary syndrome by establishing a chest pain unit. *Clin Res Cardiol* 2010; 99: 149–155.
- [211] The World Medical Association Inc. Declaration of Helsinki. *WMA Gen Assem Somerset West, Repub South Africa* 2008; 1–5.
- [212] Fox KAA, Gore JM, Eagle KA, et al. Rationale and design of the grace

- (global registry of acute coronary events) project: A multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 141: 190–199.
- [213] Lang RM, Badano LP, Victor MA, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39.e14.
 - [214] Faul F, Erdfelder E, Lang AG, et al. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007; 39: 175–191.
 - [215] Erdfelder E, Faul F, Buchner A, et al. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* 2009; 41: 1149–1160.
 - [216] Sakamoto JT, Liu N, Koh ZX, et al. Comparing HEART, TIMI, and GRACE scores for prediction of 30-day major adverse cardiac events in high acuity chest pain patients in the emergency department. *Int J Cardiol* 2016; 221: 759–764.
 - [217] Sun BC, Laurie A, Fu R, et al. Comparison of the HEART and TIMI Risk Scores for Suspected Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department. *Crit Pathw Cardiol* 2016; 15: 1–5.
 - [218] Six AJ, Cullen L, Backus BE, et al. The HEART score for the assessment of patients with chest pain in the emergency department: a multinational validation study. *Crit Pathw Cardiol* 2013; 12: 121–126.
 - [219] Nieuwets A, Poldervaart JM, Reitsma JB, et al. Medical consumption compared for TIMI and HEART score in chest pain patients at the emergency department: A retrospective cost analysis. *BMJ Open*; 6. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010694.
 - [220] Goodacre SW, Bradburn M, Mohamed A, et al. Evaluation of global registry of acute cardiac events and thrombolysis in myocardial infarction scores in patients with suspected acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 37–44.
 - [221] Boubaker H, Beltaief K, Grissa MH, et al. Inaccuracy of Thrombolysis in Myocardial Infarction and Global Registry in Acute Coronary Events scores in predicting outcome in ED patients with potential ischemic chest pain. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 1209–1212.
 - [222] Fesmire FM, Martin EJ, Cao Y, et al. Improving risk stratification in patients with chest pain: The Erlanger HEARTS3 score. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 1829–1837.

- [223] Jain T, Nowak R, Hudson M, et al. Short- and Long-Term Prognostic Utility of the HEART Score in Patients Evaluated in the Emergency Department for Possible Acute Coronary Syndrome. *Crit Pathw Cardiol* 2016; 15: 40–45.
- [224] Afzali D, Erren M, Pavenstädt H-J, et al. Impact of copeptin on diagnosis, risk stratification, and intermediate-term prognosis of acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 755–763.
- [225] Szarpak L, Lapinski M, Gasecka A, et al. Performance of copeptin for early diagnosis of acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis of 14,139 patients. *J Cardiovasc Dev Dis*; 9. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.3390/jcdd9010006.
- [226] Von Haehling S, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, et al. Copeptin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2012; 162: 27–32.
- [227] Morawiec B, Przywara-Chowanec B, Muzyk P, et al. Combined Use of High-Sensitive Cardiac Troponin, Copeptin, and the Modified HEART Score for Rapid Evaluation of Chest Pain Patients. *Dis Markers* 2018; 2018: 9136971.
- [228] Ahmed TAN, Johny JS, Abdel-Malek MY, et al. The additive value of copeptin for early diagnosis and prognosis of acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med* 2021; 50: 413–421.
- [229] Giannitsis E, Garfias-Veitl T, Slagman A, et al. Biomarkers-in-Cardiology 8 RE-VISITED—Consistent Safety of Early Discharge with a Dual Marker Strategy Combining a Normal hs-cTnT with a Normal Copeptin in Low-to-Intermediate Risk Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome—A Secondary Analysis of the Randomized Biomarkers-in-Cardiology 8 Trial. *Cells* 2022; 11: 1–12.
- [230] Searle J, Slagman A, Stockburger M, et al. Use of copeptin in emergency patients with cardiac chief complaints. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care* 2015; 4: 393–402.
- [231] Elseidy SA, Awad AK, Mandal D, et al. Copeptin plus troponin in the rapid rule out of acute myocardial infarction and prognostic value on post-myocardial infarction outcomes: a systematic review and diagnostic accuracy study. *Heart Vessels*. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.1007/s00380-022-02123-x.
- [232] Mueller-Hennessen M, Lindahl B, Giannitsis E, et al. Combined testing of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T at presentation in comparison to other algorithms for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019; 276: 261–267.

