Η Τροπονίνη Υψηλής Ευαισθησίας στα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα

Γερασίμου Μαρίνα

Μαντζούκης Σταύρος

Γερασίμου Μαρίνα [1,3], Μαντζούκης Σταύρος [2,3]

1. Ειδικευόμενη Ιατρικής Βιοπαθολογίας, Μικροβιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα
2. Ειδικός Καρδιολόγος, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα
3. Φοιτητής στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών: Διαχείριση γήρανσης και χρόνιων νοσημάτων, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο – Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Υπεύθυνος επικοινωνίας:
Μαντζούκης Σταύρος,
Συνταγματάρχη Συμπούγια 8, Ιωάννινα, Τ.Κ. 45445
Τηλ.: 6987701513,
e-mail: stavrosmantzoukis@gmail.com

Περίληψη

Το θωρακικό άλγος αποτελεί μια από τις πιο συχνές αιτίες επίσκεψης στα τμήματα επειγόντων περιστατικών των νοσοκομείων. Ανάμεσα στις διάφορες αιτίες θωρακικού άλγους κυρίαρχη θέση καταλαμβάνουν τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Η χρήση των βιοδεικτών ήταν ανέκαθεν απαραίτητη για τη διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρομών (σε συνδυασμό φυσικά με άλλα ευρήματα). Με την εξέλιξη της επιστήμης αναπτύχθηκαν διάφοροι βιοδείκτες, ανάμεσα στους οποίους τα τελευταία χρόνια έχει κυριαρχήσει η τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας. Η τροπονίνη αυτή λόγω της υψηλής ευαισθησίας μπορεί να ανιχνεύσει ευκολότερα μικρής έκτασης μυοκαρδιακή νέκρωση και σε συντομότερο χρονικό διάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων του ασθενή σε σχέση με παλαιότερους βιοδείκτες. Ωστόσο, λόγω της χαμηλής ειδικότητας της προκύπτουν προβλήματα σε ασθενείς που έχουν χρόνια αυξημένες τιμές τροπονίνης (ιδίως ηλικιωμένοι με συννοσηρότητες). Συμπερασματικά, η τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας έφερε επανάσταση στην διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (κυρίως στην διαφοροδιάγνωση μεταξύ ασταθούς στηθάγχης και NSTEMI) αλλά είναι απαραίτητη περισσότερη έρευνα και διερεύνηση για την καθιέρωση νέων παραμέτρων για την τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας στην κλινική πράξη.

Λέξεις ευρετηρίου: έμφραγμα μυοκαρδίου, υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη, οξέα στεφανιαία σύνδρομα

© 2018

High-sensitivity Troponin in Acute Coronary Syndromes

Gerasimou Marina [1,3], **Mantzoukis Stavros** [2,3]
1. Medical Resident in Medical Biopathology, Microbiological Department, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta
2. Cardiologist, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta
3. Graduate Student in Management of ageing and chronic diseases, Department of Social Science, Hellenic Open University – University of Thessaly

Summary

Chest pain is one of the most frequent reasons for visiting emergency departments in hospitals. Among the various causes of chest pain, acute coronary syndromes predominate. The use of biomarkers was always indispensable for the diagnosis of acute coronary syndromes. Several biomarkers have been developed with the development of science, among which high sensitivity troponin has dominated over the last few years. This troponin due to its high sensitivity can more easily detect small-scale myocardial necrosis and in a shorter time from the onset of patient symptoms compared to older biomarkers. However, due to its low specificity, problems arise in patients with chronic elevated troponin levels (especially elderly with co-morbidities). In conclusion, high sensitivity troponin has revolutionized the diagnosis of acute coronary syndromes (mainly in the differential diagnosis between unstable angina and NSTEMI), but more research and investigation is needed to establish new parameters for high sensitivity troponin in clinical practice.

