

---

**ASSOCIATION OF TNF- $\alpha$  AND TROPONIN IN THE OCCURRENCE OF MAJOR  
ADVERSE CARDIAC EVENTS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY  
SYNDROME**

**Marijan Jovev**

Faculty of Medical Sciences, University Goce Delchev Shtip, N. Macedonia  
Department of Cardiology, Clinical Hospital Shtip, N. Macedonia, mjovev@yahoo.com

**Ivica Smokovski**

Faculty of Medical Sciences, University Goce Delchev Shtip, N. Macedonia  
University Clinic of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Skopje, N. Macedonia,  
ivica.smokovski@ugd.edu.mk

**Aleksandar Serafimov**

Faculty of Medical Sciences, University Goce Delchev Shtip, N. Macedonia  
Department of Cardiology, Clinical Hospital Shtip, N. Macedonia, aleksandar.serafimov@ugd.edu.mk

**Elena Simeonovska Joveva**

Faculty of Medical Sciences, University Goce Delchev Shtip, N. Macedonia  
Department of Neurology, Clinical Hospital Shtip, N. Macedonia, elena.joveva@ugd.edu.mk

**Abstract:** Acute coronary syndrome represents a set of three clinical entities: unstable angina, myocardial infarction with and without ST segment elevation. Differentiation between these three entities is done using serum levels of cardiac biomarkers, changes in the electrocardiogram, and the clinical picture. Chest pain is a major symptom. Acute coronary syndrome is responsible for number of deaths in the world and often represents recurrent condition with large impact on individual and collective health. Men are more commonly affected, while women predominate in certain age groups. The vast majority of cases of acute coronary syndrome are due to rupture of an atherosclerotic plaque. Troponin is the gold standard in the diagnosis of acute coronary syndrome, but its role in determining the risk of future events, specifically adverse cardiac events, is increasingly being explored. Tumor necrosis factor alpha is a cytokine that has different effects on different cell types. Its influence on the occurrence of atherosclerosis has recently been proven, as well as the future occurrence of adverse cardiac events after an episode of acute coronary syndrome. Major adverse cardiac events are a common occurrence in patients with acute coronary syndrome, and the use of biochemical variables in determining the risk of their occurrence is of great importance for their prevention.

**Keywords:** acute coronary syndrome, cardiac biomarkers, tumor necrosis factor, prognosis, adverse cardiac events

**ПОВРЗАНОСТ НА TNF- $\alpha$  И ТРОПОНИН ВО ПОЈАВА НА ГЛАВНИ НЕСАКАНИ  
СРЦЕВИ НАСТАНИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО АКУТЕН КОРОНАРЕН СИНДРОМ**

**Маријан Јовев**

Факултет за медицински науки, Универзитет Гоце Делчев Штип, С. Македонија  
Оддел за кардиологија, Клиничка Болница Штип, С. Македонија, mjovev@yahoo.com

**Ивица Смоковски**

Факултет за медицински науки, Универзитет Гоце Делчев Штип, С. Македонија  
Универзитетска Клиника за Ендокринологија, дијабетес и метаболитни нарушувања, Скопје, С.  
Македонија, ivica.smokovski@ugd.edu.mk

**Александар Серафимов**

Факултет за медицински науки, Универзитет Гоце Делчев Штип, С. Македонија  
Оддел за кардиологија, Клиничка Болница Штип, С. Македонија, aleksandar.serafimov@ugd.edu.mk

**Елена Симеоновска Јовева**

Факултет за медицински науки, Универзитет Гоце Делчев Штип, С. Македонија  
Оддел за неврологија, Клиничка Болница Штип, С. Македонија, elena.joveva@ugd.edu.mk

**Резиме:** Акутниот коронарен синдром претставува склоп од три клинички ентитети: нестабилна ангина, миокарден инфаркт со и без СТ сегмент елевација. Диференцирањето помеѓу овие три ентитети се врши со

