

NOI ASPECTE PRIVIND IMPLEMENTAREA BIOMARKERILOR DE NECROZĂ MIOCARDICĂ ÎN INFARCTUL ACUT DE MIOCARD FĂRĂ ELEVAREA SEGMENTULUI ST

Mihaela IVANOV, doctorand,
Carolina DUMANSCHI, dr. șt. med.,
Victoria IVANOV, dr. hab. șt. med., prof. cercetător.,
Mihail POPOVICI, dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM,
IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

Rezumat

Definiția infarctului miocardic acut (IMA) a suferit multiple schimbări pe parcursul ultimelor decenii datorită avansării tehnologice. Consensul la care s-a ajuns păstrează ca element-cheie biomarkerul cardiac – troponina înalt sensibilă (hs-cTn). Dacă noțiunea de IMA cu elevarea segmentului ST e bine cunoscută și pe larg implementată în clinică, cu referire la diagnosticul de IMA fără elevarea segmentului ST (NSTEMI) există controverse care necesită clarificări. Pentru o înțelegere mai bună e necesară aprofundarea cunoștințelor în fiziopatologia ce stă în spatele NSTEMI și utilizarea acestora pentru tratarea pacienților nu doar simptomatic, ci și prin înlăturarea cauzei.

Prezența unui biomarker ce se apropie de valoarea ideală totuși nu rezolvă toate problemele. Implementarea eficientă în profesarea zilnică e un element la fel de important. Sunt propuse algoritme de utilizare în practica clinică care trec prin schimbări constante spre perfecționare. Astfel, ultimele tendințe sugerează posibilitatea folosirii hs-cTn în algoritmul 0/1h pentru pacienții suspecți cu IMA. Pe lângă posibilitatea diagnostică înaltă și triaj, algoritmul contribuie la eficientizarea managementului pacienților care s-au adresat la secția de internare prin micșorarea timpului respectiv și a costurilor.

Cu toate că există și alți biomarkeri cardiaci care aduc valoare diagnostică suplimentară, hs-cTn la ora actuală rămâne standardul de aur în diagnosticul IMA.

Cuvinte-cheie: infarctul miocardic acut, NSTEMI, troponina înalt sensibilă, algoritm 0/1h

Резюме: Новые аспекты внедрения биомаркеров некроза при остром инфаркте без подъема сегмента ST

Определение острого инфаркта миокарда (ОИМ) благодаря технологическому прогрессу прошло через множество изменений за последние десятилетия, а у достигнутого консенсуса, ключевым элементом является биомаркер сердца - высокочувствительным тропонином (hs-cTn). Если понятие ОИМ с подъемом сегмента ST, хорошо известно и свободно применяется в клинике, существуют противоречия, связанные с диагнозом ОИМ без подъема сегмента ST (ОИМб ST), которые необходимо уточнить. Для лучшего понимания необходимо углубить знания в области патофизиологии, лежащие в основе ОИМб ST, и использовать их для лечения пациентов не только симптоматически, но и путем устранения причины.

Однако обладание биомаркера, который стремится к идеалу, не решает всех проблем. Эффективное внедрение в повседневную практику является не менее важным элементом. Разные алгоритмы для клиники, которые постоянно улучшаются предложены для использования, поэтому последние тенденции предполагают возможность применить hs-cTn в алгоритме 0/1 для пациентов с ОИМ. В дополнение к высокой диагностической возможности и сортировке алгоритм способствует эффективности руководства пациентов, обращающихся в стационар, за счет сокращения соответствующего времени и затрат.