Key words: myocardial infraction, high sensitivity troponin, acute coronary syndromes

Corresponding author: Mantzoukis Stavros, 8 Syntagmatarxi sympougia street, GR-454 45 Ioannina, Greece
e-mail: stavrosmantzoukis@gmail.com

Εισαγωγή

Το θωρακικό άλγος αποτελεί μια από τις πιο συχνές αιτίες επίσκεψης στα τμήματα επειγόντων περιστατικών των νοσοκομείων. Όπως φαίνεται και στον **πίνακα 1**[(1)] υπάρχουν διάφορα αίτια θωρακικού άλγους ανάμεσα στα οποία κυρίαρχη θέση καταλαμβάνουν τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Τα τελευταία απαιτούν άμεση διάγνωση και αντιμετώπιση καθώς θέτουν πολύ συχνά την ζωή του ασθενούς σε κίνδυνο. [(2,3)]

2. Διάγνωση και ταξινόμηση των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων (ΟΣΣ)

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για το φάσμα των κλινικών διαταραχών που προκαλούνται από την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου και περιλαμβάνει:

i. Έμφραγμα με ανάσπαση του ST (STEMI). Συνήθως οφείλεται σε πλήρη απόφραξη στεφανιαίων αγγείων.

ii. Έμφραγμα χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI). Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί να παρατηρηθούν: παροδική ανάσπαση του ST, παροδική ή εμμένουσα κατάσπαση του ST, αναστροφή ή ψευδοφυσιολογικοποίηση των κυμάτων Τ ή ακόμα και φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα.

iii. Ασταθής στηθάγχη (ισχαιμία μυοκαρδίου χωρίς απώλεια μυοκαρδιακών κυττάρων). [(4)]

Η χρήση βιοδεικτών ήταν ανέκαθεν απαραίτητη

Πίνακας 1. Αίτια Θωρακικού άλγους πέραν των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων					
Καρδιακά	**Αναπνευστικά**	**Αγγειακά**	**Γαστρ/γικά**	**Ορθοπεδικά**	**Άλλα**
Μυοπερικαρδίτιδα	Πνευμονική εμβολή	Διαχωρισμός αορτής	Οισοφαγίτιδα, παλινδρόμηση ή σπασμός	Μυοσκελετικές διαταραχές	Αγχώδης διαταραχή
Καρδιομυοπάθειες	Πνευμοθώρακας (ιδίως υπό τάση)	Συμπτωματικό ανεύρυσμα αορτής	Πεπτικό έλκος, Γαστριτίδα	Τραύμα θώρακα	Έρπης ζωστήρ
Ταχυαρρυθμίες	Βρογχίτιδα, Πνευμονία	Εμβολικό επεισόδιο	Παγκρεατίτιδα	Μυική θλάση ή τραυματισμός	Αναιμία
Υπερτασική κρίση	Πλευρίτιδα		Χολοκυστίτιδα	Παθήσεις ΑΜΣΣ	
Στένωση αορτής					
Καρδιομυοπάθεια					
Tako-Tsubo					
Στεφανιαίος Σπασμός					
Καρδιακό τραύμα/θλάση					

για τη διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρομών, αλλά δεν αρκούν από μόνοι τους καθώς απαιτείται τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:

• συμπτώματα ισχαιμίας μυοκαρδίου

• νέα ανάσπαση του ST ή νεοεμφανισθείς αποκλεισμός αριστερού σκέλους του δεματίου του His (LBBB)

• ανάπτυξη παθολογικών κυμάτων Q

• νεοεμφανισθείσα διαταραχή κινητικότητας καρδιακών τοιχωμάτων ή απεικονιστικά απώλεια βιώσιμου μυοκαρδίου ή

• παρουσία θρόμβου στα στεφανιαία αγγεία.[4,5]

Η διάγνωση του STEMI είναι ευκολότερη λόγω των ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων (ανάσπαση ST), σε αντίθεση με το NSTEMI, του οποίου η διάγνωση εξαρτάται από την παρουσία ειδικών βιοδεικτών στο αίμα. Η διαφορά του NSTEMI με την ασταθή στηθάγχη είναι ακριβώς η παρουσία των βιοδεικτών που στην πρώτη περίπτωση οφείλονται στην νέκρωση μυοκαρδιακών κυττάρων λόγω ισχαιμίας.[3,6,7]

Υπάρχουν 5 μορφές εμφράγματος:

Τύπος 1: θρόμβωση σε στεφανιαία αρτηρία λόγω ρήξης αθηρωματικής πλάκας

Τύπος 2: νέκρωση μυοκαρδιακών κυττάρων λόγω ισχαιμίας χωρίς θρόμβωση (προκαλείται λόγω διαταραχής στην ισορροπία ανάμεσα στην προσφορά οξυγόνου και τις ανάγκες του οργανισμού σε οξυγόνο)

Τύπος 3: έμφραγμα που καταλήγει σε θάνατο χωρίς να έχουν ληφθεί ή αυξηθεί οι βιοδείκτες.