помош на ниво во серум на срцеви биомаркери, промени во електрокардиограмот и клиничката слика. Главен симптом е градната болка. Акутниот коронарен синдром е виновен за голем број на смртни случаи на светско ниво и често претставува рекурентно заболување со огромен удар врз индивидуалното и колективното здравје. Мажите се почесто зафатени, додека жените доминираат во одредени возрастни групи. Огромен број од случаите на акутен коронарен синдром се должат на руптура на атеросклеротична плака. Тропонинот претставува златен стандард во дијагнозата на акутниот коронарен синдром, но се почеста е неговата улога во одредување на ризикот од појава на идни настани, конкретно несакани срцеви настани. Тумор некротизирачкиот фактор алфа претставува цитокин, кој има различно влијание кај различни видови на клетки. Неодамна е докажано неговото влијание во појава на атеросклерозата, како и идната појава на несакани срцеви настани по епизода на акутен коронарен синдром. Главните несакани срцеви настани се неретка појава кај пациентите со акутен коронарен синдром и користењето на биохемиските варијабли во одредување на ризикот за појава на истите е од големо значење за превенција на истите.

**Клучни зборови:** акутен коронарен синдром, срцеви биомаркери, тумор некротизирачки фактор, прогноза, несакани срцеви настани

## 1. ВОВЕД

Акутен коронарен синдром претставува клинички синдром, кој е сочинет од три клинички ентитети, меѓусебно поврзани: нестабилна ангина, миокарден инфаркт без СТ сегмент елевација и миокарден инфаркт со СТ сегмент елевација на електрокардиограм [1]. Дистинкцијата помеѓу составните делови на акутниот коронарен синдром се прави со серумското ниво на срцевите биомаркери (главно срцев тропонин), морфолошките промени на електрокардиограмот и клиничката слика, во кој главен симптом е градната болка, која пак од своја страна може да биде типична и атипична [2]. Американската срцева асоцијација соопштува дека во Соединетите американски држави околу 750000 умираат на годишно ниво поради коронарна артериска болест или акутен коронарен синдром, со голема честота на рекурентност кај преживеаните од околу 40-50%. Мажите се почесто зафатени од акутен коронарен синдром во споредба со жените, но кај жени инциденцата од акутен коронарен синдром е почеста за околу 20% во возрастната група под 50 години и над 80 години [3]. 6 – месечните стапки за смртност за пациенти со акутни коронарни настани според Глобалниот регистар за акутно коронарни настани (GRACE) биле 13% за пациенти со миокарден инфаркт без СТ сегмент елевација и 8% за оние со нестабилна ангина. Пациентите со миокарден инфаркт со СТ сегмент елевација имале поголем процент на морталитет во споредба со останатите [4].

Руптура на атеросклеротична плака е критичен механизам за коронарна тромбоза, што е одговорна за до 75% од сите случаи на акутен коронарен синдром. Класичните кардиоваскуларни фактори на ризик вклучуваат артериска хипертензија, пушење, дијабетес, хиперлипидемија и обезност, како и неklasични фактори на ризик, како што се инфламација, инфекција и наследна податливост – сите овие допринесуваат за формирање на податливи атеросклеротични плаки [5].

Срцевите биомаркери, во прв ред срцевиот тропонин претставува златен стандард во дијагнозата на акутниот коронарен синдром. Понатаму, серумската вредност на тропонинот има и прогностичка улога во развојот на несакани срцеви настани кај пациенти со преживеан акутен миокарден инфаркт [6].

Тумор некротизирачки фактор алфа (ТНФ- $\alpha$ ) претставува цитокин, кој има различни ефекти врз различни типови на клетки. Истиот е идентификуван како главен регулатор на инфламаторни одговори и има улога во патогенезата на некои инфламаторни и автоимуни заболувања [7]. Повеќе истражувања освен што го посочуваат ТНФ- $\alpha$  како индикатор за инфламација и ендотелна дисфункција, туку и како прогностичен фактор за тежина на заболувања и клинички исходи. Треба да се спомни дека нарушената функција на ендотелот е првиот чекор за развој на атеросклерозата, поради тоа високи вредности на ТНФ- $\alpha$  се силно асоцирани со појава на атеросклероза [8,9]. Во друго истражување, авторите заклучиле дека серумските нивоа на ТНФ- $\alpha$  се значајно повисоки кај пациенти со акутен коронарен синдром во споредба со контролната група, сугерирајќи на потенцијална улога како биомаркери за оваа состојба. Највисоките нивоа на ТНФ- $\alpha$  биле асоцирани со миокарден инфаркт, отколку со нестабилна ангина, што оди во прилог дека ТНФ- $\alpha$  е повеќе индикативен за тежината на миокардното оштетување [10].

