

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ УСКОРЕННЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ У БОЛЬНЫХ С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

О.В. Батурина¹, С.Р. Гиляревский^{2*}

¹ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
107045, Москва, Большая Сухаревская пл., 3, корп. 7

² Российская медицинская академия последипломного образования
123995, Москва, Баррикадная, 2/1

Рассматриваются современные ускоренные диагностические протоколы у больных с предполагаемым острым коронарным синдромом. Приводится доказательная база, которая может служить основанием для выбора приемлемого ускоренного диагностического протокола для безопасного исключения острого инфаркта миокарда в ранние сроки после обращения за медицинской помощью. Обсуждаются преимущества и недостатки определенных протоколов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, ускоренный диагностический протокол.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(1):322-327

Efficacy and safety of accelerated diagnostic protocol use in patients with suspected acute coronary syndrome

O.V. Baturina¹, S.R. Gilyarevsky^{2*}

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. Bolshaya Sukharevskaya pl. 3-7, Moscow, 7107045 Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barricadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

The use of modern accelerated diagnostic protocols in patients with suspected acute coronary syndrome is discussed. Evidence base that can give occasion to selection of acceptable accelerated diagnostic protocol for safe exclusion of acute myocardial infarction early after seeking medical attention is presented. Advantages and disadvantages of certain protocols are discussed.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, accelerated diagnostic protocol.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(1):322-327

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sgilyarevsky@rambler.ru

Введение

Обследование больных с предполагаемым острым коронарным синдромом (ОКС) и определение безопасной тактики наблюдения за ними представляют для врача одну из трудных и ответственных задач, поскольку ошибки в диагностике ОКС могут привести к смерти больного или развитию других неблагоприятных исходов [1].

Определение концентрации тропонина в крови стало стандартным подходом к установлению диагноза острого инфаркта миокарда (ОИМ) в ранние сроки после его развития; кроме того, этот тест позволяет получить важную информацию о прогнозе [2-4]. Однако в соответствии с международными рекомендациями по диагностике ОКС считается обоснованным выполнение нескольких измерений концентрации кардиоспецифичного тропонина (не высокочувствительного) в период между 6-м и 12-м ч после развития клинических проявлений заболевания или обращения в отделения неотложной помощи (ОНП) [5-9]. Следова-

тельно, для безопасного обследования больного обычно требуется достаточно продолжительный период, несмотря на то, что менее чем у 25% больных, обратившихся по поводу болей в грудной клетке, устанавливают диагноз ОКС [10-12].

Установление диагноза ОИМ в ранние сроки после его развития представляется важным. Это подтверждают результаты ретроспективного обсервационного исследования, включавшего 3624 больных, последовательно госпитализированных с диагнозом ОКС, из которых у 1855 больных был первый инфаркт миокарда (ИМ) с отрицательным тестом на тропонин в крови в момент госпитализации [13]. У больных с ИМ с отрицательным тестом на тропонин в крови применялась менее активная тактика лечения, при этом вероятность развития повторного ИМ в течение 6 мес наблюдения у них оказалась в 2 раза выше. По данным этого исследования, первый ИМ с отрицательным тестом на тропонин в крови встречается достаточно часто (почти у 50% больных, госпитализированных по поводу ОИМ без подъема сегмента ST).

В то же время результаты оценки эффективности диагностической тактики с использованием прикроватного, или экспресс-теста, определения уровня тропонина в крови или чувствительных и высокочувствительных тестов на тропонин свидетельствовали о возможности выделения группы больных с болями в грудной клетке и

Сведения об авторах:

Батурина Оксана Владимировна – врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии для лечения больных острым инфарктом НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Гиляревский Сергей Руджерович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО

низким риском развития неблагоприятных исходов. Такие больные могут быть в ранние сроки выписаны из стационара, что определяется высокой чувствительностью и высокой прогностической ценностью отрицательного результата теста [14-19].

Обоснованность применения ускоренного диагностического протокола (УДП) у больных с предполагаемым ОКС изучалась в ходе выполнения нескольких исследований, как обсервационных, так и рандомизированных, а также – как с использованием тестов на тропонин, так и других биомаркеров повреждения миокарда. Остановимся подробнее на результатах наиболее важных из таких исследований.