Хотя существуют и другие биомаркеры сердца, которые приносят дополнительную диагностическую ценность, пока hs-cTn остается золотым стандартом в диагностике ОИМ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, высокочувствительный тропонин,

Summary

New aspects in implementation of Cardiac biomarkers in acute myocardial infarction without ST elevation

The definition of acute myocardial infarction (AMI) has undergone multiple changes over the past decades due to technological advancement, but the reached consensus is keeping as a key element, the cardiac biomarker - highly sensitive troponin (hs-cTn). If the notion of AMI with ST elevation (STEMI) is well known and easily implemented in the clinical practice, there are controversies surrounding the diagnosis of AMI without ST-segment elevation (NSTEMI) that need to be clarified. It is necessary to deepen the knowledge in the pathophysiology behind NSTEMI, for a better understanding and use it in the treatment, removing the cause besides the symptoms. Possessing a biomarker that aspires to be ideal, however, does not solve all the problems. Effective implementation in daily practice is an equally important element. Algorithms for use are proposed, and are undergoing constant changes for improvement, so the latest trends suggest the possibility of using hs-cTn in the 0/1 algorithm for patients with AMI. In addition to the high diagnostic possibility and triage, the algorithm contributes to the efficiency of the management of the patients addressed to the admitting department by reducing the respective time and costs. Although there are other cardiac biomarkers, which bring additional diagnostic value, for now, hs-cTn, remains the gold standard in the diagnosis of AMI.

Key-words: acute myocardial infarction, highly sensitive troponin,

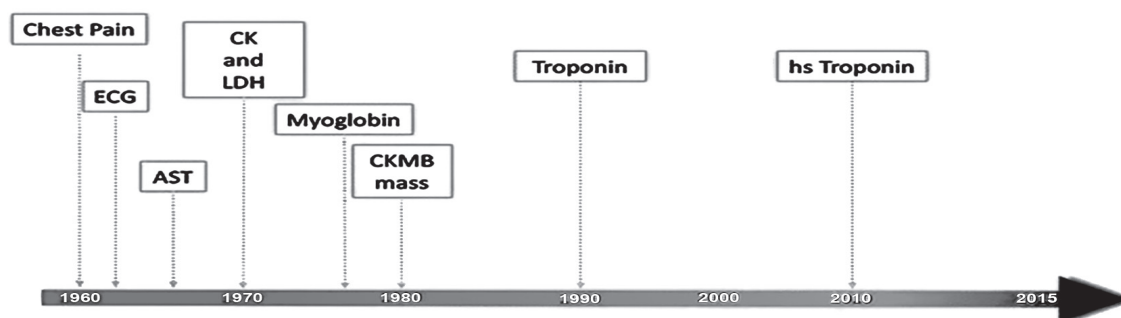


Figura 1. Cronologia dezvoltării biomarkerilor cardiaci [1]

Definiții și cronologie.

Sindromul coronarian acut (SCA) e o cauză majoră de deces în lume. Acest termen cuprinde infarctul miocardic acut (IMA) și angina instabilă. Simptomul de bază de la care pornește suspecția SCA este durerea acută în piept, care este descrisă de pacient ca apăsătoare, arzătoare, constrângătoare, echivalentul acesteia la vârstnic poate fi dispneea. Începând cu anii '50 ai secolului trecut definiția infarctului de miocard a suportat multiple schimbări.

Modificările se datorează în special descoperirilor și dezvoltărilor biomarkerilor cardiaci (fig. 1).

Odată cu evoluția științei, definiția a ajuns (în 2018) la forma ei cea mai cizelată aprobată de toate autoritățile din științele medicale: AHA, ESC, WHF, NHLBI. Ce-a de-a patra definiție universală a IMA stipulează că diagnosticul se va stabili când va fi depistată injuria miocardică acută cu dovezi clinice ale ischemiei miocardice. Astfel, pe lângă detectarea ridicării și/sau coborârii valorilor troponinelor cardiace cu cel puțin o unitate peste a 99-a percentilă a limitei superioare de referință, pentru confirmarea diagnosticului de IMA este necesar cel puțin unul din criteriile specifice (simptome de ischemie miocardică, noi schimbări ischemice pe electrocardiogramă, apariția undei Q patologice, schimbări imagistice caracteristice ischemiei miocardice sau identificarea trombusului intracoronarian în timpul angiografiei sau autopsiei).