Несакани срцеви настани се клинички настани, кои се случуваат по епизода на акутен коронарен синдром и се компликација на истиот. Во несакани срцеви настани за целите на нашето истражување се вклучени: смрт од кардиоваскуларно потекло, повторна епизода на акутен коронарен синдром по преживување на првичната, цереброваскуларен инцидент и новопојавена срцева слабост.

## 2. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Нашата студија е дизајнирана како лонгитудинална, проспективна опсервациска кохортна студија во која беа вклучени 100 пациенти, хоспитализирани поради акутен коронарен синдром на РЕ КАрдиологија при ЈЗУ Клиничка болница Штип во периодот од март 2023 до септември 2024 година.

Инклузиони критериуми: пациенти со акутен коронарен синдром, хоспитализирани во спомнатиот период и согласни да земаат учество во студијата и депонирана потпишана информирана согласност.

Ексклузиони критериуми: пациенти, кои не дале согласност за учество во студијата, пациенти кои имале интрахоспитална смртност, пациенти со претходно дијагностицирани срцева слабост и претходна епизода на акутен коронарен синдром.

Од испитуваната популација беа собрани демографски податоци, фактори на ризик за кардиоваскуларни заболувања, коморбидитети, ЕКГ знаци за миокардна повреда и некроза, срцеви биомаркери, податоци на функција на срце преку трансоракална ехокардиографија, податоци за ангиографска расположеност на болеста преку коронарна ангиографија и евентуална перкутана коронарна интервенција и интрахоспитален исход во раниот период на хоспитализација.

## 3. ПЕРИОД НА СЛЕДЕЊЕ

Вкупниот период на следење во просек беше 12 месеци за секој пациент. Првата контрола по индексниот настан беше направен во период од 1 месец по испис. На контролниот преглед беа направени анамнеза и статус, 12 – канално ЕКГ и трансоракална ехокардиографија. Следните контроли беа направени на 3-от, 6-от, 9-от и 12-от месец од индексниот настан. Главните несакани срцеви настани беа дефинирани како кардиогена смрт, повторен акутен коронарен синдром, цереброваскуларен инцидент и срцева слабост (намалување на ежекционата фракција на левата комора и присутни симптоми според Њујоркската класификација за срцева слабост – NYHA) и покрај оптимална медицинска терапија.

## 4. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

За статистичка анализа беше користен IBM SPSS статистички софтвер, верзија 27. Беа употребени компаративни и дескриптивни статистички методи како Chi – square тест за варијабли со дихотомна дистрибуција, T – test и ANOVA за континуирани варијабли со две или повеќе дефинирани категории, сооднос на ризик со 95% интервал на доверливост, ROC криви за предикативна моќ. Освен овие, беа користени и корелациони, уни- и мултиваријантни линеарни и анализи за логистичка регресија за да се идентификуваат значајно поврзаните варијабли. Значајноста беше детерминирана на ниво од <0.05.

## 5. РЕЗУЛТАТИ

Вкупно 100 пациенти со акутен коронарен синдром (АКС), кои беа подложени на успешна перкутана коронарна интервенција (ПКИ) беа вклучени во студијата. Нивните демографски карактеристики, клинички карактеристики на болеста и ехокардиографски параметри на испитуваната популација се прикажани на следните табели.

*Табела 1. Описни статистики и демографија*

Обележје/characteristic	Вкупно/Total (N/%) 100 (100%)
Пол / Gender	(p<0,0000)
• Жени / female	45 (45%)
• Мажи / male	55 (55%)
Возраст (години) / Age (years)	60.6±10.7
ХТА / HTA	89 (89%)
Дијабетес мелитус (ДМ) / Diabetes mellitus	32 (32%)
Пушење цигари / Smoking	66 (66%)
ХЛП (ХОЛ >5.5 mmol/L)/HLP	71 (71%)
Гојност (ИТМ>30) /Obesity (BMI >30)	23 (23%)
<b>АКС / ACS</b>	100 (100%)
• НА /UA	45 (45%)
• НСТЕМИ / NSTEMI	42 (42%)
• СТЕМИ / STEMI	13 (13%)
<b>Биохемиски обележја / Biochemical characteristics</b>	
hscTn (mean)	7752.0±8330.5

