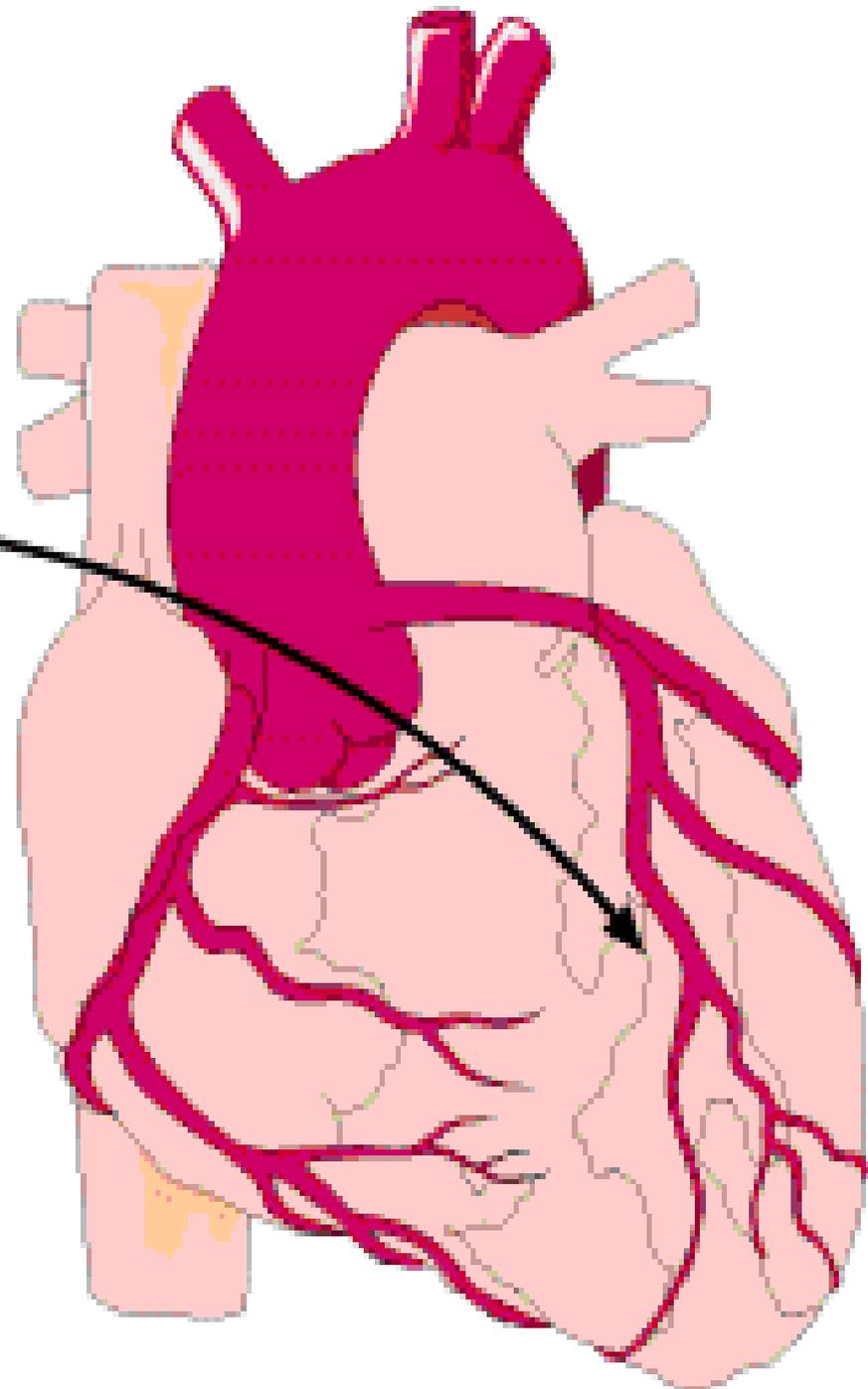
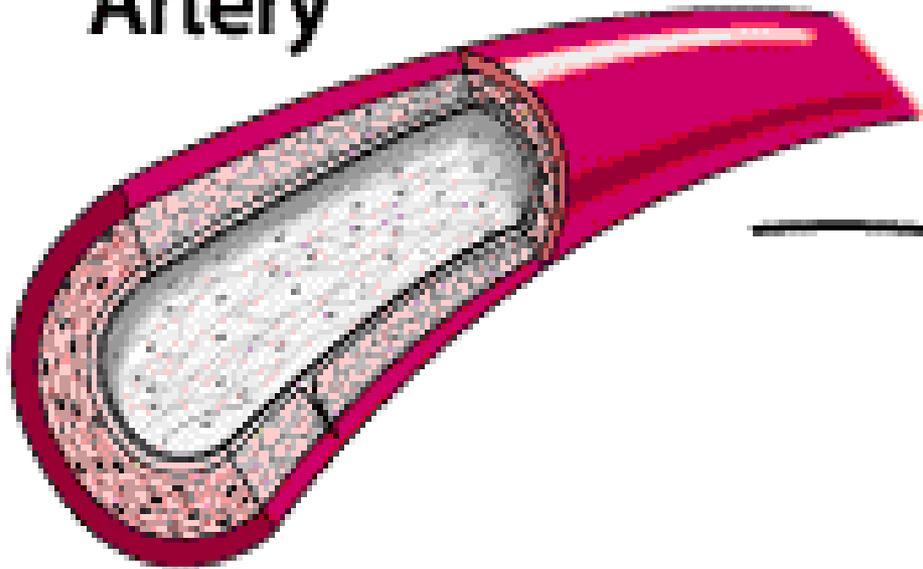




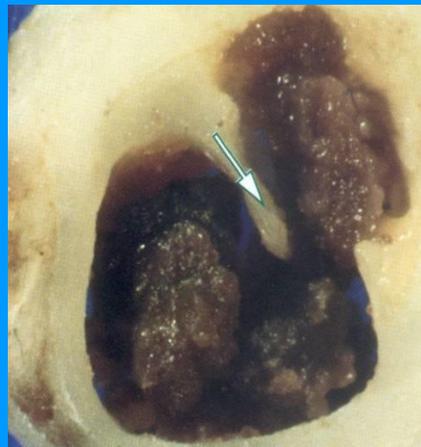
**Новое всеобщее определение инфаркта миокарда:
решающее значение высокочувствительных тропонинов**
Вельков В.В., ЗАО «ДИАКОН», 2015

Artery



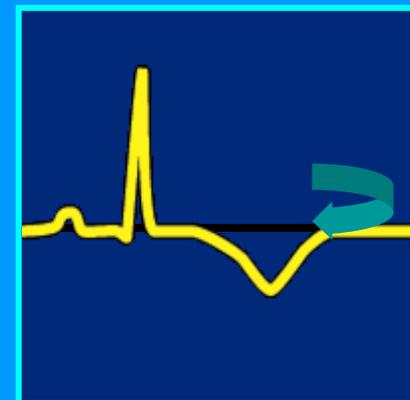
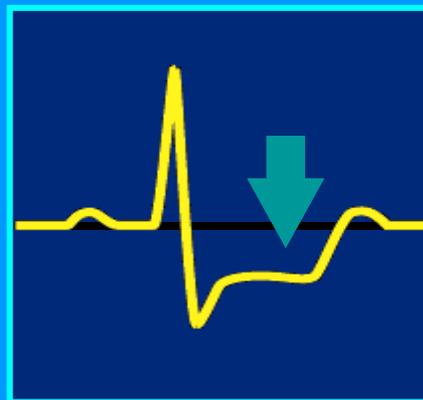
Концентрация тропонина связана с размером зоны мионекроза. Чем выше чувствительность тропонинового теста - тем более ранние стадии ИМ он выявляет. Низкочувствительные тесты диагностируют только обширные ИМ

ИМ с подъемом ST-сегмента



КК-МБ или «обычный»
тропонин повышен

ИМ без подъема ST-сегмента



«Обычный» тропонин повышен
или не повышен

An iceberg floating in the ocean. The tip of the iceberg is visible above the water surface, while the vast majority of the iceberg is submerged below the surface. A horizontal line separates the water above from the water below.

Каково значение
99-ой перцентили
циркулирующих
кардиальных
тропонинов?