- [233] Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. Copeptin Improves Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2096–2106.
- [234] Abd El Baky Mahmoud M, Shaaban MAA, Ali Ramzy A. Clinical role of serum Copeptin in acute coronary syndrome. *Egypt Hear J* 2018; 70: 155–159.
- [235] Bohyn E, Dubie E, Lebrun C, et al. Expeditious exclusion of acute coronary syndrome diagnosis by combined measurements of copeptin, high-sensitivity troponin, and GRACE score. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 293–296.
- [236] Reinhold T, Giannitsis E, Möckel M, et al. Cost analysis of early discharge using combined copeptin/cardiac troponin testing versus serial cardiac troponin testing in patients with suspected acute coronary syndrome. *PLoS One*; 13. Epub ahead of print 1 August 2018. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0202133.
- [237] Ferencik M, Hoffmann U, Bamberg F, et al. Highly sensitive troponin and coronary computed tomography angiography in the evaluation of suspected acute coronary syndrome in the emergency department. *Eur Heart J* 2016; 37: 2397-2405c.
- [238] Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, et al. The CT-STAT (coronary computed tomographic angiography for systematic triage of acute chest pain patients to treatment) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1414–1422.
- [239] Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med* 2012; 367: 299–308.
- [240] Ghoshhajra BB, Takx RAP, Staziaki P V, et al. Clinical implementation of an emergency department coronary computed tomographic angiography protocol for triage of patients with suspected acute coronary syndrome. *Eur Radiol* 2017; 27: 2784–2793.
- [241] Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, et al. One-year outcomes following coronary computerized tomographic angiography for evaluation of emergency department patients with potential acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med* 2009; 16: 693–698.

9. PRIEDAI

9.1. Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS
Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. info@cr.vu.lt.
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.
Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705, el. p. mf@mf.vu.lt
VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2018-01-09 Nr.158200-18-985-491

Tyrimo pavadinimas:

Greita ūminių koronarinių sindromų diagnostika priėmimo - skubios pagalbos skyriuje

Protokolo Nr.: 1.0
Versija: 2.0
Data: 2018 01 02

Informuoto asmens sutikimo forma: 1.0
2017 11 14

Pagrindinis tyrėjas: **Pranas Šerpytis**

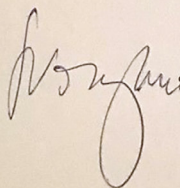
Įstaigos pavadinimas: VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos
Adresas: Santariškių g. 2, Vilnius

Leidimas galioja iki: **2020 09 30**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio
(protokolas Nr. 158200-2018/1), vykusio 2018 m. sausio 9 d. sprendimu.

Pirmininkas



 **Saulius Vosylus**

9.2. Publikacijos, tezės ir disertacijos tema skaityti pranešimai

Publikacijų sąrašas disertacijos tema

1. **Ruseckaitė, Renata**; Matuliauskaitė, Lina; Juknevičius, Vytautas; Šerpytis, Pranas. Šiuolaikinis požiūris į didelio jautrumo troponino koncentracijos padidėjimą = Modern approach to increased high-sensitivity troponin concentration // Sveikatos mokslai. Vilnius : Sveikatos mokslai. ISSN 1392-6373. eISSN 2335-867X. 2019, t. 29, Nr. 4, p. 79-93. DOI: 10.35988/sm-hs.2019.061.
2. **Juknevičienė, Renata**; Juknevičius, Vytautas; Jasiūnas, Eugenijus; Raščiuotė, Beatričė; Barysienė, Jūratė; Matačiūnas, Mindaugas; Vitkus, Dalius; Laucevičius, Aleksandras; Šerpytis, Pranas. Chest pain in the emergency department: from score to core - a prospective clinical study // Medicine. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. ISSN 0025-7974. eISSN 1536-5964. 2022, vol. 101, no. 29, art. no. e29579, p. [1-7]. DOI: 10.1097/MD.00000000000029579