ТНФ-α / TNF-α	14.5±2.2
Стрес гликемија / Stress glycemia	7.91±3.22

Извор: Истражувања на авторите

Легенда/Legend: ХТА / HTA – артериска хипертензија / arterial hypertension; ХЛП/HLP – хиперлипидемија/hyperlipidemia; АКС/ACS – акутен коронарен синдром/acute coronary syndrome; HA/UA – нестабилна ангина/unstable angina; НСТЕМИ/NSTEMI – миокарден инфаркт без СТ сегмент елевација / myocardial infarction without ST segment elevation; СТЕМИ/STEMI – миокарден инфаркт со СТ сегмент елевација / myocardial infarction with ST segment elevation hscTn – тропонин / troponin; ТНФ-α / TNF-α – тумор некротизирачки фактор алфа / tumor necrotizing factor alpha

Табела 2. Компоненти на композитниот исход (MACE)

Настан / Event	Број / Number
Кардиоваскуларна смрт / Cardiovascular death	2
АКС / ACS	5
ЦВИ / CVI	2
СС / HF	8

Извор: Истражувања на авторите

Легенда/Legend: АКС/ACS – акутен коронарен синдром/acute coronary syndrome; ЦВИ / CVI – Цереброваскуларен инцидент/ Cerebrovascular incident; СС / HF – Срцева слабост/Heart failure

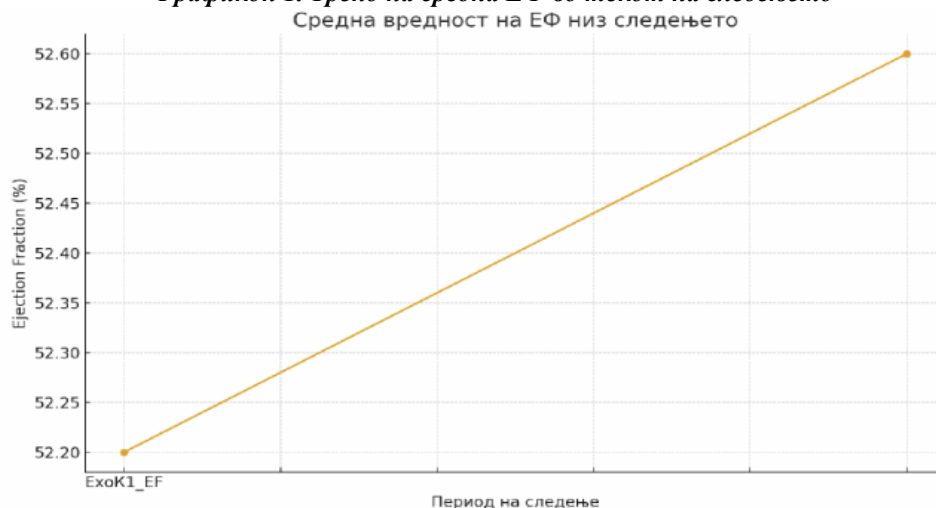
Табела 3. Функционални параметри на Лева комора при индексниот настан добиени при трансторакална ехокардиографија

ЛВЕДд/LVEDd (mm)	51.6±5.0
ЛВЕСд/LVESd (mm)	35.3±5.4
EF (%)	52.2±4.7
• EF<40%	16 (16%)
• Mid-range EF 41-49%	34 (34%)
• EF>50%	50 (50%)
Дијастолна дисфункција / Diastolic dysfunction	35 (35%)

Извор: Истражувања на авторите

Легенда/Legend: ЛВЕДд/LVEDd – левокоморен краен дијастолен дијаметар/left ventricular end diastolic diameter; ЛВЕСд/LVESd - левокоморен краен систолен дијаметар/left ventricular end systolic diameter; ЕФ/EF – ежекциона фракција / ejection fraction