Результаты крупного обсервационного исследования по оценке обоснованности применения ускоренного диагностического протокола с использованием теста на тропонин

В ходе выполнения обсервационного исследования ADAPT (2-Hour Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients With Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker) [14] применялся 2-часовой ускоренный диагностический протокол (УДП), в котором сочетались выполнение тестов на тропонин в момент обращения больного и спустя 2 ч, а также регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) и риска развития неблагоприятного исхода с помощью модифицированной шкалы TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). В ходе выполнения исследования ADAPT использование УДП позволило отнести 20% участников в группу лиц с низким риском развития неблагоприятных исходов, частота которых в ранние сроки наблюдения составляла 0,3%. Следовательно, такие лица с низким риском развития неблагоприятных исходов могли быть выписаны в ранние сроки после обращения для продолжения наблюдения и обследования в амбулаторных условиях или госпитализированы для обследования и лечения в условиях стационара, что могло в целом уменьшить продолжительность периода пребывания в стационаре.

В исследование включали больных в возрасте 18 лет или старше, у которых в течение не менее 5 мин отмечались симптомы, которые могли стать основанием для предположения ОКС, в связи с чем лечащий врач предлагал выполнение серии тестов на тропонин. Безопасность использования такого протокола определения концентрации тропонина I в крови оценивали по частоте развития осложнений заболевания сердца в течение 30 дней наблюдения. Критериями исключения из исследования были: наличие острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, а также другой определенной причины болей в грудной клетке. Низкий риск развития неблагоприятных исходов констатировали при

риске развития таких исходов по шкале TIMI [20], который соответствовал 0 баллов в отсутствие на исходной ЭКГ изменений ишемического характера, а также при уровне тропонина I в крови, измеренного в момент госпитализации и спустя 2 ч, ниже нормы.

В ходе выполнения исследования ADAPT были получены следующие результаты. Из 1975 больных, включенных в исследование, тяжелые осложнения заболевания сердца развились у 302 (15,3%). В соответствии с критериями 2-часового протокола определения концентрации тропонина I к категории низкого риска были отнесены 392 (20%) больных и лишь у одного (0,25%) больного, отнесенного к такой категории развилось тяжелое осложнение заболевания сердца. Таким образом, чувствительность 2-часового протокола определения концентрации тропонина I в крови достигала 99,7% [95% доверительный интервал (ДИ) 98,1-99,9%], прогностическая значимость отрицательного результата – 99,7% (95% ДИ 98,6-100%), специфичность – 23,4% (95% ДИ 21,4-25,4%), а прогностическая значимость положительного результата – 19% (95% ДИ 17,2-21%).

Результаты исследования ADAPT, включавшего достаточно большое число больных, позволяли предположить об эффективности 2-часового протокола оценки концентрации тропонина I в крови для выявления подгруппы больных с низким риском развития тяжелых осложнений заболевания сердца и решения вопроса о более ранней выписке больных из ОНП. Применение такого подхода, по мнению авторов исследования, могло бы уменьшить период, необходимый для наблюдения за больными, обратившихся по поводу болей в грудной клетке.

Результаты крупного рандомизированного исследования по оценке обоснованности применения ускоренного диагностического протокола с использованием теста на тропонин

Позднее результаты исследования ADAPT были подтверждены в ходе выполнения одноцентрового рандомизированного клинического исследования по оценке эффективности использования в условиях реальной клинической практики УДП, ранее разработанного для обсервационного исследования ADAPT, по сравнению со стандартной тактикой обследования лиц, обратившихся по поводу болей в грудной клетке [21]. Исследование выполнялось в Новой Зеландии. Продолжительность наблюдения за его участниками достигала 30 дней.