Tezės ir pranešimai konferencijose disertacijos tema

1. **Ruseckaitė, Renata**; Saulė, Ieva Marija; Juknevičius, Vytautas; Šerpytis, Rokas. Chest pain in the emergency department at the university hospital clinics: incidence, clinical characteristics, risk stratification and outcome // European HEART journal: acute cardiovascular care: vol. 8, suppl. 1: Acute Cardiovascular Care 2019: Annual Meeting of the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), a branch of the ESC, 2-4 March, Malaga, Spain. London : Sage Publications Ltd. ISSN 2048-8726. eISSN 2048-8734. 2019, vol. 8, suppl. 1, p. 226. DOI: 10.1177/2048872619829424. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,250] [Indėlis autoriniais lankais: 0,018] [T1a]
2. **Ruseckaitė, Renata**; Juknevičius, Vytautas; Šerpytis, Pranas; Mockel, M. Impact of copeptin on diagnosis, safety, and short-term prognosis of acute coronary syndromes at Vilnius university hospital clinics // European HEART journal: acute cardiovascular care: vol. 8, suppl. 1: Acute Cardiovascular Care 2019: Annual Meeting of the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), a branch of the ESC, 2-4 March, Malaga, Spain. London : Sage Publications Ltd. ISSN 2048-8726. 2019, vol. 8, suppl.

- 1, p. 219. DOI: 10.1177/2048872619829424. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,250] [Indėlis autoriniais lankais: 0,018] [T1a]
3. Raščiuėtė, Beatriėė; **Jukneviėienė, Renata**; Jukneviėius, Vytautas; Jasiūnas, Eugenijus; Šerpytis, Pranas. Two biomarkers for new stratification score in patients with suspected ACS // Biomarkers of the future: from bedside to practice : virtual conference, 23-24 November 2021. Rheinstetten : Overcome GmbH. 2021, p. [1]. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,400] [Indėlis autoriniais lankais: 0,028] [T2] – **2 vieta** konkurse
 4. Raščiuėtė, Beatriėė; **Jukneviėienė, Renata**; Lauceviėius, Aleksandras; Šerpytis, Pranas; Mataėiuėnas, Mindaugas. Coronary computed tomography angiography as a rule-out tool for chest pain patients in the Emergency Department: safety and long-term prognosis // EUSEM 2021: European emergency medicine congress 2021; Lisbon, October 27-31 : EUSEM. 2021, p. [1]. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,200] [Indėlis autoriniais lankais: 0,014] [T2]
 5. Raščiuėtė, Beatriėė; **Jukneviėienė, Renata**; Lauceviėius, Aleksandras; Šerpytis, Pranas. Evolution of evaluation: chest pain in the Emergency Department // EUSEM 2021: The European Emergency Medicine Congress, Lisbon 2021, 27-31 October. Antwerpen : European Society for emergency medicine. 2021, poster no. EPOS009, p. [1]. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,250] [Indėlis autoriniais lankais: 0,018] [T2]
 6. **Jukneviėienė, Renata**; Raščiuėtė, Beatriėė; Jukneviėius, Vytautas; Šerpytis, Pranas. Chest pain in the Emergency Department: Incidence, Clinical Characteristics, Risk Stratification and Outcome // EUSEM virtual 2020: The European Emergency Medicine Congress, 19-22 September. Antwerpen : European Society for emergency medicine. 2020, p. 587. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,250] [Indėlis autoriniais lankais: 0,018] [T2]
 7. **Jukneviėienė, Renata**; Raščiuėtė, Beatriėė; Jukneviėius, Vytautas; Šerpytis, Pranas. Impact of copeptin on early rule-out of acute coronary syndrome: safety and long-term prognosis // EUSEM virtual 2020: The European Emergency Medicine Congress, 19-22 September. Antwerpen : European Society for emergency medicine. 2020, abstract no. #23098, p. 588. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,250] [Indėlis autoriniais lankais: 0,018] [T2]
 8. Raščiuėtė, Beatriėė; **Jukneviėienė, Renata** (vadov.); Šerpytis, Pranas (vadov.). Pacientų, kurie kreipėsi dėl krūtinės skausmo, analizė priėmimo-