мкг/л

10,0	ОИМ
1,0	ИМ
0,1	ОКС

Что нужно знать о высокочувствительных тропонинах

99-ая перцентиль

(верхний предел нормы или

верхний референсный уровень)-

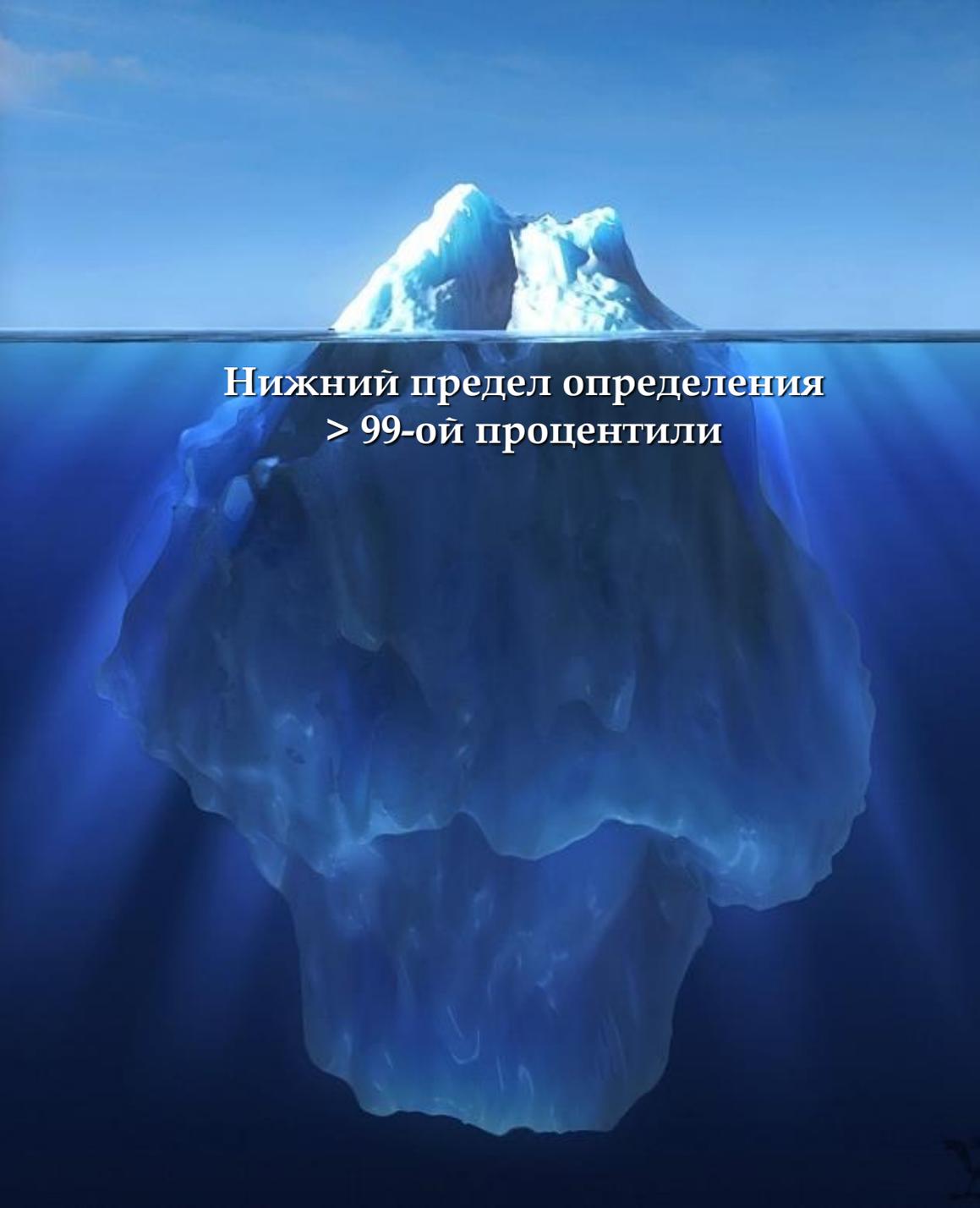
уровень анализа, при котором 99 из 100

лиц здоровой популяции

будут иметь отрицательный Ds.

и только 1 из 100 может иметь

ложноположительный Ds.

An iceberg floating in the ocean. The tip of the iceberg is above the water surface, while the vast majority of the iceberg is submerged below the surface. A horizontal line represents the water level. The text is overlaid on the submerged part of the iceberg.

Нижний предел определения
> 99-ой процентиля

мкг/л

10,0 **ОИМ**

1,0 **ИМ**

0,1 **ОКС**



Нижний предел определения
< 99-ой процентиля

мкг/л

10,0 ОИМ

1,0 ИМ

0,1 ОКС

*Ранний ИМ Б ST,
миокардит, Такоцубо,
пульмонарная эмболия,
застойная сердечная
недостаточность,
гипертонический криз,
стабильное заболевание
коронарных артерий*

0,014/0,020 – 99-ая процентиль

0,01 стабильная стенокардия,
сердечная недостаточность,
субклиническая болезнь
сердца

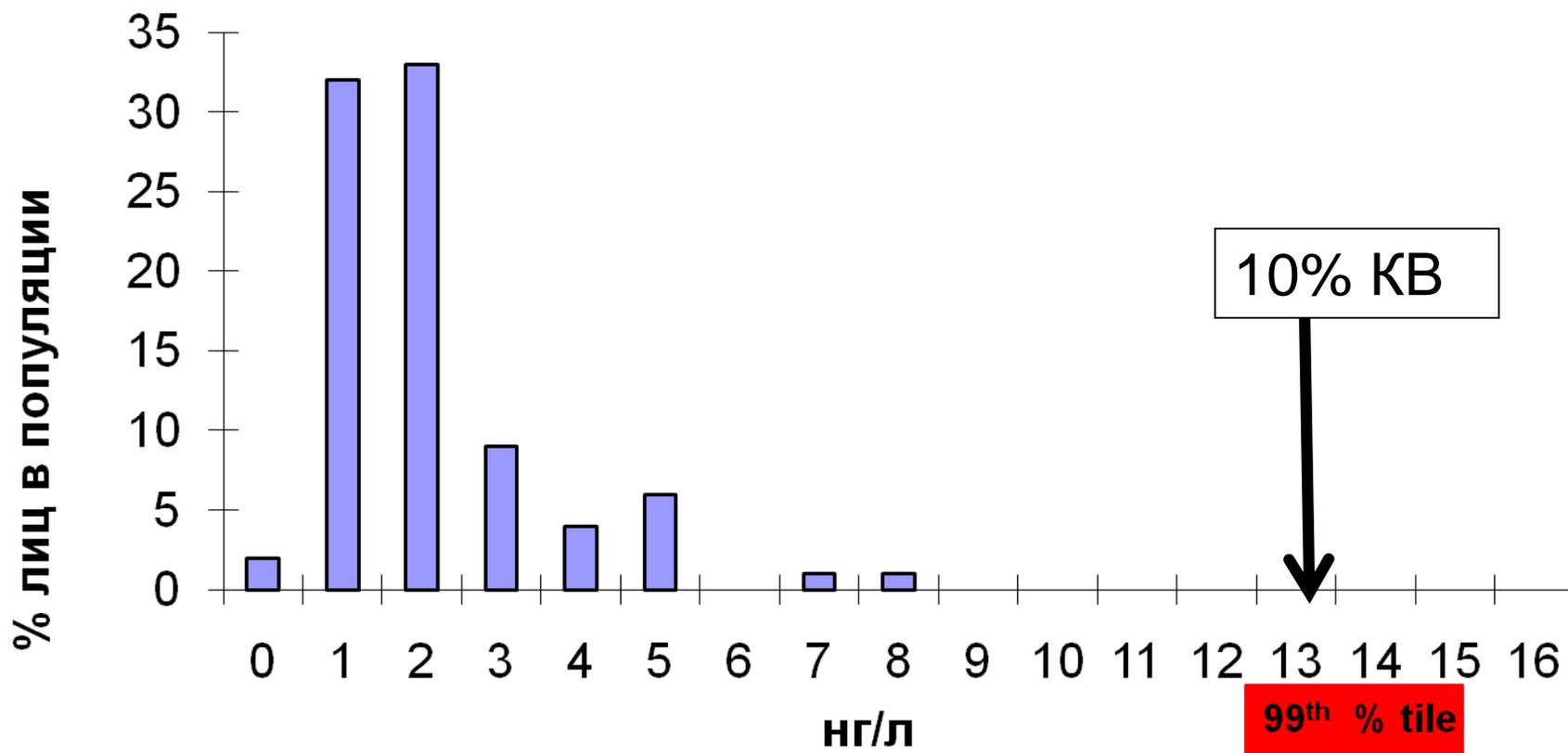
0,005 норма

0,001

«Тропонин-отрицательных больше нет»

Нормальные уровни hscTnT

Коэффициент вариации при 99-ой перцентили – 10%



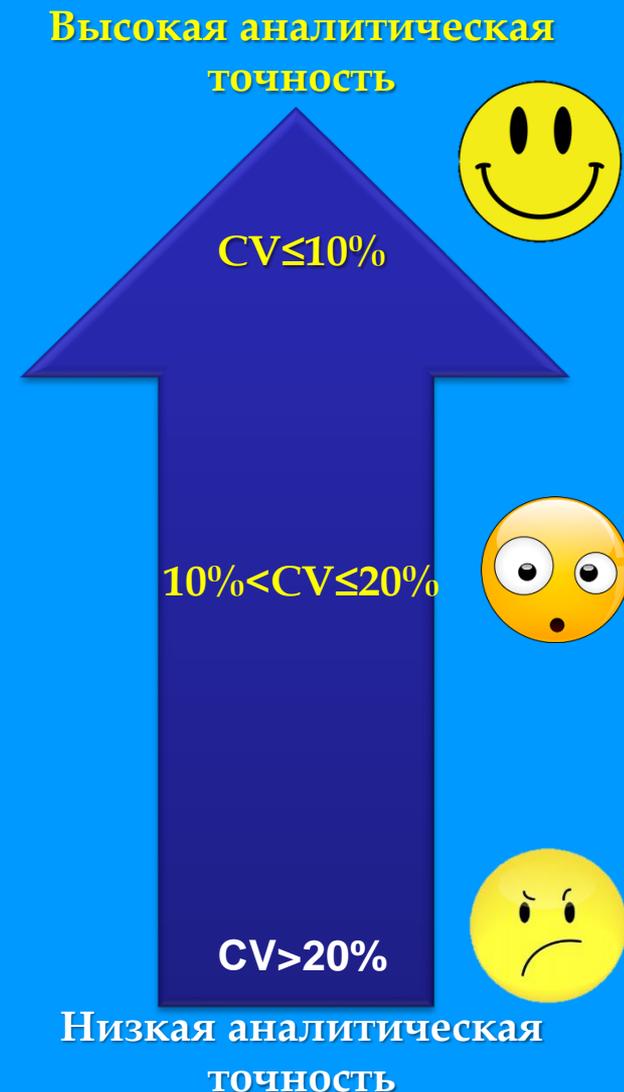
Аналитическая точность тест-систем для определения сердечных тропонинов

- Чем ниже коэффициент вариации (КВ или CV) - разброс – тем выше аналитическая точность
- КВ – мера относительного разброса результатов;
- $КВ = (SD / \text{уровень cTn}) \times 100$,
SD-стандартное отклонение
- Достаточная точность – при $КВ \leq 10\%$

Какая аналитическая точность тропониновых тестов приемлема

Тесты с $CV \leq 10\%$ рекомендованы к использованию в клинической практике.

Тесты с $CV > 20\%$ в клинической практике использоваться не должны.