В исследование включали больных в возрасте 18 лет и старше, у которых имелись клинические проявления, сходные с таковыми при ОКС, в случае,

если лечащий врач считал обоснованным продолжение наблюдения в ОНП и/или госпитализацию, а также выполнение теста на тропонин для исключения возможного ОИМ. При решении вопроса о включении больных в исследование использовали определение возможных клинических проявлений заболевания сердца Американской ассоциации кардиологов [22] (т.е., внезапное развитие боли в грудной клетке, эпигастрии, шее, нижней челюсти или руках, а также дискомфорт или ощущение давления такой локализации в отсутствие явных причин, не связанных с заболеванием сердца). Больных включали в исследование независимо от окончательной оценки по шкале TIMI и предположения о высокой вероятности ОКС. Критерии исключения: ОИМ с подъемом сегмента ST; явная причина развития симптомов, не связанных с ОКС (например, пневмония); невозможность подписать информированное согласие; мнение персонала о неприемлемости включения больного (например, в случае применения паллиативного лечения); развитие болей в грудной клетке в течение более 12 ч до обращения; сохраняющиеся боли в грудной клетке; перевод больного из другого стационара; беременность; участие в другом исследовании; невозможность контактировать с сотрудниками исследовательского центра после выписки.

В группе вмешательства и группе контроля в течение 6 ч после обращения были успешно выписаны 19,3 и 11% участников (различие между группами по этому показателю было статистически значимым и достигало 8,3% (95% ДИ 1,8-14%; ОШ=1,92 при 95% ДИ 1,18-3,13). Причем для успешной выписки 1 больного требовалось применить указанных УДП всего у 13 больных). При использовании стандартной диагностической тактики для выписки такой же доли больных, которые были выписаны в течение 6 ч в группе вмешательства, потребовалось бы 20 ч. В группе вмешательства 35 (13%) больных, которые были расценены как имеющие низкий риск развития осложнений, были госпитализированы для дальнейшего обследования в связи с предполагаемым ОКС, но ни в одном случае диагноз ОКС не был подтвержден.

Не было отмечено статистически значимых различий между группами по частоте развития тяжелых осложнений заболевания сердца. Ни в одной из групп не отмечалось развития неблагоприятных исходов в период между выпиской и выполнением нагрузочной пробы, которая у 99% больных в обеих группах была проведена в течение 72 ч после обращения.

На основании полученных результатов авторы делают вывод о том, что применение УДП в группе вмешательства позволило почти в 2 раза увеличить число больных, обратившихся по поводу развития болей в грудной клетке, выписанных в ранние сроки. Исследователи

считают, что врачи могут выписывать ранее, чем через 6 ч для продолжения амбулаторного наблюдения примерно 1 из 5 больных, обратившихся по поводу болей в грудной клетке. Такая диагностическая тактика может быть применена в других лечебных учреждениях, поскольку при ее использовании не требуются дополнительные затраты.

«Блоковый» подход к использованию биомаркеров повреждения миокарда для ранней диагностики инфаркта миокарда

В ходе выполнения нескольких исследований оценивали эффективность и безопасность использования «блокового» подхода к лабораторной диагностике ОИМ в ранние сроки после его развития, т.е. такого подхода, при котором применяют одновременно несколько биомаркеров повреждения миокарда.

Исследование RATPAC (Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac Markers) [18] включавшего 2243 больных, обратившихся в 6 госпиталей Великобритании с предполагаемым диагнозом ОИМ, оценивали эффективность «блокового» использования биомаркеров повреждения миокарда в качестве метода экспресс-диагностики для решения вопроса о ранней выписке больного из ОНП, а также проверяли гипотезу о том, что использование таких тестов и изменение тактики лечения на основании их результатов приведет к изменению частоты госпитализаций и развития неблагоприятных клинических исходов. Качественный тест для экспресс-диагностики включал реактивы для определения повышенного уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК), миоглобина и тропонина I, который применяли в момент обращения за медицинской помощью и через 90 мин после первого анализа. В группе стандартной тактики лечения тест для экспресс-диагностики ОИМ не использовался. Результаты вмешательства оценивали по основному показателю возможности безопасной выписки из ОНП через 4 ч после обращения в отсутствие тяжелых нежелательных явлений в течение 3 мес. Применение теста для экспресс-диагностики ОИМ сопровождалось увеличением частоты ранней выписки, которая в группе вмешательства и группе контроля отмечалась в 32% и 13% случаев, соответственно [отношение шансов (ОШ) 3,81; 95% ДИ 3,01-4,82; $p < 0,001$], а также уменьшением медианы продолжительности пребывания в стационаре (у госпитализированных больных), которая составляла 8,8 и 14,2 ч ($p < 0,001$). В то же время применение теста для экспресс-диагностики ОИМ по сравнению со стандартной тактикой лечения без использования такого теста не приводило к изменению средней продолжительности пребывания в ОНП или частоты развития тяжелых неблагоприятных исходов (такие исходы раз-