- skubios pagalbos skyriuje // Studentų mokslinės veiklos LXXII konferencija : Vilnius, 2020 m. gegužės 18-22 d. : pranešimų tezės / Vilniaus universitetas. Medicinos fakultetas; leidinį sudarė Simona Kildienė. Vilnius : Vilniaus universiteto leidykla, 2020. eISBN 9786090704103. p. 222. DOI: 10.15388/Proceedings.2020.1. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,000] [Indėlis autoriniais lankais: 0,000] [T2]
9. Raščiūtė, Beatričė; **Juknevičienė, Renata** (vadov.); Šerpytis, Pranas (vadov.). Rizikos vertinimas ir krūtinės skausmo diagnostika priėmimo-skubios pagalbos skyriuje // Studentų mokslinės veiklos LXXII konferencija : Vilnius, 2020 m. gegužės 18-22 d. : pranešimų tezės / Vilniaus universitetas. Medicinos fakultetas; leidinį sudarė Simona Kildienė. Vilnius : Vilniaus universiteto leidykla, 2020. eISBN 9786090704103. p. 223. DOI: 10.15388/Proceedings.2020.1. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,000] [Indėlis autoriniais lankais: 0,000] [T2]
 10. Raščiūtė, Beatričė; **Ruseckaitė, Renata**; Juknevičius, Vytautas; Šerpytis, Pranas. Case report: Chest pain in a young patient // 13th European Emergency Medicine Congress – EuSEM 2019 : 12-16 October, Prague, Czech Republic : posters. Prague : European Society for emergency medicine. 2019, p. [1]. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,250] [Indėlis autoriniais lankais: 0,018] [T2]
 11. **Ruseckaitė, Renata**; Saulė, Ieva Marija; Juknevičius, Vytautas; Šerpytis, Pranas. Evaluation of the chest pain patient at Vilnius University Hospital Santaros Clinics Emergency Department // 6th Meeting on acute cardiac care and emergency medicine, September 14-15th, 2018, Vilnius, Lithuania. Vilnius : Vilniaus universitetas. 2018, p. 82. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,250] [Indėlis autoriniais lankais: 0,018] [T2]
 12. Serbentaitė, Ieva; Kaunaitė, Karolina; **Ruseckaitė, Renata** (vadov.). Krūtinės skausmo diagnostikos Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje apžvalga. // Studentų mokslinės veiklos 70 konferencija, Vilnius, 2018 m. gegužės 18- 25 d. : pranešimų tezės. Vilnius : Vilniaus universiteto leidykla, 2018. ISBN 9786094599378. eISBN 9786094599361. p. 311-312. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,000] [Indėlis autoriniais lankais: 0,000] [T2]
 13. **Ruseckaitė, Renata**; Matuliauskaitė, Lina. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndrome in the Emergency Department // 12th European Emergency Medicine Congress – EuSEM 2018 : 8-12 September, Glasgow, Scotland, United Kingdom. Glasgow : European Society for emergency medicine. 2018, p. [1]. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,500] [Indėlis autoriniais lankais: 0,036] [T2]

*Publikacijos „Clarivate Analytics Web of Science“ duomenų
bazės leidiniuose, turinčiuose citavimo rodiklį*