Tipurile de IMA – STEMI, NSTEMI

IMA este clasificat în 5 tipuri: tipul 1 caracterizat prin leziune de placă aterosclerotică, tipul 2 specific pentru discordanța între aport și necesitate de oxigen, fără afectarea aterosclerotică coronariană, tipul 3 este stabilit pentru cazurile de deces în urma infarctului de miocard, dar fără evaluarea troponinelor, tipul 4 și 5 este asociat angioplastiei coronariene percutanate și, respectiv, intervențiile chirurgicale de by-pass arterial. În ultimul timp, interes sporit pentru știința a trezit tipul 1 de IMA. În funcție de tipul leziunii intra-

coronariene, care poate fi ruptură sau erozie a plăcii aterosclerotice, va varia și tabloul electrocardiografic, divizând IMA în infarct miocardic cu elevarea segmentului ST (STEMI) și fără elevarea segmentului ST (NSTEMI). Dacă definiția STEMI e bine cunoscută și pe larg implementată de clinicieni în toată lumea, cu referire la definiția NSTEMI mai au loc dezbateri. La un consens s-a ajuns în 2015. Potrivit Societății Europene de Cardiologie, se stipulează că schimbările electrocardiografice în NSTEMI pot include elevări tranzitorii sau subdenivelări ale segmentului ST, inversarea, aplatizarea, pseuodormalizarea undei T sau traseul electrocardiografic poate fi unul normal. Aprecierea tipului concret de infarct miocardic pentru noi este importantă în vederea timpului și tipului de intervenție.

NSTEMI – fiziologie patologică.

Cunoașterea fiziologiei patologice care stă la baza proceselor în SCA, îndeosebi în infarctul NSTEMI, reprezintă un moment-cheie. Opinia tradițională, la acest capitol, stipulează că stenoza progresivă a lumenului coronarei aterosclerotice avansează în așa măsură încât un mic tromb ar fi capabil să închidă lumenul totalmente. De aceea, un tromb ocluziv în adăție la o stenoză progresivă ar opri fluxul sanguin și ar cauza IMA cu elevarea segmentului ST. SCA fără elevarea segmentului ST ar rezulta din cauza obstrucției incomplete sau tranzitorii a fluxului arterial. Această viziune a determinat savanții la căutarea tratamentului prin rezolvarea stenozei fie intervențional, fie prin by-pass aortocoronarian. Noi studii în domeniu au dezvăluit unele noi aspecte patofiziologice. Angiografia prin tomografie computerizată (CT) care permite studierea nu doar a lumenului, ci și a peretelui arterial a relevat caracteristica plăcilor asociate SCA de creștere intramurală și lărgirea excentrică a peretelui ca mecanism compensator, cu scopul de a minimaliza efectul asupra lumenului coronarian. Stenoza luminală are loc relativ târziu în procesul de ateroscleroză, de obicei, se întâmplă atunci când creșterea plăcii în-