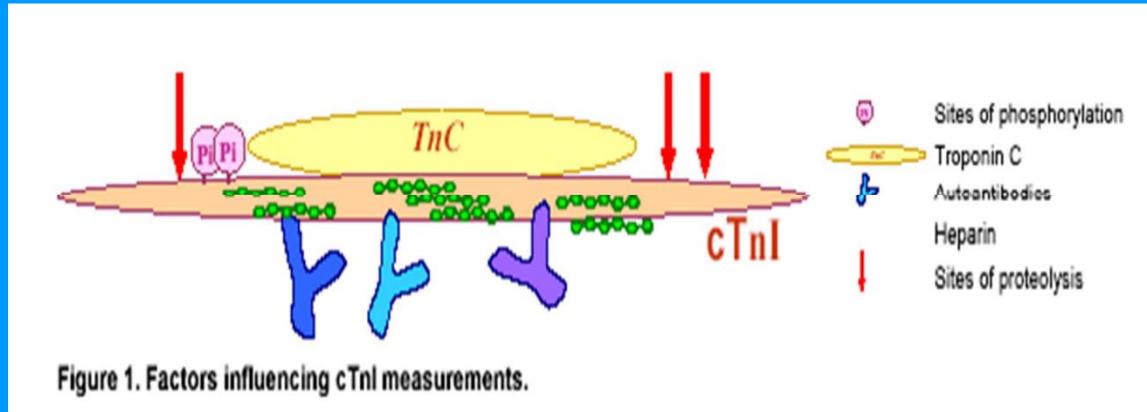
Меньше разброс – точнее диагноз

Используя тропониновые тесты,
CV которых $>10\%$, но $\leq 20\%$,
необходимо помнить о высокой вероятности
ложноположительных и
ложноотрицательных результатов
при концентрациях тропонинов,
находящихся в «серой зоне»
или в «зоне сомнительного результата»
(близко к границе нормальных значений).

Возможные механизмы «нормального» высвобождения тропонинов из миокарда

- Маломасштабный некроз миоцитов
- **Апоптоз**
- Нормальный метаболизм миоцитов.
- **Высвобождение из миоцитов продуктов протеолитической деградации тропонинов**
- Повышенная проницаемость клеточных стенок
- **Образование и высвобождение мембранных везикул.**

hs cTn тесты от разных производителей: разные комплексы антител для разных эпитопов – разные нормальные и диагностические уровни



Разные hs-cTn тесты:

- содержат** различные комплексы моноклональных антител, связывающихся с разными эпитопами,
- имеют** различную чувствительность и специфичность :
 - разные значения 99-ой перцентили,
 - разные значения диагностических уровней,
 - разные алгоритмы измерения и интерпретации результатов

«Сравнение абсолютных концентраций тропонинов, полученных с помощью тестов различных производителей, невозможно».

Типы тропониновых тестов

ls - low sensitive – низкочувствительные, диагностируют только обширные ИМ, нижний предел определения НПО ~ 500 нг/л

ms - medium sensitivity – умеренно чувствительные, НПО выше 99-ой процентиля

hs high sensitive – высокочувствительные, НПО ниже 99-ой процентиля - 2- 40 нг/л;

us- ultrasensitive – ультрачувствительные, НПО - 0,01 – 0,2 нг/л

Тест	НПО, нг/л	99-ая процентиль, %КВ при 99 проц.	
Roche Cobas h 232 TnT	50	не определяет	
Roche Cardiac Reader cTnT	30	не определяет	
Roche Elecsys hsTnT	5,0	14,0	8.0
hs cTnI PATHFAST Mitsubishi	1,0	20,0	5,3
Siemens TnI-Ultra	6,0	40,0	8.8
Quanterix SiMoA TnI	0.01	нет данных	
Singulex Erenna hs-cTnI	0.09	10.1	9.0
Nanosphere VeriSens hs-cTnI	0.2	2.8	9.5

Состояния, связанные с повышением тропонинов



Неишемическое повышение тропонинов

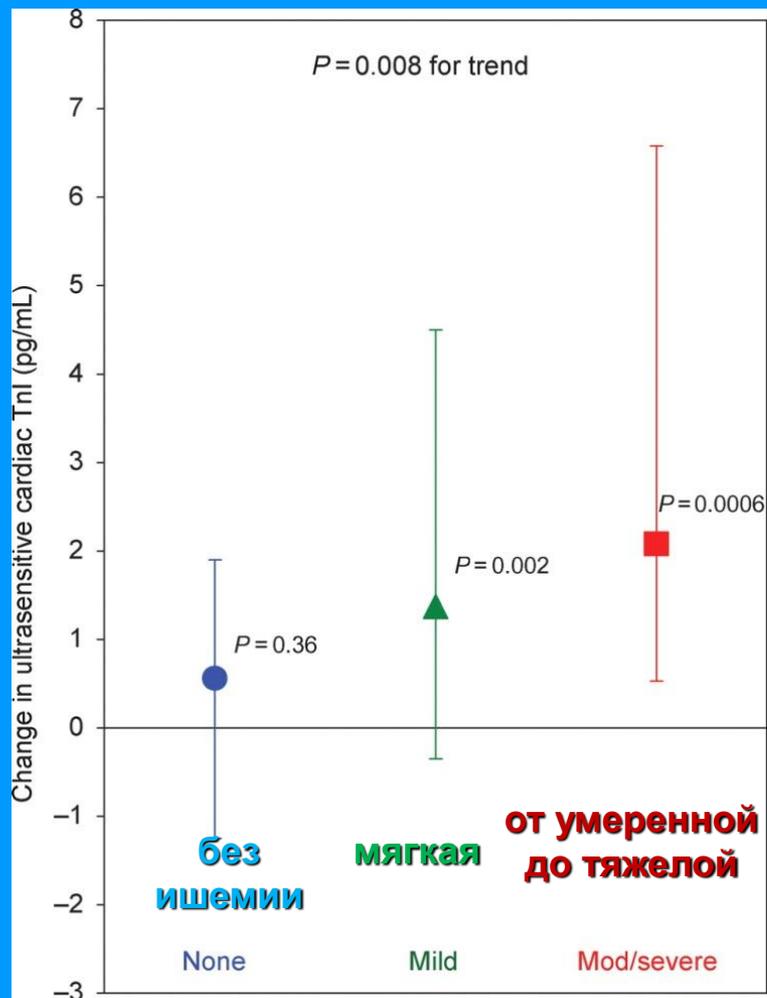
Причины повышения сТnT в 514 случаях, не связанных с мионекрозом



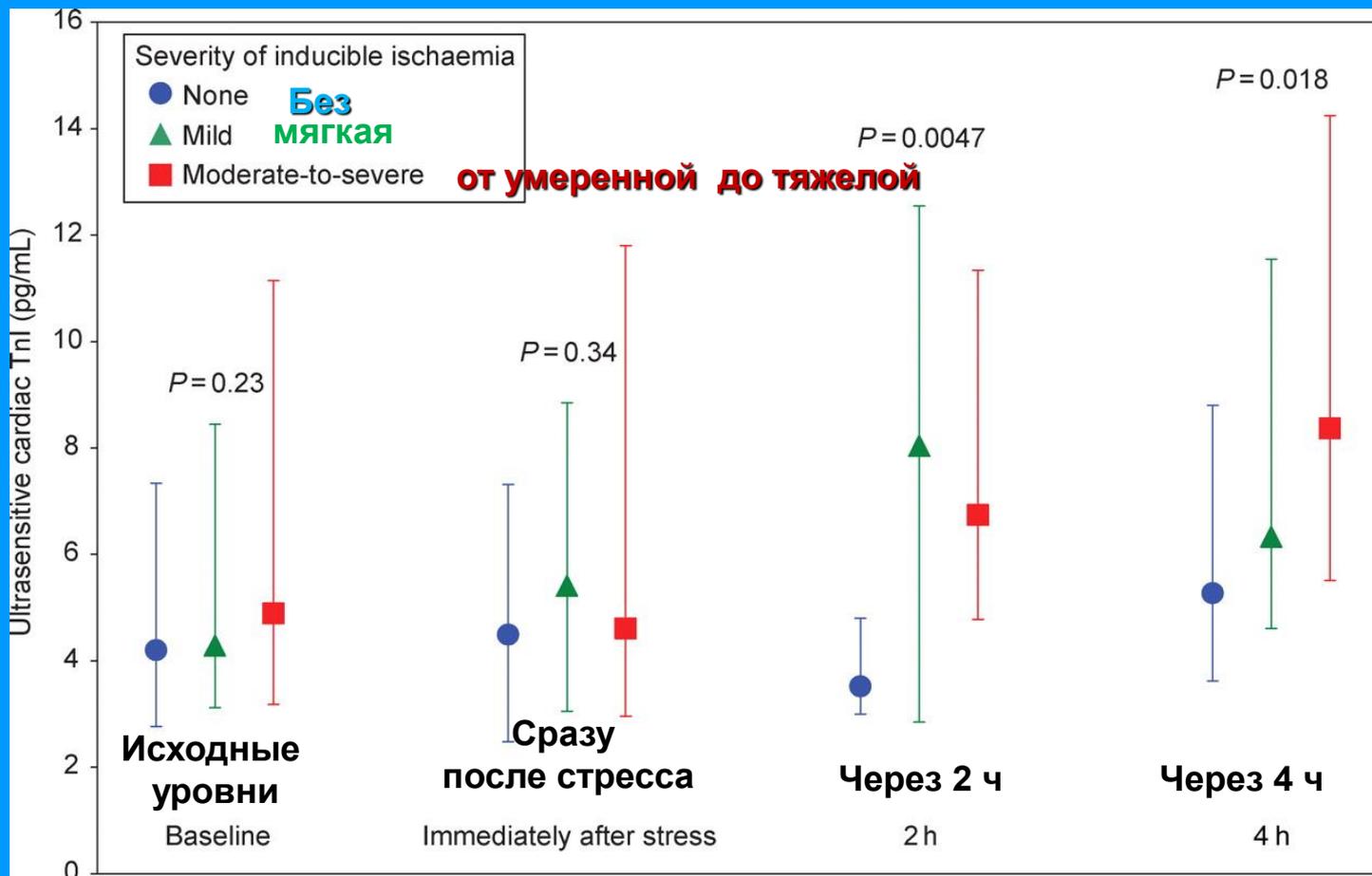
**Короткий период ишемии,
не связанный с явным ИМ,
вызывает повышение hs-cTn**

hs-cTnT при ишемии

Change in cardiac troponin I levels (median and interquartile range) measured using the ultrasensitive assay from baseline to 4 h in patients with none (n = 39, blue circles), mild (n = 27, green triangles), and moderate-to-severe (n = 33, red squares) ischaemia.



hs-cTnI при стресс - тестах пациентов с ишемией



Cardiac troponin I levels (median and interquartile range) measured using the ultrasensitive assay in patients with none (blue circles), mild (green triangles), and moderate-to-severe (red squares) ischaemia at baseline (samples available in 44, 30, and 34 patients, respectively), immediately after stress testing (37, 26, and 27 patients), 2 h after stress testing (20, 15, and 16 patients), and 4 h after stress testing (44, 28, and 36 patients).