1. Juknevičius, Vytautas; Berūkštis, Andrius; **Juknevičienė, Renata**; Jasiusas, Eugenijus; Šerpytis, Pranas; Laucevičius, Aleksandras. Long-term effects of renal artery denervation // *Medicina*. Basel : MDPI. ISSN 1010-660X. eISSN 1648-9144. 2021, vol. 57, iss. 7, art. no. 662, p. [1-13]. DOI: 10.3390/medicina57070662. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; Embase] [IF: 2,430; AIF: 5,182; IF/AIF: 0,468; Q2 (2020, InCites JCR SCIE)] [CiteScore: 1,70; SNIP: 0,796; SJR: 0,530; Q2 (2020, Scopus Sources)] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,166] [S1]
2. Giannitsis, Evangelos; Clifford, Piers; Slagman, Anna; Ruedelstein, Ralph; Liebetrau, Christoph; Hamm, Christian; Honnart, Didier; Huber, Kurt; Vollert, Jörn Ole; Simonelli, Carlo; Schröder, Malte; Wiemer, Jan C; Mueller-Hennessen, Matthias; Schroer, Hinrich; Kastner, Kim; Möckel, Martin; **Ruseckaitė, Renata** (tyrėj.); Šerpytis, Pranas (tyrėj.). Multi-centre cross-sectional observational registry to monitor the safety of early discharge after rule-out of acute myocardial infarction by copeptin and troponin: The Pro-Core registry // *BMJ Open*. London : BMJ Publishing Group. eISSN 2044-6055. 2019, vol. 9, iss. 7, art. no. e028311, p. 1-11. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028311. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; DOAJ] [IF: 2,496; AIF: 4,391; IF/AIF: 0,568; Q2 (2019, InCites JCR SCIE)] [CiteScore: 3,50; SNIP: 1,304; SJR: 1,247; Q1 (2019, Scopus Sources)] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,000] [S1]

*Publikacijos „Clarivate Analytics Web of Science“ duomenų bazės
leidiniuose, neturinčiuose citavimo rodiklio*

1. Sadauskas, Andrius; **Juknevičienė, Renata**; Pečeliūnas, Valdas; Masionis, Povilas; Kvederas, Giedrius. Diagnostic challenge of necrotizing soft tissue infection in a patient with B lymphocytic leukemia // *Cureus*. Palo Alto : Cureus Inc. 2020, vol. 12, no. 6, e837, p. [1-7]. DOI: 10.7759/cureus.8387. [Emerging Sources Citation Index (Web of Science)] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,200] [S1]

Publikacijos kitų tarptautinių duomenų bazių leidiniuose

1. Tamošiūnas, Tomas; **Ruseckaitė, Renata**; Laukytė, Monika; Bunevičiūtė, Ignė. Skubios medicinos pagalbos paieškos delsimas susirgus ūminiu mio-

kardo infarktu = Delay in seeking treatment in patients with acute myocardial infarction // Sveikatos mokslai. Vilnius : Sveikatos mokslai. ISSN 1392-6373. eISSN 2335-867X. 2017, t. 27, Nr. 2, p. 5-9. DOI: 10.5200/sm-hs.2017.016. [Academic Search Complete; DOAJ; Index Copernicus] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,250] [S4]