trece abilitatea arterei de a se extinde. Se cunoaște că placa aterosclerotică din peretele arterial e compusă dintr-un nucleu cu celule macrofagale spumoase, celule T, fibre de colagen toate împreună acoperit cu o capsulă fibroasă. Studiile au demonstrat că prognoza evoluției plăcii (prin lezare), adică IMA va depinde de grosimea acestei acoperiri fibroase. Capsulele subțiri, mai mici de 55 μm, erau indicatorul morfologic cel mai bun asociat cu rupturile fatale de placă. Se consideră importantă diferențierea noțiunilor „ruptură” și „eroziune” de placă. Leziunile prin „ruptură” de placă care au cauzat decesul prin IMA au fost mai vast cercetate prin studii observaționale prin autopsie, acesta explicând înțelegerea mai bună a STEMI, însă noile dovezi demonstrează că circa 20-25% din decese prin IMA sunt cauzate de eroziunea superficială a plăcilor ateromatoase mai des asociate cu NSTEMI. Concluzii similare sunt formulate în studiul PROSPECT, unde se demonstrează că cca 5% din plăcile cu capsulă fină, definite prin intermediul histologiei virtuale, au provocat evenimente cardiovasculare pe parcursul a 3-4 ani de follow-up. Cauzele de SCA, la momentul actual, se află în tranziție, predominanța trecând de la STEMI spre NSTEMI. Cu toate că acest fapt se datorează în mare parte testărilor hs-cTn, care a reclasificat multe „angine instabile” în infarcte NSTEMI ducând la declinul STEMI, inversarea balanței în favoarea NSTEMI a început mai devreme. Scăderea incidenței STEMI se asociază și cu o reducere a cazurilor fatale. Acest eveniment confirmă teoria schimbării mecanismului patofiziologic și a coincide cu începerea utilizării statinelor. Dacă această coincidență temporală de modificare a cauzei SCA și utilizării statinelor nu poate fi ușor demonstrată, studii experimentale pe animale de laborator au adus dovezile necesare. S-a arătat că în urma administrării tratamentului hipolipemiant are loc fortificarea acoperirii fibrotice a plăcilor, scăderea cantității lipidelor în sânge și micșorarea inflamației. Cercetările morfologice pe plăcile umane au confirmat teoria și au relevat modificarea structurii plăcii în ultimii douăzeci de ani. Plăcile mai recent obținute au fibrozare mai semnificativă și caracteristică noninflamatoare. Cunoștințele și noile dovezi care ne permit înțelegerea mai bună a proceselor patofiziologice ce stau în spatele SCA ne fac să revizuiem tacticile clasice de tratament prin rezolvarea „cauzei” și nu doar a „simptomelor” prin utilizarea posibilă și a preparatelor de reducere a proceselor inflamatorii. [2]

Troponinele cardiace

Cunoașterea exactă a procesului patofiziologic ce stă în spatele infarctului fie STEMI sau NSTEMI ne întindește din nou atenția asupra biomarkerilor, mai cu

seamă asupra troponinelor cardiace (cTn). Troponinele cardiace sunt markerii injuriei cardiomiocitare mai sensibile și mai specifice decât izoenzima MB a creatinfosfokinazei și mioglobina. În contextul clinic de ischemie miocardică (durerea anginoasă, modificări de segment ST și unda T) majorarea și dinamica troponinei este indicativă pentru IMA. [3]

Complexul cTn prezintă una dintre componentele filamentului subțire și joacă un rol semnificativ în reglarea contracției musculare. Acest complex este compus din trei izoforme, și anume cTn-C, care leagă Ca^{2+} , cTn-I, care inhibă activitatea ATP-azei actomiozinei și cTn-T, care interacționează cu actomiozina. cTn mediază interacțiunea dintre actină și miozină și reglează astfel contracția cardiomiocitelor [3]. cTn-I și cTn-T sunt cele două izoforme exprimate doar în mușchiul cardiac (cTn-C este exprimat și în mușchiul scheletului) utilizate pentru diagnosticarea necrozei cardiomiocitelor [4-6].

Totuși mai sensibilă și mai specifică decât troponinele I și T pentru diagnosticarea IMA, se consideră troponina cardiacă high-sensitivity (hs-cTn). Dacă pentru stabilirea diagnosticului de patologie cardiacă, măsurarea hs-cTn în ng/L iar cu cTn în μg/L nu prezintă nici o diferență, la determinarea diagnosticului diferențial între normă și elevare ușoară hs-cTn sunt net superioare. Vorbind în cifre, limita detectabilă pentru cTn este cca 0,02 μg/L, iar pentru hs-cTn practic de 4 ori mai mică 1-5 ng/L în dependență de producător. [4-8]