Τύπος 4a: έμφραγμα σχετιζόμενο με διαδερμική αγγειοπλαστική

Τύπος 4b: έμφραγμα σχετιζόμενο με θρόμβωση stent

Τύπος 5: έμφραγμα σχετιζόμενο με αορτοστεφανιαία παράκαμψη[5,8]

Επομένως, η χρήση βιοδεικτών είναι απαραίτητη για την άμεση διάγνωση και αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, ώστε να προληφθεί περαιτέρω βλάβη του μυοκαρδίου.[9-14]

3. Ο ρόλος των βιοδεικτών

3.1 Ιστορική αναδρομή της εξέλιξης των βιοδεικτών

Οι πρώτοι βιοδείκτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση(AST), η γαλακτική δευδρογονάση(LDH) και η κρεατινική κινάση(CK). Κανένας από αυτούς δεν είναι ειδικός για το μυοκάρδιο. Η CK είναι πιο ειδική για τη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς που πάσχουν από ηπατική νόσο και μυοσκελετικές νόσους.[15] Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν η μυοσφαιρίνη και η CK-MB καθώς η τιμή τους αυξάνει στον ορό του αίματος μετά από έμφραγμα[16,17]

Καθώς οι παραπάνω βιοδείκτες δεν εμφανίζουν υψηλή ειδικότητα για το μυοκάρδιο, στα τέλη της δεκαετίας του ’90 χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά η τροπονίνη[18] που απελευθερώνεται από τα κατεστραμμένα μυοκαρδιακά κύτταρα λόγω ισχαιμίας.[19] Οι ισομορφές T και I είναι ιδιαίτερα εξειδι-

κευμένες στον καρδιακό ιστό και είναι βιοδείκτες καρδιακής βλάβης αλλά όχι απαραίτητα εμφράγματος ή άλλης ειδικής καρδιακής νόσου.[20] Η τροπονίνη εμφανίζεται στον ορό 4-10 ώρες από την έναρξη του εμφράγματος, εμφανίζει μέγιστη τιμή 12-24 ώρες μετά και παραμένει ανιχνεύσιμη στον ορό για 4-10 ημέρες.[21] Στην πράξη ένας ασθενής που προσέρχεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με πόνο στο στήθος πρέπει να δώσει αμέσως δείγμα αίματος για τροπονίνη και να γίνει επαναληπτική εξέταση μετά από 6-12ώρες.[21,22]

3.2 Ο ρόλος της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης

Πλέον τα περισσότερα νοσοκομεία έχουν αντικαταστήσει την τροπονίνη με την τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας(hs-cTn).[3] Η hs-cTn μπορεί να ανιχνεύσει ισομορφές Ι ή Τ. Η ανώτερη τιμή αναφοράς είναι το 99ο εκατοστημόριο ,δηλαδή θεωρείται αυξημένη αν υπερβεί το δεξιό άκρο της καμπύλης κατανομής των τιμών στον πληθυσμό όπου είναι το 1% του πληθυσμού που έχει τις υψηλότερες τιμές στο αίμα (δηλαδή πάνω από την 99η θέση από τους υπόλοιπους).[23]