Konferencijų pranešimų tezės

1. Juknevičius, Vytautas; Berūkštis, Andrius; **Juknevičienė, Renata**; Saulė, Ieva Marija; Laucevičius, Aleksandras. Impact of polypharmacy and comorbidities to clinical outcomes in resistant hypertension renal denervation group // Journal of hypertension. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. ISSN 0263-6352. eISSN 1473-5598. 2021, vol. 39, suppl 1, p. 357-358. DOI: 10.1097/01.hjh.0000748672.74756.93. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,200] [Indėlis autoriniais lankais: 0,029] [T1a]
2. **Ruseckaitė, Renata**; Juknevičius, Vytautas; Saulė, Ieva Marija; Šerpytis, Pranas. An analysis of coronary angiography results and selected cardiac risk factors in patients with chest pain at Vilnius university hospital clinics // European *HEART* journal: acute cardiovascular care: vol. 8, suppl. 1: Acute Cardiovascular Care 2019: Annual Meeting of the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), a branch of the ESC, 2-4 March, Malaga, Spain. : Sage Publications Ltd. ISSN 2048-8726. eISSN 2048-8734. 2019, vol. 8, suppl. 1, p. 373. DOI: 10.1177/2048872619829424. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,250] [Indėlis autoriniais lankais: 0,018] [T1a]
3. Švedienė, Saulė; **Ruseckaitė, Renata**; Pilipavičiūtė, Kotryna. Identification of factors, predisposing the vasovagal reflex during shoulder arthroscopy // Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B: Natural, exact and applied sciences. Riga : Latvijas Zinatnu Akademijas. ISSN 1407-009X. 2014, vol. 68, no. 5/6, p. a29. DOI: 10.2478/prolas-2014-0023. [MathSciNet; Zentralblatt MATH (zbMATH); Zoological Record] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,333] [Indėlis autoriniais lankais: 0,024] [T1b]
4. Juknevičius, Vytautas; Berūkštis, Andrius; **Juknevičienė, Renata**; Laucevičius, Aleksandras. Mean 24h - arterial blood pressure monitoring results are not the best markers for patient follow up // Smegenys, širdis ir inkstai: tarptautinė mokslinė konferencija, 2020 m., spalio 22-24. Vilnius.

- 2020, p. [1]. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,250] [Indėlis autoriniais lankais: 0,018] [T2]
5. **Ruseckaitė, Renata**; Gavelytė, Justė; Juknevičius, Vytautas. Analysis of the patients who were treated for increased arterial blood pressure in the emergency department // 13th European Emergency Medicine Congress – EuSEM 2019 : 12-16 October, Prague, Czech Republic : posters. Prague : European Society for emergency medicine. 2019, p. [1]. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,334] [Indėlis autoriniais lankais: 0,024] [T2]
 6. Bukelytė, Greta; Valauskaitė, Gabija; **Ruseckaitė, Renata** (vadov.). Miokardo infarkto su ST pakilimu vadybos analizė: laikas praleistas priėmimo skyriuje // Studentų mokslinės veiklos 70 konferencija, Vilnius, 2018 m. gegužės 18-25 d. : pranešimų tezės. Vilnius : Vilniaus universiteto leidykla, 2018. ISBN 9786094599378. eISBN 9786094599361. p. 317. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,000] [Indėlis autoriniais lankais: 0,000] [T2]
 7. Bukelytė, Greta; Valauskaitė, Gabija; Juknevičius, Vytautas; **Ruseckaitė, Renata**; Šerpytis, Pranas. Overview of the acute management of ST-elevation myocardial infarction at Vilnius University Santaros Clinics // 6th Meeting on acute cardiac care and emergency medicine, September 14-15th, 2018, Vilnius, Lithuania. Vilnius : Vilniaus universitetas. 2018, p. 88. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,400] [Indėlis autoriniais lankais: 0,028] [T2]
 8. Bukelytė, Greta; Valauskaitė, Gabija; **Ruseckaitė, Renata** (vadov.). Pacientų su ST pakilimo miokardo infarktu vadybos analizė: medikamentinis gydymas suteiktas greitosios medicinos pagalbos ir priėmimo skyriuje // Studentų mokslinės veiklos 70 konferencija, Vilnius, 2018 m. gegužės 18-25 d. : pranešimų tezės. Vilnius : Vilniaus universiteto leidykla, 2018. ISBN 9786094599378. eISBN 9786094599361. p. 316. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,000] [Indėlis autoriniais lankais: 0,000] [T2]
 9. **Ruseckaitė, Renata**; Avižienytė, Eleonora. Case report: the variety of symptoms associated with aortic dissection // 12th European Emergency Medicine Congress – EuSEM 2018 : 8-12 September, Glasgow, Scotland, United Kingdom. Glasgow : European Society for emergency medicine. 2018, p. [1]. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,500] [Indėlis autoriniais lankais: 0,036] [T2]
 10. Kalasūnaitė, Dona; Timofejavaitė, Reda; **Ruseckaitė, Renata** (vadov.). Priėmimo skyriuje dirbančių gydytojų ir rezidentų radiologinių vaizdų interpretavimo analizė // Studentų mokslinės veiklos LXX konferencija :