Se știe că elevarea hs-cTn poate fi asociată cu o serie de cauze: tahiaritmii, insuficiența cardiacă, miocardita, disecție de aortă, urgențe hipertensive, embolizm pulmonar, hipertensiune pulmonară, maladia Tako-tsubo, mai nou COVID-19 și multe alte maladii. Cunoașterea valorii hs-cTn permite, pe lângă aprecierea diagnosticului IMA, stabilirea etapei specifice în evoluția acestuia, precum și tipului de IMA. De exemplu, în NSTEMI, care s-ar manifesta prin micronecroză unde hs-cTn, va fi ușor ridicată fiind proporțională cu cantitatea de țesut miocardic afectat. [1]

Prin apariția testelor de apreciere cTn-hs, astăzi suntem capabili să măsurăm concentrația troponinei de zece ori mai mici față de cele obișnuite și în consecință concentrația percentilei a 99-a continuă să scadă. (De exemplu, valoarea percentilei 99 pentru primele generații de troponine T, era 0,06 ng/L, dar actualmente el a fost redus la <0,01 ng/L, folosind testele de generația a patra de detectare a troponinei hs.)

Pe lângă valoare diagnostică, determinarea cTn, adaugă valoare prognostică a mortalității pe termen scurt și lung, alături de traseul electrocardiografic și tabloul clinic. Se consideră că anume hs-cTn-T, are acuratețe de prognostic mai mare decât celelalte hs-cTn [9-10].

Înțelegerea și utilizarea biomarkerilor cardiaci

permite clinicienilor stabilirea unor diagnostice mai exacte, și selectarea tratamentului corespunzător.

Algoritm 0/1 h la pacienții suspecți cu IMA

Selectarea strategiei de tratament a pacienților NSTEMI va depinde mult de stratificarea riscului inițial, astfel pacienții cu risc foarte înalt vor necesita strategie invazivă imediată (<2 h) asemeni celor cu STEMI, pacienților cu risc înalt se va recomanda intervenirea invazivă timpurie (<24 h) și celor cu risc moderat, intervenția amânată, dar nu mai mult de 72 h.

Date din diverse studii multicentrice au arătat repetat că hs-cTn mărește acuratețea diagnosticării IMA la momentul adresării. Beneficiul cel mai mare a fost observat la pacienții care se prezentau în scurt timp de la debutul simptomelor și la subgrupele specifice, precum vârstnicii sau pacienții cunoscuți cu patologie coronariană. Mulțumită sensibilității înalte a markerilor, timpul de măsurare repetată e mai scurt (decât 3 h), contribuind la luarea deciziei terapeutice. Totodată, același algoritm ajută la trierea pacienților excluzându-i cu siguranță pe cei care nu prezintă risc de dezvoltarea IMA. La baza algoritmului de eliberare din UPU stau nu doar nivelele hs-cTn, dar și clinica pacientului (fără dureri) precum și GRACE scor mai mic de 140. Conform algoritmului conduitei pacienților cu suspexii de IMA din Ghidul ESC NSTEMI 2011, IMA poate fi exclus fără măsurarea repetată a hs-cTn în cazul în care prelevarea primei probe a avut loc la >6 h de la debutul simptomelor netrecând de valoarea normal admisibilă precum și un tablou clinic corespunzător și scorul GRACE <140.

La pacienții cu IMA nivelul troponinelor hs cresc rapid, de obicei, într-o oră de la debutul simptomelor și rămân elevate câteva zile. [7, 8] Se pune întrebarea de cercetarea continuă, când va fi posibilă aplicarea regulii de „înrolare” sau „eliberare” din UPU cu excluderea în siguranță a IMA în 2 sau chiar 1 h. [4]