Το πλεονέκτημα της hs-cTn είναι η ευαισθησία και η ακρίβεια σε προγενέστερο χρονικό σημείο σε σχέση με την απλή τροπονίνη.[24] Η αρνητική προγνωστική αξία της hs-cTn για να αποκλειστεί η διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου αγγίζει το 95% και εάν η εξέταση επαναληφθεί 3 ώρες μετά, φτάνει το 100%.[25] Όσο χαμηλότερη είναι η τιμή της hs-cTn τόσο υψηλότερη είναι η αρνητική προγνωστική αξία και όσο υψηλότερη είναι η τιμή της hs-cTn τόσο υψηλότερη είναι η θετική προγνωστική αξία για έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αυτό σημαίνει πως ο ασθενής μπορεί να φύγει με ασφάλεια από το τμήμα επειγόντων περιστατικών 3 ώρες μετά την έναρξη του συμπτώματος.[26] Τιμές ακριβώς πάνω από 99ο εκατοστημόριο δημιουργούν προβληματισμό καθώς η hs-cTn δεν είναι ειδικός δείκτης του εμφράγματος του μυοκαρδίου αλλά υποδεικνύει βλάβη του και επομένως μπορεί να ανιχνευθεί σε ασθενείς με διάφορες καρδιαγγειακές διαταραχές.[22] Συνεπώς η χρήση της hs-cTn στους ηλικιωμένους χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή καθώς η πλειοψηφία τους αντιμετωπίζει πολλαπλά προβλήματα υγείας, όπως για παράδειγμα χρόνια νεφρική νόσο. Στη συγκεκριμένη περίπτωση μια αυξημένη τιμή τροπονίνης δεν θα πρέπει να αποδίδεται αλόγιστα στη νεφρική ανεπάρκεια. Στο σημείο αυτό έχει σημασία να αξιολογηθεί η οξεία αύξηση της τροπονίνης, καθώς υπάρχουν πολλά νοσήματα που μπορεί να οδηγήσουν σε χρόνια αύξηση της (πίνακας 2).[22,26]

Πίνακας 2. Άλλα αίτια αύξησης της τροπονίνης εκτός από το έμφραγμα του μυοκαρδίου

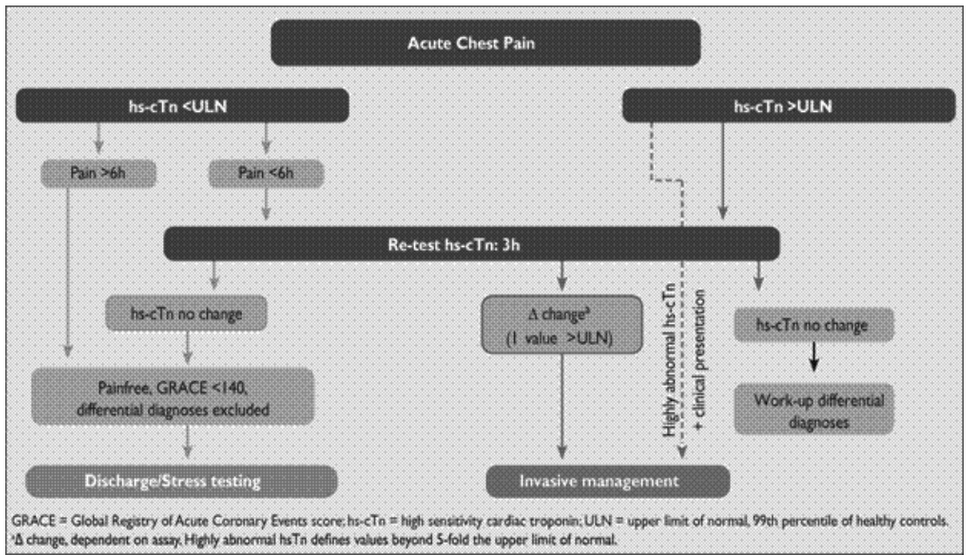
Ταχυαρρυθμίες
Καρδιακή ανεπάρκεια
Υπερτασική κρίση
Κρίσιμη κατάσταση υγείας (όπως καταπληξία, σήψη, εγκαύματα)
Μυοκαρδίτιδα
Καρδιομυοπάθεια Tako-Tsubo
Δομική καρδιακή νόσος (όπως στένωση αορτής)
Διαχωρισμός Αορτής
Πνευμονική Εμβολή, Πνευμονική Υπέρταση
Νεφρική δυσλειτουργία
Στεφανιαίος σπασμός
Οξύ νευρολογικό επεισόδιο (εγκεφαλικό επεισόδιο ή υπαραχνοειδής αιμορραγία)
Καρδιακή θλάση ή επεμβατικές πράξεις (όπως CABG, PCI, ablation, τοποθέτηση βηματοδότη, καρδιομετατροπή, ενδομυοκαρδική βιοψία)
Υποθυρεοειδισμός, Υπερθυρεοειδισμός
Διηθητική Νόσος (όπως αμυλοείδωση, αιμοχρωμάτωση, σαρκοείδωση, σκληρόδερμα)
Τοξικότητα φαρμάκων ή δηλητηρίων στο μυοκάρδιο (όπως δοξορουβικίνη, 5-φθοριοουρακιλη, δηλητήριο φιδιών)
Έντονη μυική προσπάθεια
Ραβδομυόλυση