Sabatine M S et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35 *Eur Heart J* 2009;30:162-169

Ультрочувствительные тропонины

Нижний предел определения - 0,001 – 0,1 нг/л

Применяются для оценки:

- тяжести дисфункции миокарда при стресс тестах,
- риска кардиоваскулярной смерти в течение 1- 8 лет

Wilson SR et al. Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel Nanoparticle cardiac troponin I assay: observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial.
Am Heart J. 2009;158:386–391.

Sabatine MS et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35.
Eur Heart J. 2009;30:162–169.



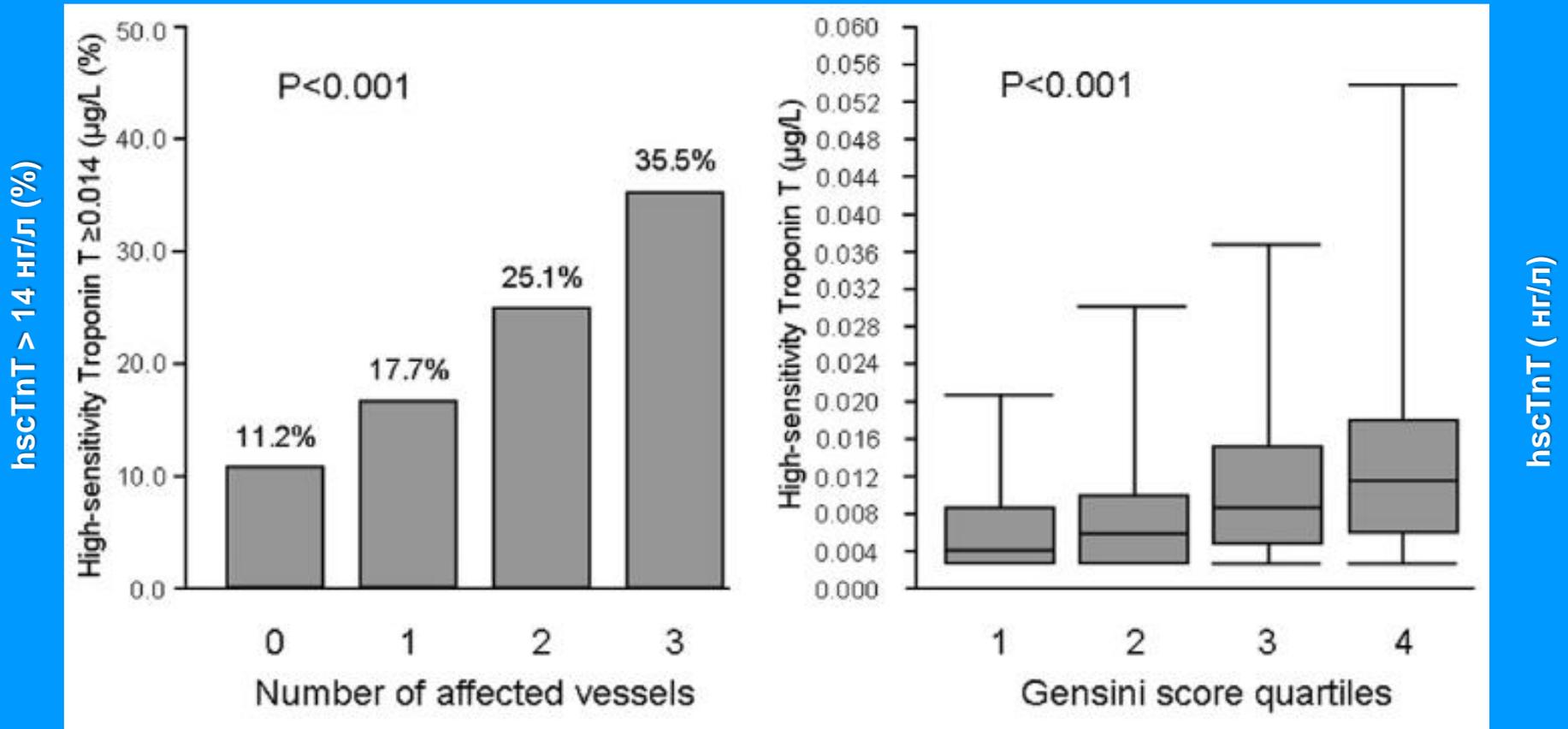
The Mystery of Chest Pain

Our new Chest Pain
Center provides
answers and rapid
treatment for
concerned patients.

Also in this issue...
Integrated Care
Beyond Once-to-Bedtime

**hs-cTn при
стабильных заболеваниях
коронарных артерий**

hscTnT при стабильных заболеваниях коронарных артерий



Количество поврежденных сосудов

Квартили шкалы Gensini

hs-cTn и стабильные заболевания коронарных артерий

- При стабильных заболеваниях коронарных артерий

Повышенные hscTn

имеют значительную связь:

- с риском кардиоваскулярной смерти
- и сердечной недостаточности,
- но не с риском инфарктов миокарда

**Как отличить ишемическое повышение
высокочувствительного тропонина
от неишемического?**

Только серийные измерения!

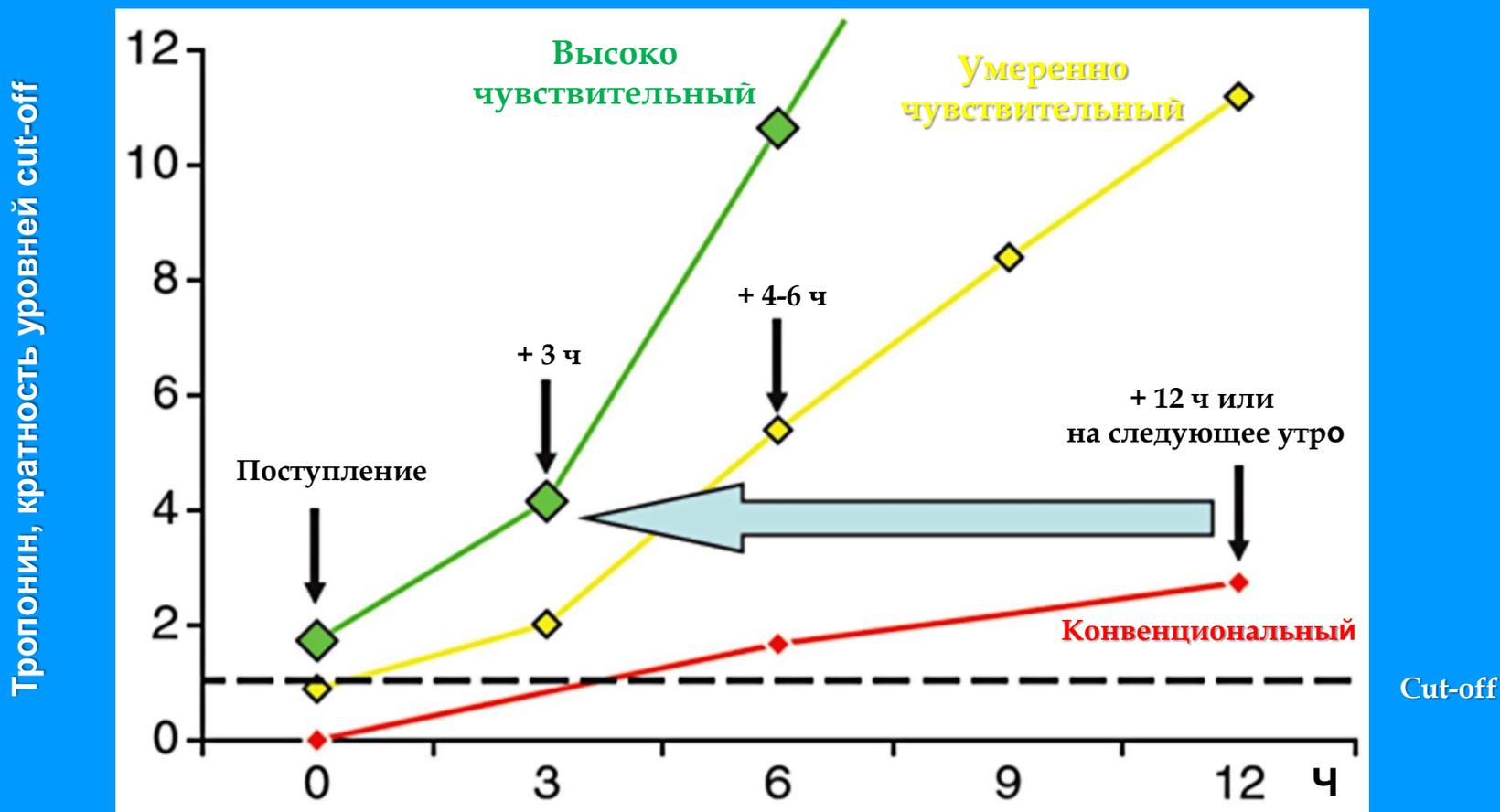
Если повышенный при первом измерении уровень hs-сТn вызван:

- стабильными заболеваниями коронарных артерий;
 - хронической сердечной недостаточностью;
 - нестабильной стенокардией и др. причинами;
- то при серийных измерениях уровни hs-сТn повышаться *не* должны

При серийных измерениях повышение hs-сТn четко указывает на ИМ Б ST.

Однократное измерение hscТn не может диагностировать ИМБСТ!