Графикон 1. Тренд на средна ЕФ во текот на следењето



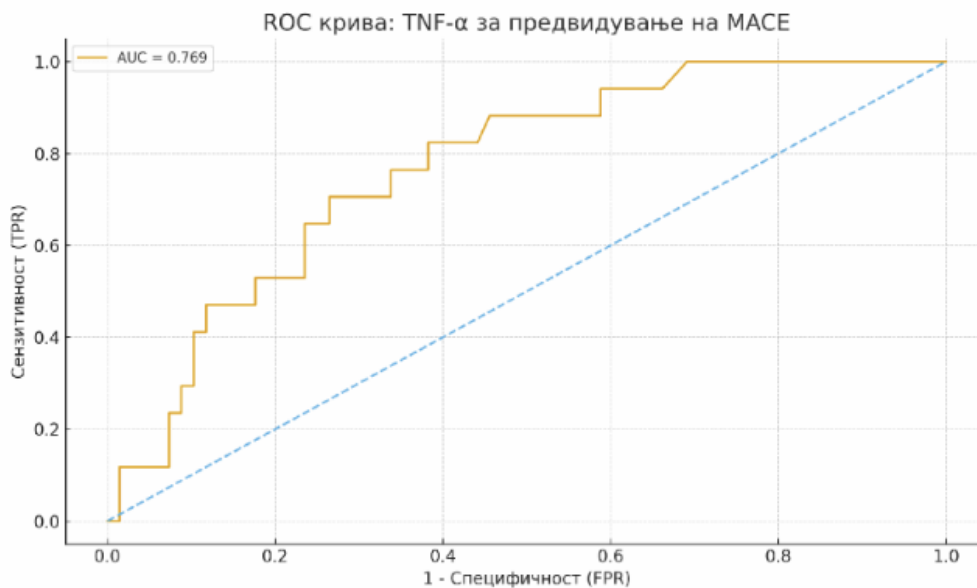
Извор: Истражувања на авторите

**Табела 4. ROC параметри (AUC, оптимален праг, сензитивност, специфичност)**

Биомаркер	AUC	Отсечен праг / Cut-off value	Сензитивност / Sensitivity	Специфичност / Specificity
TNF- $\alpha$	0.769	11.50	0.71	0.73
Hs-Troponin	0.691	2701.50	0.67	0.77

Извор: Истражувања на авторите

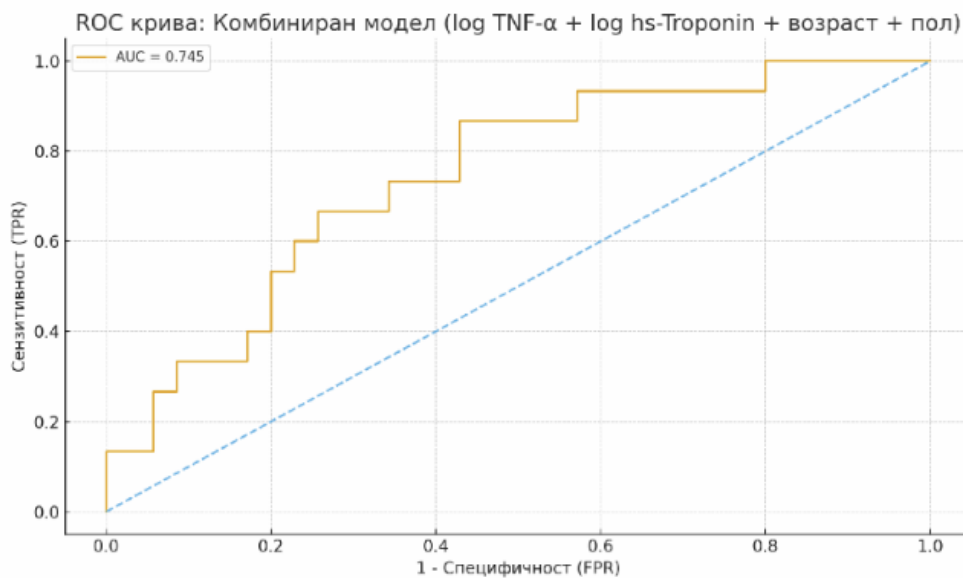
**Графикон 2. ROC крива: TNF- $\alpha$  за предвидување на MACE**



Извор: Истражувања на авторите

AUC на комбинираниот модел: 0.769 (n=50). ROC кривата покажува дека TNF- $\alpha$ , измерен на прием кај пациенти, хоспитализирани поради акутен коронарен синдром има добра дискриминаторна функција и може да се користи како предиктор за појава на главни несакани срцеви настани по епизода на АКС.

**Графикон 3. ROC крива Комбиниран модел (log TNF- $\alpha$  + log hs-Troponin + возраст + пол)**



Извор: Истражувања на авторите

AUC на комбинираниот модел: 0.745 (n=50). ROC кривата на комбинираниот модел покажа дека истиот има добра дискриминација и прогностичка улога за појава на главни несакани срцеви настани по епизода на акутен коронарен синдром.