Cu toate că până când algoritmul 0/3 h pentru triajul pacienților cu NSTEMI este cel mai răspândit în lume, cercetările au mers mai departe, astfel în 2015 s-a propus trecerea la algoritmul 0/1 h. Rezultatele studiului care a avut loc în două instituții din orașele Basel și Buenos-Aires au adus observații impresionante. Cercetătorii s-au condus de următorii parametri numerici: dacă pacientul prezentat în UPU avea hs-cTn < 5 ng/L cu dureri care se prelungeau >3 h sau hs-cTn <12 ng/L și diferența între măsurările 0 h și 1 h < 3 ng/L atunci IMA era exclus, iar dacă pacientul la măsurarea 0 h avea hs-cTn ≥ 52 ng/L sau diferența între măsurările 0 h și 1 h ≥ 5 ng/L, atunci el era înrolat și se considera strategia invazivă de tratament (valorile au fost calculate pentru hs-cTn-T marca Elecsys, pentru hs-cTn-I Architect și Dimension Vista valorile diferă). [1] S-a remarcat că circa 62% din pacienții care s-au adresat cu dureri în regiunea pectorală au

putut fi excluși conform algoritmului 0/1 și 95% dintre ei nu au mai avut nevoie de alte investigații suplimentare, ba mai mult, la follow-upul de 1 lună, rata MACE a acestor persoane era doar 0,2%.

Algoritmul 0/1 h se bazează pe două concepte: prima, troponina cardiacă de înaltă sensibilitate este o variabilă continuă, iar probabilitatea de IMA crește odată cu creșterea valorilor troponinei cardiace cu sensibilitate ridicată; în al doilea rând, modificările absolute timpurii ale nivelurilor în interval de 1 oră pot fi utilizate ca surrogat pentru modificări absolute peste 3 ore sau 6 ore și oferă o valoare incrementală de diagnostic evaluării troponinei cardiace la prezentare. Datele troponinei ar trebui întotdeauna să fie integrate cu o evaluare clinică detaliată și ECG, iar determinări repetate sunt obligatorii în caz de durere toracică continuă sau recurentă.

Algoritmul nou pe lângă posibilitatea diagnostică înaltă și triaj, contribuie la eficientizarea managementului pacienților adresați la secția de internare prin micșorarea timpului respectiv și a costurilor.[11]

Alți biomarkeri

Au fost cercetați o multitudine de alți marker care ar reflecta leziunea cardiomiocitelor, precum izoenzima CK-MB, proteina de legare a acizilor grași de tip cardiac (H-FABP), coceptina, peptidul natriuretic, pro-adrenomodulin și GDF-15.

Comparativ cu cTn, izoenzima CK-MB are un trend de scădere mai rapidă, astfel poate aduce informații adiționale cu referire la timpul injuriei miocardice și detectarea re-infarctului timpuriu. [8]

Proteina de legare a acizilor grași de tip cardiac (H-FABP) este eliberată în circulație în urma injuriei cardiomiocitelor. Grație dimensiunilor mici, proteina poate fi eliberată mai devreme decât molecula cTn, astfel e văzută ca un marker foarte timpuriu în diagnosticarea IMA. Utilizată alături de hs-cTn, proteina nu aduce valoare diagnostică suplimentară, însă studii privind utilizarea foarte timpurie (<1-2 h de la instalarea durerilor) necesită a fi realizate.

Copeptina, parte a hormonului vasopresinei, este biomarkerul ce reflectă nivelul endogen de stres precum și riscul mortalității în diverse patologii, inclusiv IMA. Astfel încât stresul endogen e deja prezent la debutul IMA, coceptina e capabilă să identifice infarctul foarte devreme după apariția simptomelor, chiar atunci când hs-cTn e încă negativă. Valoarea adăugată a acestui marker e utilizarea lui în tandem cu hs-cTn ca strategie de excludere timpurie a IMA, pacienții ce se prezintă la UPU cu dureri pectorale și nivele scăzute ale hs-cTn și ale coceptinei par a fi candidații potriviți pentru eliberare fără testări seriate a cTn, de fapt acest concept fiind confirmat deja de un studiu multicentric larg [8, 13, 14].

Markerii precum peptidul natriuretic, pro-adreno-

modulin și GDF-15 sunt predctori potențiali a mortalității la pacienții cu suspexții de SCA, deci ar fi util de folosit pentru stratificarea riscului.