вивались у 3 и 2% больных, соответственно (ОШ=1,31; 95% ДИ 0,78-2,20; $p=0,313$). Таким образом, в ходе выполнения исследования RATERAS применение «блокового» теста для экспресс-диагностики ОИМ увеличивало частоту ранней выписки больных из ОНП и уменьшало медиану продолжительности пребывания в стационаре (у госпитализированных больных), но не влияло на частоту использования коечного фонда стационара в целом [18].

В ходе выполнения исследования ASPECT (A 2-h Diagnostic Protocol to Assess Patients with Chest Pain Symptoms in the Asia-Pacific region) [15] тесты на несколько биомаркеров выполняли в момент обращения больных за медицинской помощью и через 2 ч после него, а также регистрировали электрокардиограмму и оценивали риск развития неблагоприятных исходов с использованием шкалы TIMI. Результаты этого исследования свидетельствовали о том, что 9,8% больных с предполагаемым диагнозом ОКС могут быть рано выписаны из ОНП; при этом чувствительность прогнозирования развития тяжелых осложнений заболевания сердца в течение 30 дней достигала 99,3%.

В ходе выполнения нескольких исследований выявлено преимущество сочетанного использования нескольких биомаркеров повреждения миокарда с использованием методов экспресс-диагностики по сравнению с изолированной оценкой концентрации тропонина, но к недостаткам таких исследований относили использование недостаточно чувствительных реактивов для определения тропонина.

В нескольких клинических исследованиях оценивали дополнительную диагностическую ценность определения концентрации кардиоспецифичного белка, связывающего жирные кислоты (кБСЖК), с одновременным определением концентрации других биомаркеров повреждения миокарда [23, 24].

В небольшое проспективное обсервационное исследование было включено 97 больных, госпитализированных по поводу болей в грудной клетке [23]. В момент госпитализации больным брали кровь для определения концентрации кБСЖК и тропонина Т в крови. Точка деления для уровня кБСЖК в крови, при котором диагностировали ОИМ, достигала 7,3 нг/мл. Тест на кБСЖК в течение первых 4 ч после развития клинических проявлений заболевания имел статистически значимо более высокую чувствительность по сравнению с тестом на тропонин Т (чувствительность тестов в такие сроки после развития симптомов достигала 86 и 42%; $p<0,05$). При сочетанной оценке результатов теста на кБСЖК и теста на тропонин Т чувствительность теста для диагностики ОИМ в целом возрастала до 97%. Следует однако отметить, что специфичность теста на кБСЖК была низкой, составляя 65% (95% ДИ 58-71). Результаты анализа площади под характеристической

кривой свидетельствовали о низкой диагностической эффективности теста на кБСЖК при его изолированном применении для диагностики ОИМ без подъема сегмента ST. Результаты анализа классификационного дерева свидетельствовали о том, что уменьшение числа случаев ложноотрицательных результатов теста на биомаркеры повреждения миокарда при использовании кБСЖК с 11% до 3% достигалось за счет увеличения частоты ложноположительной диагностики ОИМ до 5%. Таким образом, на основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что измерение концентрации кБСЖК в дополнение к определению уровня тропонина Т в крови в течение первых 4 ч после развития клинических проявлений заболевания улучшает чувствительность лабораторной диагностики ОИМ и повышает прогностическую ценность отрицательного результата теста, но сопровождается снижением точности теста, в особенности у больных с ОИМ без подъема сегмента ST.

Такие неоднозначные результаты исследования, свидетельствующие о высокой чувствительности теста на кБСЖК, но его низкой специфичности, по нашему мнению, могли быть обусловлены относительно высокой точкой деления (7,3 нг/мл) для уровня кБСЖК в крови, при котором диагностировали ОИМ. Следует отметить, что в отечественном исследовании ИСПОЛИН использовался тест на кБСЖК, где точка деления уровня кБСЖК в крови, при котором тест считался положительным, достигала 15 нг/мл. В связи с этим следует отметить, что в целом трудность сравнения результатов разных исследований, где применялся тест на кБСЖК, во многом обусловлена использованием разных точек деления для концентрации кБСЖК в крови, при котором тест считается положительным.