Динамика различных тропониновых тестов при поступлении признаками ИМ



Ferraro S, Panteghini M. Laboratory medicine as the science that underpins medicine: the “high-sensitivity” troponin paradigm
Clin Chem Lab Med 2014;

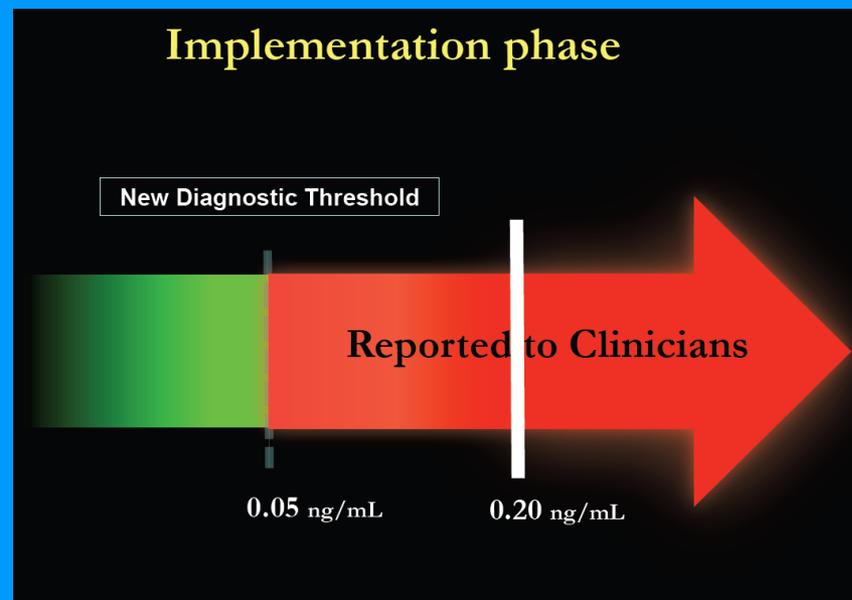
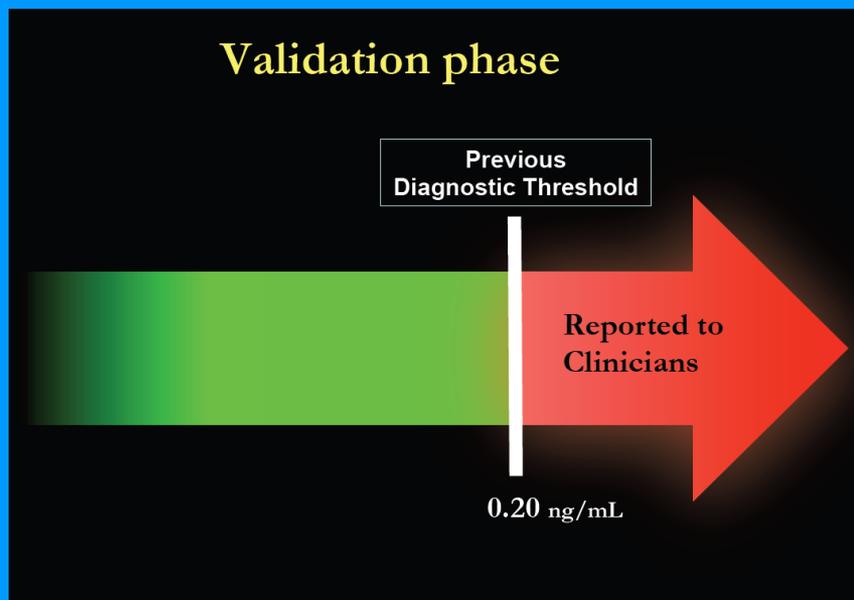


Приведет ли внедрение в практику hs-cTn к снижению неблагоприятных исходов?

К чему приведет повышение чувствительности тропониновых тестов: снижение пограничного уровня cTnI

cTnI cut off – 200 нг/л

hs-cTnI cut off – 50 нг/л



Mills NL et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. JAMA. 2011;305(12):1210-6.

Чем ниже пограничный уровень сТnI, тем больше выявленных ИМ BST

Тест hs cTnI Abbott ARCHITECT
99-ая百分иль - 12 нг/л: CV = 20,8%

Validation phase

Cut - off – 200 нг/л

1038 пациентов

Поступили с ОКС

в течение 1 года

повторные ИМ или смерть

- у 7%, сТnI < 50 нг/л
- **у 39% - сТnI 50 - 200**
- у 24% сТnI > 200 нг/л

Implementation phase

Cut - off – 50 нг/л

1054 пациентов

Поступили с ОКС

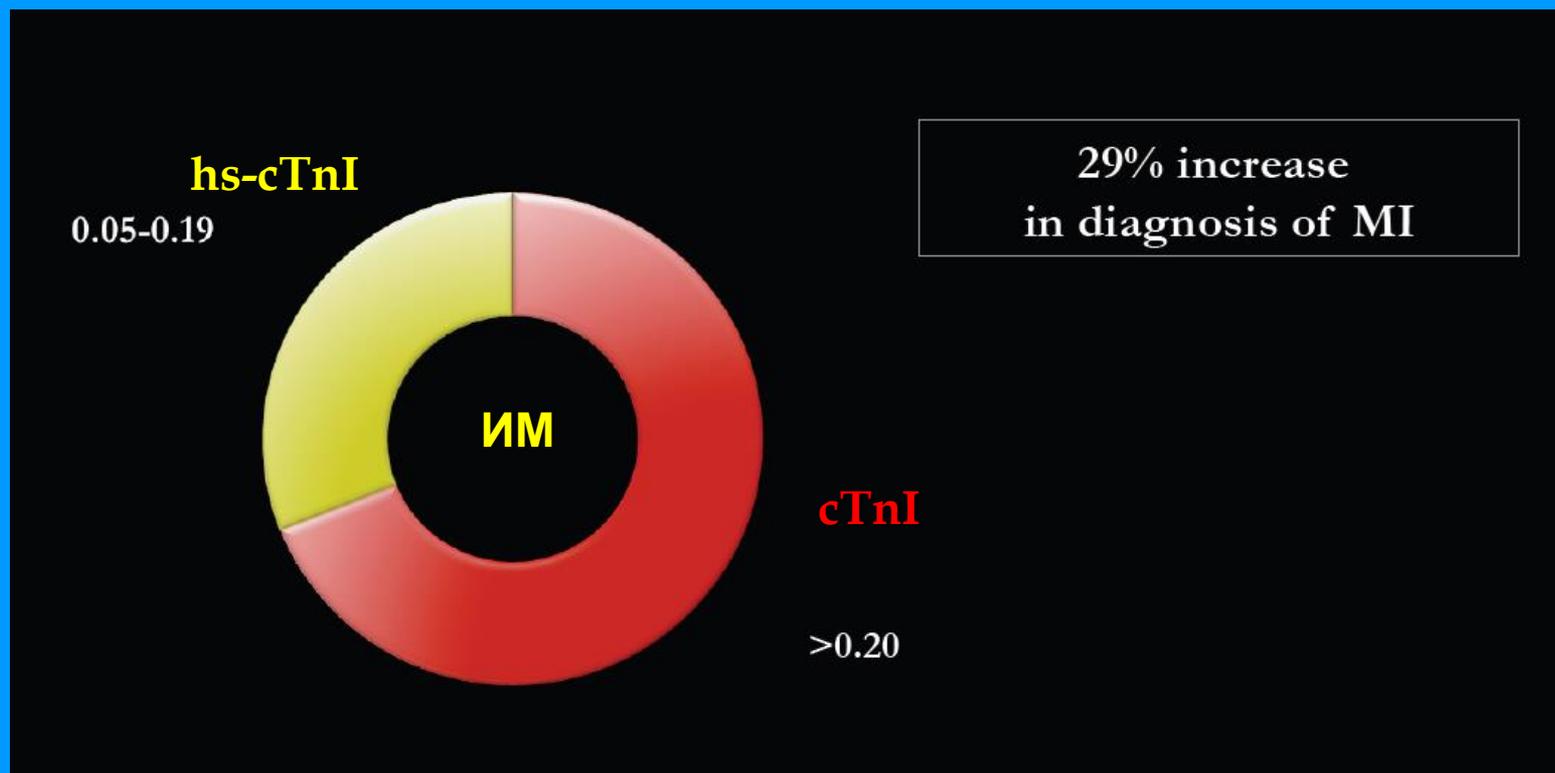
в течение 1 года

повторные ИМ или смерть:

- у 5 % с hs сТnI < 50 нг/л
- **у 21% с hs сТnI - 50 - 200 нг/л**
- у 24% с hs сТnI > 200 нг/л.

Mills NL et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. JAMA. 2011;305(12):1210-6.

**Снижение пограничного уровня сТnI в 4 раза
повысило количество выявленных ИМ на 29%
и привело к снижению количества повторных ИМ
в 2,6 раза и смертности в 1,9 раза (наблюдение 1 год)**



Mills NL et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. JAMA. 2011;305(12):1210-6.

Снижение пограничного уровня > 99-ой перцентили (12 нг/л) повышает количество диагностируемых ИМ на 47%

hs cTnI Abbott ARCHITECT

99-ая перцентиль – 12 нг/л CV = 20,8%

2092 пациента, подозрение на ОКС

hs cTnI < 0,012 (мкг/л) - 988, (47%),

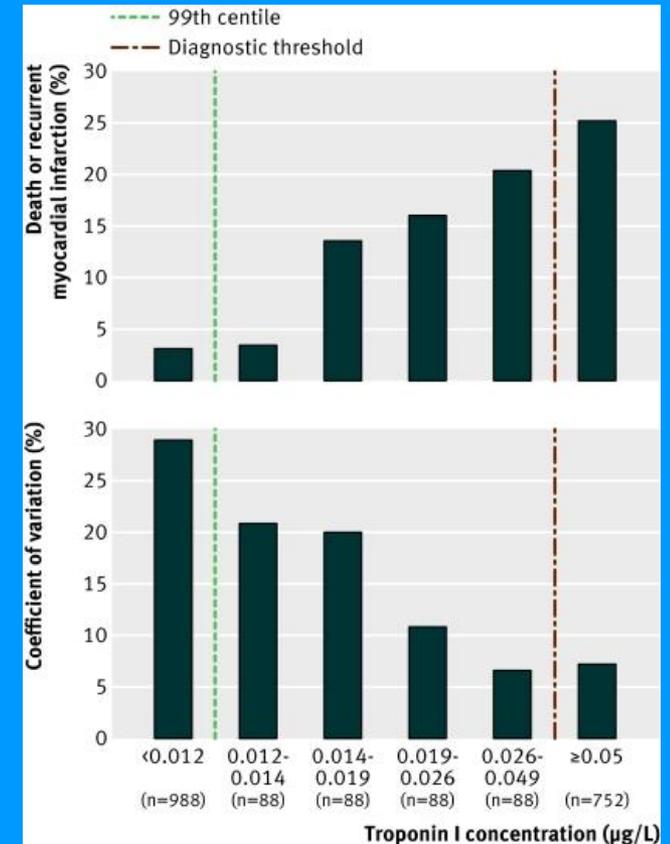
0,012 – 0,049 352, (17%),

> 0,050 мкг/л 752, (36%).