## 6. ДИСКУСИЈА

Во нашата студија како фактори на ризик за појава на акутен коронарен синдром и последователна појава на главни несакани срцеви настани се издвоија: возраста, артериска хипертензија, хиперлипидемија и дијабетес мелитус. Според некои истражувања, пациентите што имаат еден или повеќе од овие коморбидитети имаат значително повисок ризик од појава на акутен коронарен синдром со потешка клиничка слика и поголема анатомска локализација на атеросклерозата. Воедно кај истите пациенти е зголемен и ризикот од појава на главни несакани срцеви настани – MACE [11,12]. Според карактеристиката на коронарната атеросклеротична болест, во нашето истражување најчест вид на акутен коронарен синдром беше нестабилната ангина, следена од миокардниот инфаркт со СТ сегмент елевација и накрај миокарден инфаркт без СТ сегмент елевација.

Во поглед на појавата на главни несакани срцеви настани – MACE, вкупен број на настани беа 17 настани, кај 17 пациенти, што претставува 17% од испитаната популација. Најголем број на настани беа појава на нова срцева слабост (кај 8 пациенти), потоа повторна појава на акутен коронарен синдром (кај 5 пациенти), цереброваскуларни инциденти (кај 2 пациенти) и смрт од кардиоваскуларно потекло (кај 2 пациенти).

Од нашето истражување во поглед на биохемиските карактеристики на испитуваната популација како предиктори за појава на главни несакани срцеви настани се покажаа тропонинот и тумор некротизиращки фактор алфа, и самостојно и во состав на комбиниран модел. Во споредба со двата биомаркери (тропонин и ТНФ- $\alpha$ ) се покажа дека TNF- $\alpha$  при прием е значајно поврзан со развој на MACE и покажува добра дискриминација (AUC 0,769), надминувајќи го hs-тропонинот (AUC 0,691). Тропонинот е одамна докажан срцев биомаркер, кој се употребува во дијагнозата на акутен коронарен синдром. Во последните години неговата улога како предиктор за појава на несакани срцеви настани по епизода на акутен коронарен синдром станува се поголема и позначајна [13,14]. Тумор некротизиращкиот фактор алфа – TNF- $\alpha$  претставува цитокин, кој има многу функции и влијание врз различни типови на клетки. Во последните години се дознало и за неговата улога во атеросклерозата и појава на коронарна артериска болест, како и за појава на главни несакани срцеви настани кај пациенти по епизода на акутен коронарен синдром [15,16].

## 7. ЗАКЛУЧОК

Тумор некротизиращки фактор алфа и тропонинот се независни прогностикатори за појава на главни несакани срцеви настани, користени самостојно и во склоп на комбиниран модел кај пациенти со акутен коронарен синдром. Прогностичката улога на ТНФ- $\alpha$  е ја надминува таа на тропонинот во предвидување на несаканите срцеви настани. Користењето на ТНФ- $\alpha$  самостојно и/или во комбинација со претходно докажаните срцеви биомаркери, како и клиничките и параклиничките методи за дијагноза на акутен коронарен синдром може да се искористи за оптимизирање на терапијата на пациенти со акутен коронарен синдром, како и да се подобри превенцијата на несаканите срцеви настани по епизода на акутен коронарен синдром.

## ЛИТЕРАТУРА

- Alomari, M., Bratton, H., Musmar, A., Al Momani, L. A., & Young, M. (2019). Ticagrelor-induced Diarrhea in a Patient with Acute Coronary Syndrome Requiring Percutaneous Coronary Artery Intervention. *Cureus, 11*(1), e3874. <https://doi.org/10.7759/cureus.3874>
- Atban, A. K., & Abdullah, J. K. (2023). The Level of Tumor Necrosis Factor–Alpha in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Iraq Medical Journal, 7*(2), 37-39. <https://doi.org/10.22317/imj.v7i2.1236>
- Bellolio, F., Gottlieb, M., Body, R., Than, M. P., & Hess, E. P. (2025). Evaluating patients with chest pain in the emergency department. *BMJ (Clinical research ed.), 388*, r136. <https://doi.org/10.1136/bmj.r136>
- Bhatt, D. L., Lopes, R. D., & Harrington, R. A. (2022). Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA, 327*(7), 662–675. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0358>
- Damluji, A. A., Forman, D. E., Wang, T. Y., Chikwe, J., Kunadian, V., Rich, M. W., Young, B. A., Page, R. L., 2nd, DeVon, H. A., Alexander, K. P., & American Heart Association Cardiovascular Disease in Older Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health (2023). Management of Acute Coronary Syndrome in the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation, 147*(3), e32–e62. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001112>