Vilnius, 2018 m. gegužės 18-25 d. : pranešimų tezės / Vilniaus universitetas. Medicinos fakultetas. Vilnius : Vilniaus universiteto leidykla, 2018. eISBN 9786094599361. p. 322-323. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,000] [Indėlis autoriniais lankais: 0,000] [T2]

11. **Ruseckaitė, Renata**; Trumpickaitė, Miglė. Hypokalemia presenting in a patient with Crush syndrome // EUSEM 2017: 11th European congress on emergency medicine, September 23-27, Athens. Athens : UEMS. 2017, abstr. no 11257, p. 50. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,500] [Indėlis autoriniais lankais: 0,036] [T2]
12. **Ruseckaitė, Renata**; Kolevinskaitė, Smiltė. qSOFA, SIRS and Early Warning Scores for predicting sepsis outcomes in Emergency Room // EUSEM 2017: 11th European congress on emergency medicine, September 23- 27, Athens. Athens : UEMS. 2017, p. [1]. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,500] [Indėlis autoriniais lankais: 0,036]

10. PADĖKA

Esu dėkinga visiems, kurie prisidėjo prie šio darbo. Visų pirma pacientams, be kurių šis darbas būtų neįmanomas. Priėmimo – skubios pagalbos skyriaus visai komandai už sunkų, bet prasmingą darbą. Kolegoms ir skubiosios medicinos rezidentams už geranorišką pagalbą ir nuoširdų palaikymą. Visiems mokslinio darbo tyrėjams, už didelį darbą ir kantrybę.

Esu labai dėkinga disertacijos vadovui prof. Pranui Šerpyčiui už idėjas, palaikymą, patarimus doktorantūros eigoje. Labai ačiū už paskatinius sunkesniais etapais bei visada geranorišką ir šiltą bendravimą.

Esu dėkinga prof. Aleksandrui Laucevičiui už vertingus patarimus mokslinėje srityje ir pagalbą ruošiant disertaciją.

Dėkoju matematikui Eugenijui Jasiūnui už didelį indėlį atliekant statistinę analizę.

Už pagalbą atliekant ir organizuojant tyrimą noriu padėkoti ambulatorinės kardiologijos konsultacijų skyriui ir jo vedėjai doc. Jūratei Barysienei, radiologui Dr. Mindaugui Matačiūnui ir registratorei Marytei Dubinskienei.

Mano nuoširdi padėka šios disertacijos recenzentėms: prof. Sigitai Glauckaitei, doc. Jolitai Badarienei ir doc. Ievai Jovaišienei už pastabas ir patarimus tobulinant šį darbą. Esu dėkinga prof. Jelenai Čelutkienei už visus patarimus mokslinėje srityje, kurie taip pat praturtino ir šią disertaciją.

Didžiausia padėka mano šeimai ir draugams, kurie buvo šalia, drąsino nenuleisti rankų ir padėjo sunkiais momentais bei džiaugėsi drauge pasiekimais. Dėkoju Beatričei už idėjas, optimizmą bei nenuilstančią motyvaciją tobulėti. Dėkoju savo broliui Artūrai už draugystę ir palaikymą. Savo vyrui Vytautui už visą pagalbą, palaikymą ir meilę. Begalo dėkinga savo mamai Nijolei už man suteiktą stiprios ir empatiškos moters pavyzdį, už palaikymą ir padrąšinimą. Be galo dėkinga visiems už meilę ir kantrybę šiuo laikotarpiu!

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
Tiražas **XX** egz.