De asemenea, știind că inflamația joacă un rol important în formarea, destabilizarea sau ruptura plăcii aterosclerotice, utilizarea markerilor de instabilitate a plăcii, precum mieloperoxidaza, proteina myeloid-related 8/14, proteina C în diagnosticul timpuriu a IMA, cu toate că pare a fi o idee oportună, studiile au demonstrat că acuratețea diagnostică e foarte mică și nu pot fi folosite în practica clinică.

Biomarkerul cardiac ideal pentru diagnosticarea IMA ar fi cel cu sensibilitate și totodată specificitate mare care poate fi rapid determinat și este accesibil. Cu toate că nu pe deplin, multe din aceste criterii sunt îndeplinite de hs-cTn, ceea ce ne oferă mari avantaje de diagnostic.

Concluzii

Avansarea tehnologică a contribuit la modificarea definiției IMA. Astfel, astăzi, principalul biomarker cardiac cu cea mai mare valoare diagnostică și prognostică este hs-cTn. Troponina cu sensibilitate înaltă a modificat strategia evaluării riscului pacientului cu durere toracică, atât din punct de vedere diagnostic, cât și terapeutic, dar simpla utilizare a unui astfel de marker nu este suficientă, e importantă aplicarea eficientă în practica clinică, iar algoritmul 0/1h ar putea fi următorul standard de conduită la pacienții cu suspexții de SCA, aducând beneficii de diagnosticare mai rapidă și rentabilizarea managementului, adică timpului și costurilor.

Totodată, deținerea informațiilor aprofundate despre mecanismele fiziopatologice care stau la baza proceselor în SCA, îndeosebi în infarctul NSTEMI, impun revizuirea tacticilor clasice de tratament, accentul fiind deplasat pe rezolvarea cauzei și nu a simptomelor, posibil prin rezolvarea consecințelor nedorite a inflamației.

Bibliografie

- Garg, Pankaj, et al. „Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin”. *Internal and emergency medicine* 12.2 (2017): 147-155.
- Libby P., „Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy”. *N Engl J Med* 368 (2013): 2004-2013.
- Maisel A. S., Duran J. M., Wettersten N. Natriuretic peptides in heart failure: atrial and B-type natriuretic peptides. *Heart Failure Clinics*. 2018;14(1):13–25.
- Mueller C. „Biomarkers and acute coronary syndromes: an update”. *European heart journal* 35.9 (2014): 552-556
- Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, Simoons ML, 3037 Akkerhuis M, Ohman EM, Kitt MM, Vahanian A, Ruzyllo W, Karsch K, Califf RM, 3038 Topol EJ. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary 3039 syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein 3040 IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) 3041 Trial Investigators. *Circulation* 2000;102(10):1101-6.
- Chapman AR, Shah ASV, et al., Long-Term Outcomes in Patients With Type 2 3044 Myocardial Infarction and Myocardial Injury. *Circulation* 2018;137(12):1236-1245.
- Thygesen K., Alpert J. et al. ESC Scientific Document Group, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018), *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 3, 14 January 2019, Pages 237–269;
- Roffi M., Patrono C., et al. ESC Scientific Document Group, 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 the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 3, 14 January 2016, Pages 267–315
- Haaf P, Reichlin T, et al., Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity 3570 cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2014;35(6):365-75. 3571
- Rubini Gimenez M, Twerenbold R., et al., Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early 3575 diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35(34):2303-11.
- Twerenbold, Raphael, et al., „Outcome of applying the ESC 0/1-hour algorithm in patients with suspected myocardial infarction”. *Journal of the American College of Cardiology* 74.4 (2019): 483-494.
- Ibanez B., James S., et al. ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 2, 07 January 2018, Pages 119–177.
- Boeddinghaus J., Reichlin T., et al., Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with mild elevations of cardiac troponin. *Clin Res Cardiol* 2017; 106(6): 457-467.
- Hillinger P, Twerenbold R, et al., Optimizing Early Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction: 3208 Utility of 1-Hour Copeptin. *Clin Chem* 2015;61(12):1466-74.