- Jang, D. I., Lee, A. H., Shin, H. Y., Song, H. R., Park, J. H., Kang, T. B., Lee, S. R., & Yang, S. H. (2021). The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Autoimmune Disease and Current TNF- $\alpha$  Inhibitors in Therapeutics. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2719. <https://doi.org/10.3390/ijms22052719>
- Jia, Z., Babu, P. V., Si, H., Nallasamy, P., Zhu, H., Zhen, W., Misra, H. P., Li, Y., & Liu, D. (2013). Genistein inhibits TNF- $\alpha$ -induced endothelial inflammation through the protein kinase pathway A and improves vascular inflammation in C57BL/6 mice. *International journal of cardiology*, 168(3), 2637–2645. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.035>
- McFalls, E. O., Larsen, G., Johnson, G. R., Apple, F. S., Goldman, S., Arai, A., Nallamothu, B. K., Jesse, R., Holmstrom, S. T., & Sinnott, P. L. (2011). Outcomes of hospitalized patients with non-acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin level. *The American journal of medicine*, 124(7), 630–635. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.02.024>
- Nohria, R., & Viera, A. J. (2024). Acute Coronary Syndrome: Diagnosis and Initial Management. *American family physician*, 109(1), 34–42.
- Rolski, F., & Blyszczuk, P. (2020). Complexity of TNF- $\alpha$  Signaling in Heart Disease. *Journal of clinical medicine*, 9(10), 3267. <https://doi.org/10.3390/jcm9103267>
- Serafimov, A. (2022). Прогностичка улога на срцевите биомаркери кај пациентите со миокардне инфаркт. Докторска дисертација, Универзитет Гоце Делчев Штип. UGD repository <https://eprints.ugd.edu.mk/id/eprint/30493>
- Theofilis, P., Oikonomou, E., Chasikidis, C., Tsioufis, K., & Tousoulis, D. (2023). Pathophysiology of Acute Coronary Syndromes-Diagnostic and Treatment Considerations. *Life (Basel, Switzerland)*, 13(7), 1543. <https://doi.org/10.3390/life13071543>
- Valgimigli, M., Ceconi, C., Malagutti, P., Merli, E., Soukhomovskaia, O., Francolini, G., Cicchitelli, G., Olivares, A., Parrinello, G., Percoco, G., Guardigli, G., Mele, D., Pirani, R., & Ferrari, R. (2005). Tumor necrosis factor-alpha receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) study. *Circulation*, 111(7), 863–870. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000155614.35441.69>
- Wei, X., Che, W., Wang, Q., & Yu, L. (2023). Evaluation of adiponectin and TNF- $\alpha$  expression in diabetic patients and its relationship with cardiovascular diseases. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 69(5), 75–79. <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.5.13>
- Wenzl, F. A., Kofoed, K. F., Simonsson, M., Ambler, G., van der Sangen, N. M. R., Lampa, E., Bruno, F., de Belder, M. A., Hlasensky, J., Mueller-Hennessen, M., Smolle, M. A., Wang, P., Henriques, J. P. S., Kikkert, W. J., Kelbæk, H., Bouček, L., Raposeiras-Roubín, S., Abu-Assi, E., Azzahhafi, J., Velders, M. A., ... Lüscher, T. F. (2025). Extension of the GRACE score for non-ST-elevation acute coronary syndrome: a development and validation study in ten countries. *The Lancet. Digital health*, 100907. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.landig.2025.100907>
- Zègre-Hemsey, J. K., Asafu-Adjei, J., Fernandez, A., & Brice, J. (2019). Characteristics of Prehospital Electrocardiogram Use in North Carolina Using a Novel Linkage of Emergency Medical Services and Emergency Department Data. *Prehospital emergency care*, 23(6), 772–779. <https://doi.org/10.1080/10903127.2019.1597230>