3.2.1 Πρωτόκολλα διάγνωσης Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων με βάση την τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας

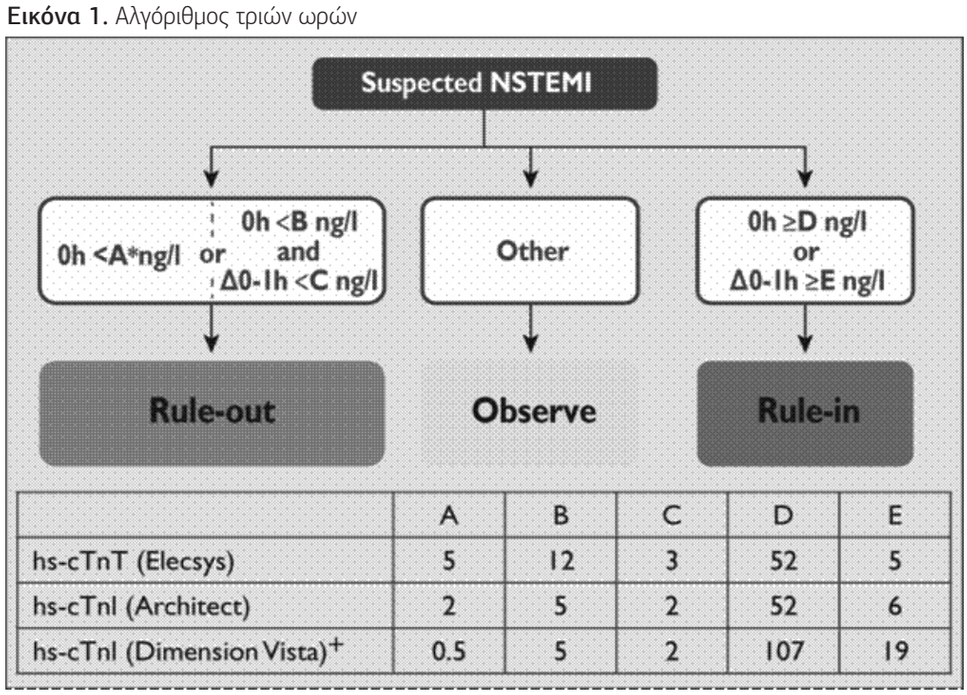
Η hs-cTn παίζει σημαντικότατο ρολό στη διάγνωση του NSTEMI καθώς είναι πολύ πιθανό να μην υπάρχουν ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα. Η χρήση της hs-cTn στην θέση της απλής τροπονίνης οδήγησε σε αύξηση των διαγνώσεων NSTEMI και σε μείωση των διαγνώσεων ασταθούς στηθάγχης.[1,27]

Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες υποδεικνύον ένα πρωτοκόλλο rule-out 3 ωρών (Εικόνα 1) [26]. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με αρχικά αρνητική τιμή ή τιμή στο ανώτερο όριο, μια σχετική αλλαγή της τιμής κατά 50% ή μια απόλυτη αύξηση των 7 ng / L στις 3 ώρες μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση εμφράγματος. Σε ασθενείς με αυξημένη τιμή κατά την προσέλευση τους, μια σχετική μεταβολή της τιμής κατά 20% στις 3 ώρες μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση του εμφράγματος[5,6,14]

Επιπλέον, η Ευρωπαική Καρδιολογική Εταιρεία προτείνει και έναν αλγόριθμο 1 ώρας σε περίπτωση που υπάρχει υποψία NSTEMI (Εικόνα 2).[26] Ο



Εικόνα 1. Αλγόριθμος τριών ωρών



	A	B	C	D	E
hs-cTnT (Elecsys)	5	12	3	52	5
hs-cTnI (Architect)	2	5	2	52	6
hs-cTnI (Dimension Vista)+	0.5	5	2	107	19

Εικόνα 2. Αλγόριθμος μίας ώρας σε υποψία NSTEMI

αλγόριθμος αυτός χωρίζει τους ασθενείς σε 3 ομάδες, μια ομάδα που μπορεί να φύγει από το νοσοκομείο (60%), μια ομάδα παρακολούθησης (23%) και μια ομάδα που πρέπει να γίνει εισαγωγή (17%). Επανάληψη της hs-cTn σε 3 ώρες μπορεί να χρειαστεί όταν υπάρχει ισχυρή υποψία για NSTEMI χωρίς να έχουν προηγηθεί σημαντικές μεταβολές στην τιμή της Hs-cTn. Οι αλγόριθμοι θα πρέπει να συνδυάζονται με λεπτομερή κλινική εξέταση και ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών.[1,22] Οι υψηλές τιμές της τροπονίνης είναι ένας αρνητικός προγνωστικός παράγοντας ανεξάρτητα αιτιολογίας.