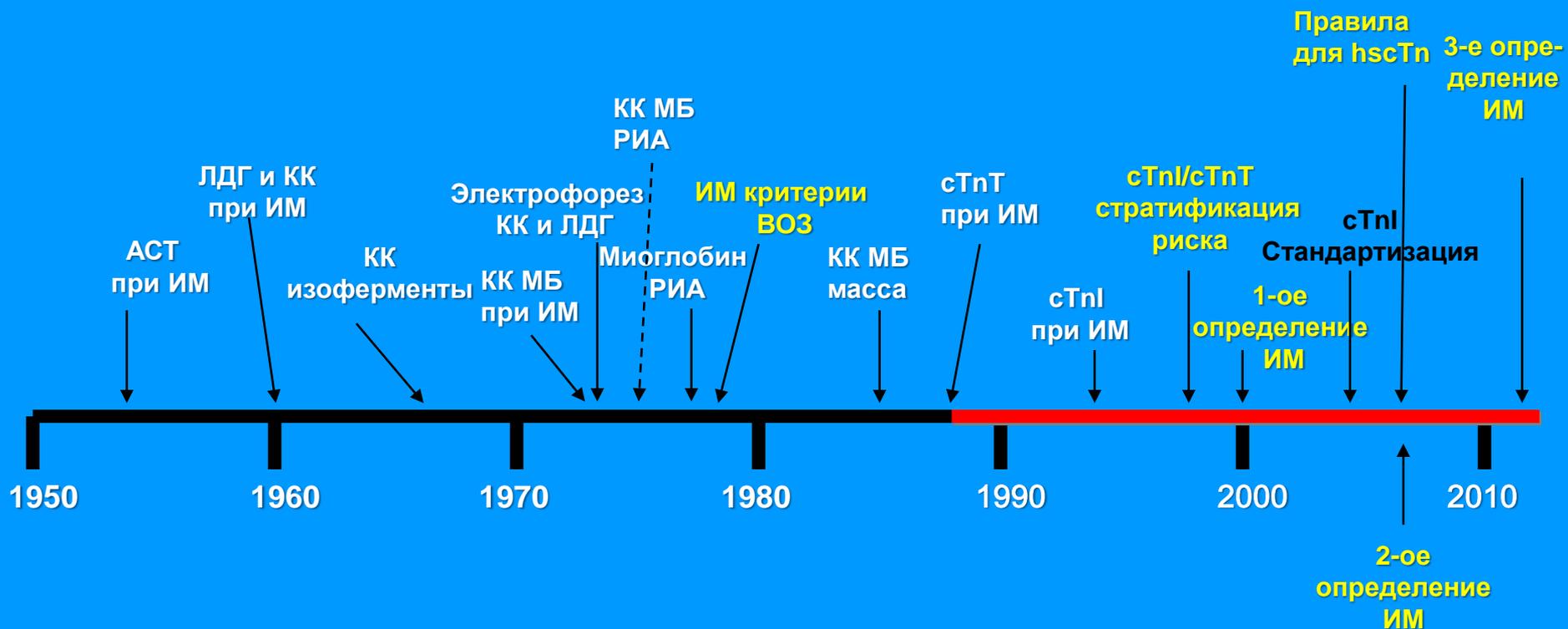
При hs cTnI 0,012 – 0,049

Риск неблагоприятных исходов (летальность, повторные ИМ в течение 1 года) – 13%,

«Снижение диагностического уровня до 99ой перцентили повышает количество выявленных лиц с высоким риском неблагоприятных исходов и повышает количество диагностируемых ИМ на 47%»



Биомаркеры некроза миокарда: 1950 – 2012



Типы ИМ



ИМ тип 1. Ишемический мионекроз после разрыва бляшки (ОКС)

ИМ тип 2. Ишемический мионекроз, не связанный с ОКС

Нарушение баланса потребности/снабжения O₂, коронарный спазм, эмболия, гипо/гипертензия, анемия, аритмия

ИМ тип 3. Внезапная кардиальная смерть

ИМ тип 4. Связанный с ЧКВ, тромбозом и рестенозом стента

ИМ тип 5. Связанный с АКШ

Newby LK et al. J Am Coll Cardiol. 2012 Dec 11;60(23):2427-63

Третье всеобщее определение ИМ устанавливает, что:

- предпочтительными маркерами для диагностики ИМ являются сТnТ или сТnI;
- значения концентраций сТn должны выражаться в нг/л или пг/мл;
- **повышенная концентрация сТn - это уровень, превышающий таковой для 99-ой перцентили** (только hs сТn тесты способны определять в здоровой популяции уровни тропонинов для 99-ой перцентили);
- конкретные значения концентрации тропонина, характерные для 99-ой перцентили, установленные производителем, включая таковые для многих высокочувствительных тестов, могут быть найдены в инструкциях к тестам или в недавних публикациях;
- **повышение или снижение концентрации тропонинов по отношению к уровню 99-ой перцентили существенно для диагноза ОИМ;**

Третье всеобщее определение ИМ устанавливает, что:

Оптимальное значение CV при 99-ой перцентили – 10%;

- использование тестов,
- не имеющих при 99-ой перцентили $CV \leq 10\%$,
- делает определение значимых изменений тропонинов уровней более трудным ,
но не приводит к ложноположительным результатам;
- тесты с $CV > 20\%$ при 99-ой перцентили
использоваться не должны

Критерии ИМ типа 1 и типа 2

«Выявление *повышения* *и/или снижения* значений концентрации кардиомаркера [предпочтительно кардиального тропонина (сТn)], *по крайней мере*, на одно значение выше 99-ой перцентили, соответствующей верхнему референсному значению».

Detection of a rise and/or fall of cardiac biomarker values [preferably cardiac troponin (cTn)] with at least one value above the 99th percentile upper reference limit (URL)

+ 1 или более признаков из 5

1. Симптомы ишемии.
2. Новое (или предположительно новое) значительное изменение сегмента ST и зубца T, или блокада левой ножки пучка Гиса.
3. Появление патологического зубца Q.
4. Дополнительная утрата жизнеспособного миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации (имаджинга).
5. Обнаружение внутрикоронарного тромба при ангиографии или при аутопсии.

Конкретные количественные критерии пограничного уровня и динамики повышения не установлены!

Критерии ИМ, связанных с кардиохирургией

Тип 4а. ИМ, связанный с ЧКВ

При исходном нормальном сТп

5 x 99-ая перцентиль в течение 48 ч после ЧКВ

При исходно повышенном сТп -

- повышение исходного сТп > 20%;

Тип 4б. ИМ, связанный с тромбозом стента

«≥ 2 x 99-ая перцентиль»»,

+ наличие тромба, подтвержденное ангиографией или аутопсией

Тип 4с. ИМ, связанный с рестенозом после ЧКВ

- наличие ≥ 50% стенозов, определяемых ангиографией
- или комплексное повреждение, сопровождающееся повышением и/или снижением сТп >99-ой перцентили, *при отсутствии* других обструктивных стабильных заболеваний коронарных артерий большой тяжести,
- либо после удачного раскрытия стента,
- либо в результате устранения стеноза коронарной артерии баллонной ангиопластикой (< 50%).

Тип 5. ИМ, связанный с АКШ

При исходным нормальном Тп:

> 10 x 99-ой перцентиль в течение 48 ч после операции

+ 1 или более дополнительных признаков:

- появление патологического зубца Q или блокада левой ножки пучка Гиса,
- ангиографически подтвержденная окклюзия нового шунта
- или нативной коронарной артерии,
- утрата жизнеспособного миокарда
- или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации (имаджинга).

Новый диагностический критерий ИМБСТ

Различная динамика
в зависимости от различных
исходных уровней $hscTn$,
но не конкретный пограничный уровень

**Однократное измерение $hscTn$
не может диагностировать ИМБСТ!**



IFCC - 2104

Международная Федерация Клинической химии,

Карманные памятки

по внедрению

высокочувствительных тропонинов

IMPLEMENTING HIGH-SENSITIVITY CARDIAC TROPONIN ASSAYS IN PRACTICE



The 99th Percentile Value is Universally Endorsed as the Reference Cut-off to Aid in the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction (AMI)¹

Key Components to Implement High-Sensitivity Cardiac Troponin (hs-cTn) Assays In Practice

- 99th percentile should be determined in a healthy population^{1,2}
- 99th percentile from either peer-reviewed literature or from manufacturers' product information are acceptable
- 99th percentile for hs-cTn assays should be measured with an analytical imprecision of $\leq 10\%$ (% CV; coefficient of variation)^{1,2}
- hs-assays should measure cTn above the limit of detection in $\geq 50\%$ of healthy subjects^{2,3,4}

TASK FORCE ON CLINICAL
APPLICATIONS OF
CARDIAC BIO-MARKERS



IMPLEMENTING HIGH-SENSITIVITY CARDIAC TROPONIN ASSAYS IN PRACTICE

Factors That May Influence hs-cTn Assay 99th Percentile

Age – cTn increases with increasing age, especially above 60 y⁵

Gender – Men have higher values than women^{3,4,6}

Assay Method – The 99th percentile should be determined for each assay, as assays are not standardized

Specimen Type – The 99th percentile should be determined for serum, plasma and/or whole blood.

99th Percentile Values Should be Established or Confirmed

With the appropriate statistical power for each gender (men and women):

- Using a minimum 300 male and 300 female subjects (by gender) if establishing 99th percentiles³
- Using a minimum of 20 subjects if confirming 99th percentiles³

With an appropriate 1-tailed nonparametric statistical method²

References

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2012; 33: 2551-67 (see also Circulation 2012; 126:2020-35 and JACC 2012; 60:1581-68).
2. Collinson PO, Heung YM, Gaze D, Boa F, Senior R, Christenson R, et al. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. Clin Chem 2012; 58:219-25.
3. Apple FS, Collinson PO, and for the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers: analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. Clin Chem 2012; 58:54-61.
4. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common, presumably healthy, population. Clin Chem 2012; 58:1574-81.
5. Venge P, Lindahl B. Cardiac troponin assay classification by both clinical and analytical performance characteristics: a study on outcome prediction. Clin Chem 2013; 59:976-81.
6. Kavsak PA, Allen LC, Apple FS, Booth R, Chan P, Delvin E, et al. Cardiac troponin testing in the acute care setting: ordering, reporting, and high sensitivity assays – an update from the Canadian Society of Clinical Chemists (CSCC). Clin Biochem 2011; 44:1273-7.