В ходе выполнения достаточно крупного обсервационного исследования [24], включавшего 1128 больных, госпитализированных в ОНП по поводу развившихся болей в грудной клетке, оценивали диагностическую точность «блокового» подхода к диагностике ОИМ в ранние сроки после его развития с использованием теста на кБСЖК, тропонин I, МВ-КФК и миоглобин. По сравнению с другими биомаркерами повреждения миокарда, использование кБСЖК имело наибольшую чувствительность через 0-3 и 3-6 ч после развития болей в грудной клетке, которая достигала 64,3% и 85,3%, соответственно. Сочетанное использование теста на тропонин I и теста на кБСЖК повышало чувствительность «блокового» теста в целом до 71,4% и 88,2% через 0-3 и 3-6 ч, соответственно. Результаты анализа характеристических кривых свидетельствовали о наибольшей диагностической способности теста на кБСЖК с площадью под кривой через 0-3 и 3-6 ч – 0,841 и 0,894, соответственно. Специфичность для сочетанного применения теста на кБСЖК и теста

на тропонин I также оказалась высокой в такие ранние периоды после развития болей в грудной клетке. По сравнению с другими биомаркерами тест на кБСЖК имел наибольшую прогностическую ценность отрицательного результата теста: через 0-3 и 3-6 ч она достигала 93% и 97%, соответственно. И в данном случае сочетанное использование теста на кБСЖК и теста на тропонин I увеличивало прогностическую ценность отрицательного результата теста через 0-3, 3-6 и 6-12 ч до 94%, 98% и 99%, соответственно. Таким образом, результаты этого исследования свидетельствовали о том, что «блоковый» подход с сочетанным определением уровня кБСЖК и стандартных биомаркеров представляет собой надежный метод для диагностики ОИМ в ранние сроки после развития клинических проявлений, а также надежный метод для исключения ОИМ в период между 3 и 6 ч после развития болей в грудной клетке.

Полученные нами данные подтверждают более высокую эффективность «блокового» подхода к ранней диагностике ИМ с использованием теста на кБСЖК, тропонин I и МВ-КФК по сравнению с изолированным применением таких тестов. Так, при использовании «блокового подхода» к использованию биомаркеров повреждения миокарда с одновременным применением тестов на тропонин Т, МВ-КФК и кБСЖК в течение первых 3 и 6 ч после развития клинических проявлений ОИМ целом чувствительность теста достигала 87,5% и 93,8%, соответственно, а специфичность – 100% в обоих случаях [25].

Недавно были опубликованы результаты систематического анализа, включавшего 15 исследований, и данные о 8740 больных (у 16% был диагностирован ОИМ) по оценке эффективности сочетанного применения кардиоспецифичного тропонина и копептина для

исключения ОИМ в ранние сроки после развития его клинических проявлений [26]. Результаты этого анализа свидетельствовали о том, что добавление копептина к тесту на тропонин увеличивало чувствительность теста в целом с 0,87 до 0,96 ($p=0,003$), но обуславливало снижение его специфичности с 0,84 до 0,56 ($p<0,001$). Следует отметить, что при использовании высокочувствительного реактива для определения концентрации тропонина в крови в сочетании с копептином чувствительность возрастала до 0,98 (95% ДИ 0,96-1,00), а специфичность снижалась до 0,50 (95% ДИ 0,42-0,58). Для внедрения такого диагностического протокола в клиническую практику, по мнению авторов, необходимо выполнение дополнительных исследований по оценке эффективности и безопасности его использования с целью исключения ОИМ в ранние сроки после его развития.