3.2.2 Θετικά και αρνητικά σημεία από την χρήση της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας

Η χρήση hs-cTn αποτρέπει τα λάθη, τις άσκοπες εκτιμήσεις και τις επιπλοκές, βοηθά στην έγκαιρη έναρξη θεραπείας, διευκολύνει την γρήγορη και με ασφάλεια απομάκρυνση του ασθενούς από το τμήμα επειγόντων περιστατικών και ελαχιστοποιεί το άγχος του ασθενούς[28-30]

Από την άλλη πλευρά, η υψηλή ευαισθησία σε συνδυασμό με τη χαμηλή ειδικότητα (περίπου 35%) [31] για το έμφραγμα του μυοκαρδίου όταν χρησιμοποιείται το 99ο εκατοστημόριο[11] μπορεί να αυξήσει τον αριθμό των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο. Έτσι λοιπόν, το 42% των ασθενών που εισάγονται σε καρδιολογικές κλινικές με διάγνωση NTEMI, εισάγονται με λανθασμένη διάγνωση καθώς δεν έχουν έμφραγμα αλλά συνήθως πάσχουν από άλλα νοσήματα που συνοδεύονται από αυξημένες τιμές τροπονινής υψηλής ευαισθησίας. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς στα πλαίσια της αρχικά λανθασμένης διάγνωσης υποβάλλονται σε στεφανιογραφικό έλεγχο που φυσικά ως επεμβατκή εξέταση μπορεί να συνοδεύεται από επιπλοκές όπως αγγειακές επιπλοκές, επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας λόγω σκιαγραφικού και αλλεργικές αντιδρασεις στην χορήγηση σκιαγραφικού. Στην ομάδα των ασθενών με σταθερά (έστω και ήπια) αυξημένα επίπεδα τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας ανήκουν και ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο και αυτό αποτελεί άλλο ένα πρόβλημα στην ορθη διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.[32-34] Η hs-cTn δεν είναι ειδική για την ισχαιμία του μυοκαρδίου, αλλά ανιχνεύει μυοκαρδιακή βλάβη. Έτσι, και άλλες καταστάσεις εκτός από το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σχετίζονται με αύξηση της τροπονίνης. Επιπλέον ενώ η hs cTn μπορεί να διαχωρίσει με μεγάλη ακρίβεια την οξεία από τη χρόνια βλάβη του μυοκαρδίου, παραμένει αβέβαιο αν βοηθά στη διάκριση μεταξύ εμφράγματος του μυοκαρδίου τύπου 1 και τύπου 2.[19,35]

4. Συμπεράσματα

Η υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη έχει φέρει επανάσταση στη διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η συμβολή της είναι ιδιαίτερα σημαντική στους ασθενείς εκείνους που το ΗΚΓ είτε είναι φυσιολογικό είτε έχει κατάσπαση του ST διαστήματος όπου και βοηθά στην διαφοροδιάγνωση ανάμεσα σε NSTEMI, ασταθή στηθάγχη και άλλα μη καρδιακά αίτια θωρακικού άλγους και καθορίζει έτσι την περαιτέρω θεραπευτική στρατηγική. Ωστόσο γίνεται πλέον επιτακτική η ανάγκη ανάπτυξης νέων μεθόδων και πρωτοκόλλων που θα βοηθούν στην διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων σε ασθενείς με χρόνια αυξημένες τιμές τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας. Επίσης, έχει βρεθεί ότι όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο μεγαλώνει το ποσοστό των ατόμων με ανιχνεύσιμες τιμές τροπονίνης. Για τον λόγο αυτό ίσως θα πρέπει να αυξηθούν τα φυσιολογικά όρια των τιμών της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης έτσι ώστε να αποφεύγεται η υπερδιάγνωση των NSTEMI. Συμπερασματικά είναι απαραίτητη περισσότερη έρευνα και διερεύνηση για την καθιέρωση νέων παραμέτρων για την τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας στην κλινική πράξη.