Внедрение высокочувствительных тропониновых тестов в практику: Рекомендации Международной Федерации Клинической Химии, 2014

Значение 99-ой百分или имеет всеобщее признание как референсный cut-off уровень, поддерживающий диагноз ОИМ (1)

Основные компоненты для внедрения hs cTn тестов в практику.

99-ая百分иль должна быть установлена в здоровой популяции (1,2)

Значения 99-ой百分или из рецензируемой литературы или от производителя приемлемы

99-ая百分иль должна измеряться с погрешностью $\leq 10\%$ (% КВ) (1,2)

hs-тесты должны измерять cTn выше нижнего предела определения у $\geq 50\%$ здоровых индивидов (2,3,4)

Факторы, которые могут влиять на определение 99-ой百分или

Возраст – cTn повышается с возрастом, особенно, после 60 лет (5).

Пол – у мужчин более высокие значения, чем у женщин (3,4,6).

Метод измерения – 99-ая百分иль должна быть установлена для каждого теста, так как различные тесты не стандартизованы

Тип образца – 99-ая百分иль должна быть установлена для сыворотки, плазмы и/или для цельной крови

99-ая百分иль должна быть установлена или подтверждена

С должной статистической точностью для каждого пола

- **Для установления** 99-ой百分или необходимо исследование не менее 300 мужчин и 300 женщин (3)

- **Для подтверждения** 99-ой百分или необходимо исследование 20 индивида

С использованием подходящего непараметрического статистического анализа (2)

USING HIGH SENSITIVITY CARDIAC TROPONIN ASSAYS IN PRACTICE

Changing values suggest acute myocardial injury. However, acute myocardial injury is not always an Acute Myocardial Infarction (AMI) ¹

Distinguishing acute from chronic c-Tn elevations using high sensitivity assays requires serial measurements to detect significant changes.

Key components for detecting rising and/or falling values are:

Obtain samples for cTn on admission and as clinically indicated. At present 3 hour intervals seems most reasonable.²

A change in values (delta) can be reported as a percentage or absolute concentrations between serial measurements.

Deltas must be calculated with values from the same cTn assay.³

Key considerations for interpreting deltas:

The larger the delta, the higher the specificity (i.e., the lower the sensitivity) for acute cardiac injury, including AMI.⁴

The lower the delta, the higher the sensitivity (i.e., the lower the specificity) for acute cardiac injury, including AMI.⁴

Delta values are dependent on the cTn assay used and the timing interval used.

All groups involved in the clinical care of patients should decide conjointly about what criteria should be used and possible exceptions to their use.

AMI diagnosis

AMI is an appropriate diagnosis if there is a change in cTn values measured with high sensitivity assays of a magnitude appropriate for the assay being used with at least one result exceeding the 99th percentile in the appropriate clinical situation.¹

Practical tips

Correlate the cTn values with the clinical characteristics of the patient.

Recent reports suggest that an absolute delta (in ng/L) may be superior to a relative (percent) delta^{5,6}.

Patients who present late after AMI may not manifest a change in values.⁷

When in doubt, obtain additional data including further serial hs-cTn results, as appropriate.

At present, it appears that in some patients, clinical judgement will be necessary to modify and/or augment the results of delta calculations.³⁻⁷

To date, there is no expert consensus guidance on a procedure for establishing or confirming delta values. Until this is available, institutions should agree on a delta value based on available data (peer-reviewed journals, manufacturer's documentation), for individual cTnI and cTnT high sensitivity assays and then modify based on experience and feedback.

USING HIGH SENSITIVITY CARDIAC TROPONIN ASSAYS IN PRACTICE

References

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2012; 33: 2551-67 (see also Circulation 2012; 126:2020-35 and J Am Coll Cardiol 2012; 60:1581-68).
2. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. Eur Heart J 2012; 33: 2252-7.
3. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpop L, Sinning C, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. JAMA 2011; 306:2684-93.
4. Korley FK, Jaffe ASJ. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays. J Am Coll Cardiol 2013; 61:1753-8.
5. Mueller M, Biener M, Vafaie M, Doerr S, Keller T, Blankenberg S, 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; 58:209-18.
6. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation 2011 124:136-45.
7. Bjurman C, Larsson M, Johanson P, Petzold M, Lindahl B, Fu ML, et al. Small changes in troponin T levels are common in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality. J Am Coll Cardiol 2013; 62:1231-8.

Использование высокочувствительного тропонина в практике: IFCC , 2014

Изменяющиеся значения указывают на острое миокардиальное повреждение.

Для различения острого повышения от хронического необходимы серийные измерения, выявляющие существенные (significant) изменения.

Ключевые компоненты для выявления повышения или снижения значений hscTn:

- Возьми образец крови для измерения сTn при поступлении пациента. В настоящее время для следующего измерения интервал в 3 ч представляется наиболее обоснованным (2)

- Изменение значений концентраций между измерениями (дельту) можно выражать в % или в абсолютных цифрах.

- Значения дельты следует вычислять только при измерениях, проведенных с помощью одного и того же теста (3).

Ключевые рекомендации по интерпретации дельты:

- Чем больше дельта – тем выше специфичность (т.е., ниже чувствительность) по отношению к острому кардиальному повреждению, включая ОИМ (4).

- Чем меньше дельта – тем выше чувствительность (т.е., специфичность) по отношению к острому кардиальному повреждению, включая ОИМ (4).

- Значения дельты зависят от hscTn теста и от интервала между измерениями

- Все группы, участвующие в оказании медицинской помощи, должны совместно решить, какие критерии следует применять и какими могут быть исключения из их применения

Использование высокочувствительного тропонина в практике: IFCC, 2014

Диагноз ОИМ.

ОИМ является соответствующим диагнозом если измеренные значения hscTn теста с размерностью, соответствующей используемому тесту, по крайней мере, на один результат превышающий 99-ую процентиль при одновременном наличии соответствующей клинической ситуации

Практические советы

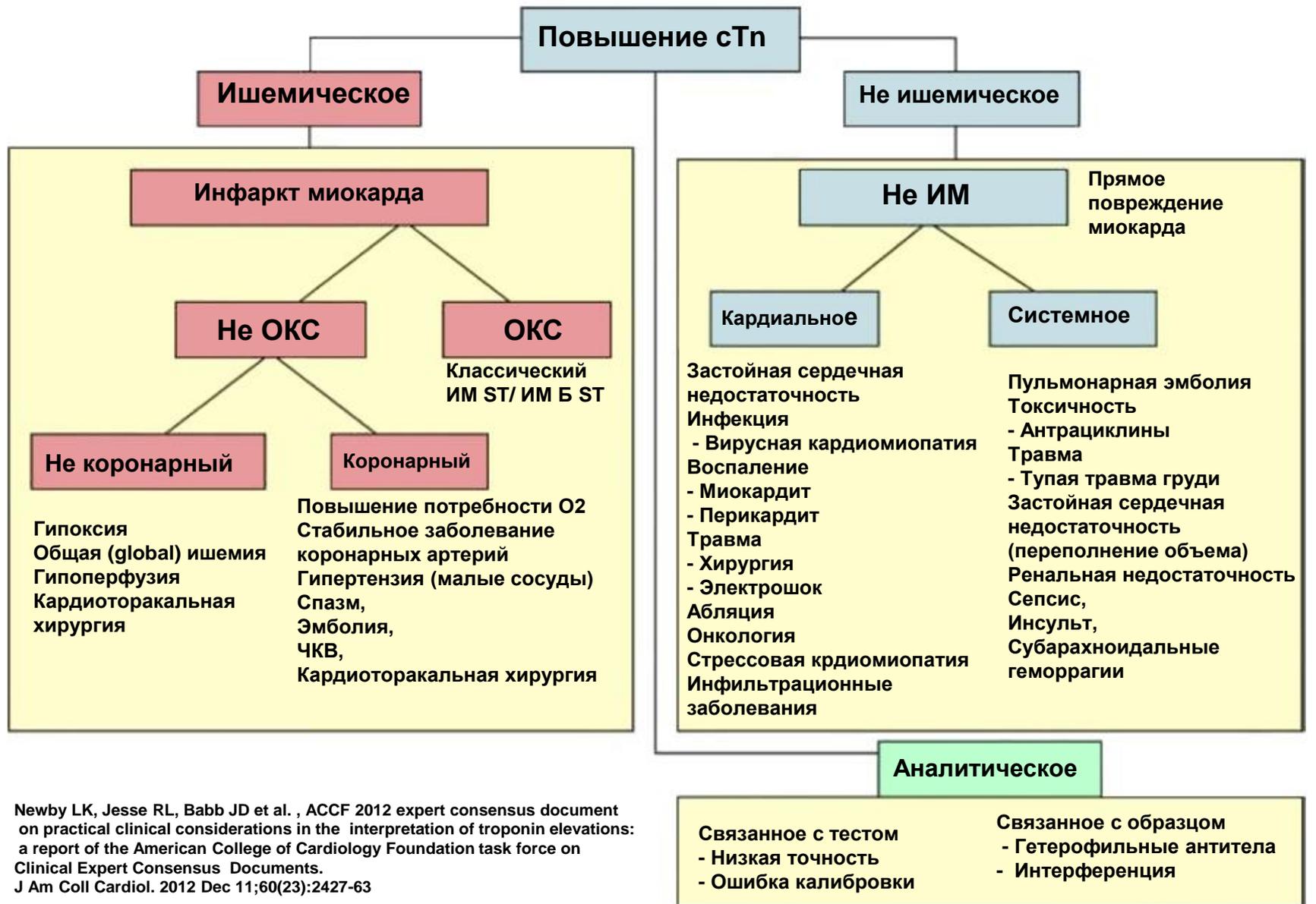
- Коррелируй уровни cTn с клиническими характеристиками пациента
- Недавние данные показывают, что абсолютная дельта (нг/л) может превосходить относительную (%) (5,6)
- У пациентов с поздним поступлением после ОИМ может не быть манифестации изменения уровней cTn (7)
- При сомнениях получи дополнительные данные, включая дальнейшие серийные измерения
- В настоящее время появляются данные, что для некоторых пациентов может быть необходимым клиническое исследование для того, чтобы изменить или смягчить результаты вычисления дельты (3-7)
- В настоящее время у экспертов нет консенсуса, как устанавливать или подтверждать (диагностические) значения дельты.
- До тех пор, пока такой консенсус не достигнут, учреждения могут принимать в качестве значений дельты для индивидуальных cTn и hscTn тест доступные данные (рецензируемые журналы, информацию от производителей тестов) и затем модифицировать их на основании опыта и отзывов