Заключение

Таким образом, среди УДП для диагностики ИМ в ранние сроки после его развития наиболее изученным в настоящее время следует считать 2-часовой УДП, в котором сочетались выполнение тестов на тропонин в момент обращения больного и спустя 2 ч, а также регистрация ЭКГ и риска развития неблагоприятного исхода с помощью модифицированной шкалы TIMI. Для внедрения в клиническую практику других тестов на биомаркеры повреждения миокарда, включая тест на кБСЖК, с целью ранней диагностики ОИМ или его исключения необходимы дополнительные исследования.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Pope J.H., Aufderheide T.P., Ruthazer R., et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342:1163-70.
2. Jernberg T., Lindahl B. A combination of troponin T and 12-lead electrocardiography: a valuable tool for early prediction of long-term mortality in patients with chest pain without ST-segment elevation. *Am Heart J* 2002;144:804-10.
3. Keller T., Zeller T., Peetz D., et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868-77.
4. Polanczyk C.A., Lee T.H., Cook E.F., et al. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:8-14.
5. Cooper A., Calvert N., Skinner J., et al. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. NICE clinical guidelines. Published March 2010. <http://publications.nice.org.uk/chest-pain-of-recent-onset-cg95>. Accessed March 15, 2011.
6. Amsterdam E.A., Kirk J.D., Blumke D.A., 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;122:1756-76.
7. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D., et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634-53.
8. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:e148-e304.
9. Thygesen K., Mair J., Katus H., et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;31:2197-204.
10. Pollack C.V. Jr, Sites F.D., Shofer F.S., et al. Application of the TIMI risk score for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome to an unselected emergency department chest pain population. *Acad Emerg Med* 2006;13:13-8.
11. Diercks D.B., Peacock W.F. 4th, Hollander J.E., et al. Diagnostic accuracy of a point-of-care troponin I assay for acute myocardial infarction within 3 hours after presentation in early presenters to the emergency department with chest pain. *Am Heart J* 2012;163:74-80e4.
12. Hollander J.E. The continuing search to identify the very-low-risk chest pain patient. *Acad Emerg Med* 1999;6:979-81.
13. Corteville D.C., Armstrong D.F., Montgomery D.G., et al. Treatment and outcomes of first troponin-negative non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;107:24-9.
14. 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;59:2091-8.
15. Than M., Cullen L., Reid C.M., 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;377:1077-84.
16. McCord J., Nowak R.M., McCullough P.A., et al. Ninety-minute exclusion of acute myocardial infarction by use of quantitative point-of-care testing of myoglobin and troponin I. *Circulation* 2001;104:1483-88.
17. Body R., Carley S., McDowell G., et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1332-9.
18. Goodacre S.W., Bradburn M., Cross E., et al; RATPAC Research Team. The Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac Markers (RATPAC) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. *Heart* 2011;97:190-6.
19. Aldous S.J., Richards M., Cullen L., et al. A 2-hour Thrombolysis in Myocardial Infarction score outperforms other risk stratification tools in patients presenting with possible acute coronary syndromes: comparison of chest pain risk stratification tools. *Am Heart J* 2012;164:516-23.
20. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J., et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.
21. Than M., Aldous S., Lord S.J., et al. A 2-hour diagnostic protocol for possible cardiac chest pain in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:51-8.
22. Luepker R.V., Apple F.S., Christenson R.H., et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2003;108:2543-9.
23. Haltern G., Peiniger S., Bufe A., et al. Comparison of Usefulness of Heart-Type Fatty Acid Binding Protein Versus Cardiac Troponin T for Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2010;105:1-9.
24. McMahon C.G., Lamont J.V., Curtin E., et al. Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2012;30:267-74.
25. Baturina O.V., Gilyarevsky S.R., Kuzmina I.M., et al. Efficacy of combined use of tests for biomarkers for the diagnosis of myocardial infarction in the early period after the development of its clinical manifestations: the role of cardiac protein, fatty acid binding. *Ration Pharmacother Cardiol* 2012; 8 (3) :405-14. Russian (Батурина О.В., Гиляревский С.Р., Кузьмина И.М., и др. Эффективность сочетанного применения тестов на биомаркеры для диагностики инфаркта миокарда в ранние сроки после развития его клинических проявлений: роль кардиоспецифического белка, связывающего жирные кислоты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2012;8(3):405-14).
26. Raskovalova T., Twerenbold R., O'Collinson P., et al. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2014;3:18-27.

Поступила: 14.04.2014

Принята в печать: 14.04.2014