Βιβλιογραφία

1. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2016; 37(3):267–315
2. Niska R, Bhuiya F, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 emergency department summar. Natl Health Stat Report. 2010; (26):1–31
3. Fox WR, Diercks DB. Troponin assay use in the emergency department for management of patients with potential acute coronary syndrome: current use and future directions. Clin Exp Emerg Med 2016; 3(1):1-8
4. Ashmore D. Chest pain and high-sensitivity troponin: What is the evidence? SAGE Open Medicine 2015; 3: 2050312115577729
5. Thygesen K, Alpert JS , Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction European Heart Journal 2012; 33:2551–2567
6. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2007; 116:2634–53.
7. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2011; 32:2999–3054.
8. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Cardiac troponins and mortality in type 1 and 2 myocardial infraction. Clin Chem Lab Med 2017; 55(2): 181–188
9. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36:959–69
10. Casagranda I, Cavazza M, Clerico A, Galvani M, Ottani F,Zaninotto M, et al. Proposal for the use in emergency depart-ments of cardiac troponins measured with the latest generation methods in patients with suspected acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation. Clin Chem Lab Med 2013; 51:1727–37.
11. Lackner KJ. High-sensitivity assays for cardiac troponins. Clin Chem Lab Med 2015; 53:631–3.
12. Jarolim P. High sensitivity cardiac troponin assays in the clinical laboratories. Clin Chem Lab Med 2015; 53:635–52.
13. Ferraro S, Panteghini M. Laboratory medicine as the science that underpins medicine: the “high-sensitivity” troponin paradigm Clin Chem Lab Med 2015; 53: 653–664
14. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. Internal and Emergency Medicine. 2017; 12(2):147-155
15. Panteghini M. Enzyme and muscle diseases. Curr Opin Rheumatol 1995; 7:469–474
16. Gibler WB, Gibler CD, Weinshenker E et al. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. Ann Emerg Med 1987; 16:851–856
17. Dolci A, Panteghini M. The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. Clin Chim Acta 2006; 369:179–187
18. 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
19. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? J Am Coll Cardiol. 2011; 57:2406–8
20. Mueller M, Biener M, Vafaie M et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. Clin Chem 2012; 58(1): 209-18.
21. Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA et al. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. Clin Chem 1996; 42:1770–1776

22. Eggers KM, Lindahl B. Prognostic biomarkers in acute coronary syndromes: risk stratification beyond cardiac troponins. Curr Cardiol Rep 2017; 19:29
23. Galli C, Lippi G. Time to shift from contemporary to high-sensitive cardiac troponin in diagnosis of acute coronary syndromes Ann Transl Med. 2016; 4(13): 257
24. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S et al. Early diagnosisof myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. N Engl J Med 2009; 361:858-867
25. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. Am Heart J 2011; 162:81–88
26. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015; 350:h15
27. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. Acute Chest Pain in the High-Sensitivity Cardiac Troponin Era: A Changing Role for Non-Invasive Imaging?. Arch Intern Med 2012; 172(16):1211-8.
28. Gimenez MR, Twerenbold R, Jaeger C, et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. Am J Med. 2015; 128:861–870
29. Malik MJ, Khan SA, Safdar S, et al. Chest pain as a presenting complaint in patients with acute myocardial infarction (AMI). Pak J Med Sci. 2013; 29:565–568.
30. Mair J. High-sensitivity cardiac troponins in everyday clinical practice. World J Cardiol. 2014; 6:175–182. 12
31. Haider DG, Klemenz T, Fiedler GM, et al. High sensitive cardiac troponin T: Testing the test. 2017; 228:779-783
32. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. N Engl J Med. 2009; 361(26):2538-47
33. Everett BM, Brooks MM, Vlachos H, et al. Troponin and Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:610-620
34. Everett et al. Hs-cTnT Assay in Stable Coronary Artery Disease. JACC 2016; 978-80
35. Sherwood MW, Kristin Newby L. High-sensitivity troponin assays: evidence, indications, and reasonable use. J Am Heart Assoc. 2014; 3(1):e000403