Европейское кардиологическое общество: Различная динамика в зависимости от различных исходных уровней hs cTn, но не конкретный cut-off



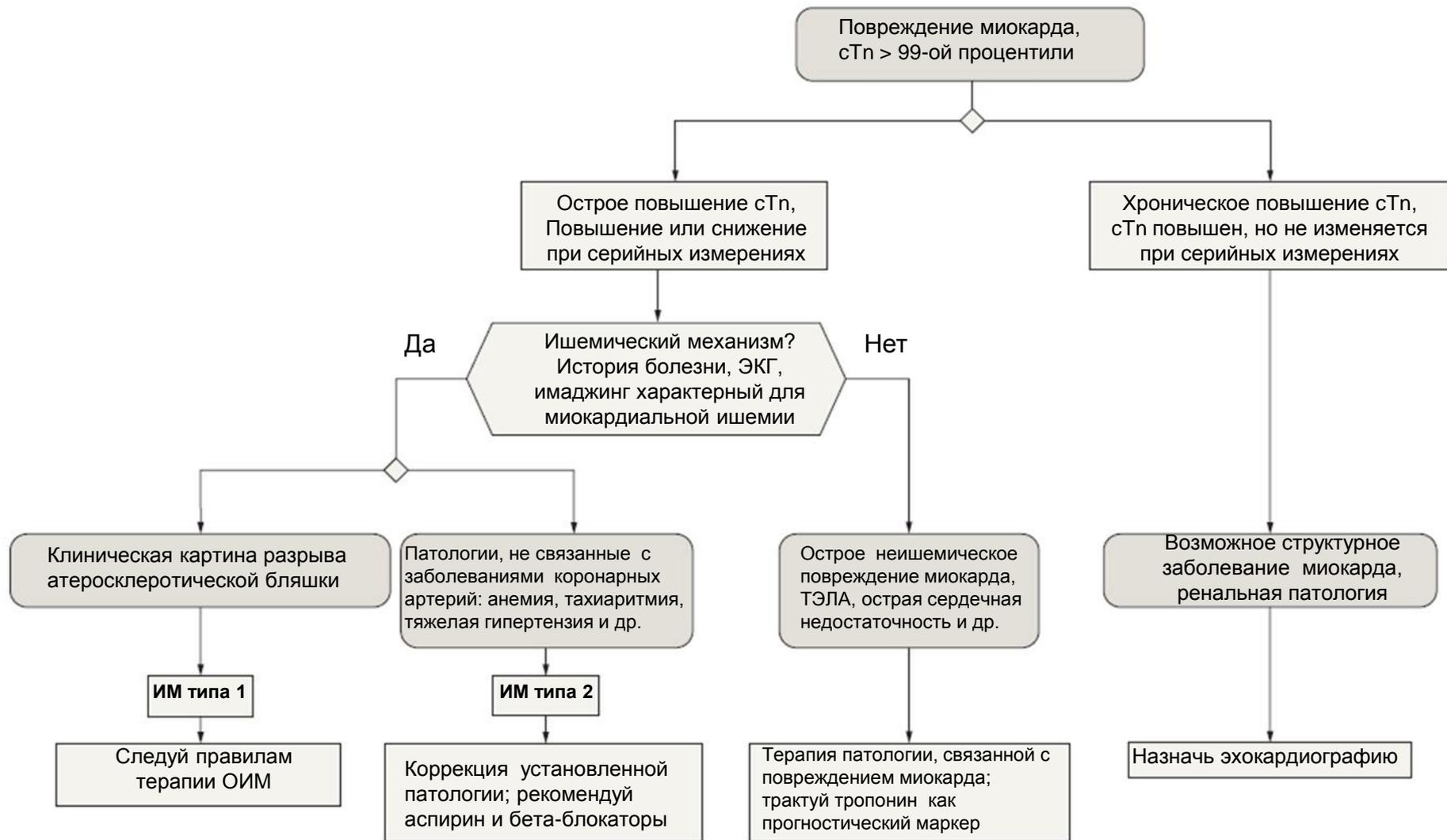
Thygesen K, Mair J, Giannitsis E et al. How to Use High-Sensitivity Cardiac Troponins in Acute Cardiac Care. Eur Heart J. 2012;33 (18):2252–2257.

Ишемическое и неишемическое повышение тропонинов



Newby LK, Jesse RL, Babb JD et al. , ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents.
J Am Coll Cardiol. 2012 Dec 11;60(23):2427-63

Алгоритм интерпретации повышения hscTn



Когда следует назначать высокочувствительное измерение тропонина

- Поскольку повышенный тропонин не является строго специфическим для ИМ, его измерение следует проводить только при наличии клинических указаний на подозреваемый ИМ;
 - **Наивысший приоритет имеет назначение hs измерения для диагностики ИМ при симптомах, указывающих на ишемию и при недиагностической картине ЭКГ;**
 - Тропонин рекомендуется измерять для диагностики ИМ у пациентов с ХПН, *имеющих симптомы ИМ* (независимо от тяжести ренальных нарушений);
 - **При отсутствии специальных мероприятий, рекомендуемых при неишемическом повышении тропонинов, рутинное измерение тропонинов в неишемических клинических условиях *не* рекомендуется**
 - **за исключением:**
 - - измерения тропонинов для прогнозирования состояния пациентов с ХБП
 - - измерения тропонинов у пациентов, находящихся на химиотерапии и уже имеющих повреждение миокарда, вызванные фармпрепаратами
- Любое повышение уровней тропонинов связано с прогнозом неблагоприятных исходов вне зависимости от их причины.*

Высококчувствительное измерение тропонина при хронической сердечной недостаточности

- Измерение тропонина может применяться с целью прогнозирования развития ХСН;
- у пациентов с СН с сохраненной или не сохраненной фракции выброса повышенные тропонины имеют прогностическое значение для оценки риска смертности или госпитализации;
- уровни тропонина, превышающие 99-ую центиль, связаны с высокой вероятностью неблагоприятного исхода;
- при СН причины повышения сТп выше 99-ой центили могут быть разными и вызванными как коронарными, так и не коронарными механизмами;
- - хотя повышенные тропонины имеют при ХСН прогностическое значение, они не являются маркерами дифференцирующими ишемическую или неишемическую этиологию СН

Высококчувствительное измерение тропонина при острой сердечной недостаточности

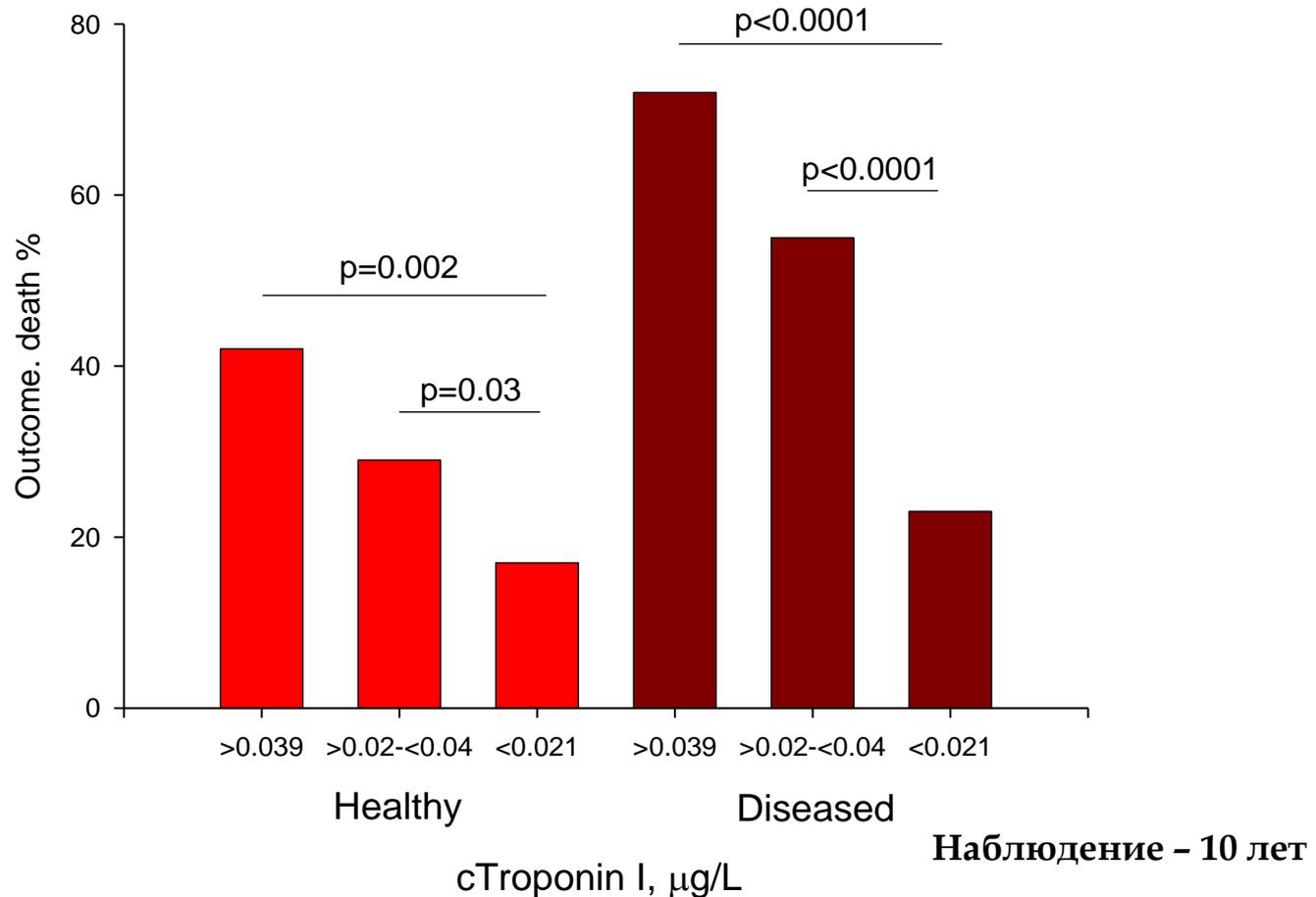
- при поступлении пациентов с признаками ОН тропонин должен быть срочно измерен для быстрого подтверждения или исключения ИМ типа I
- **повышенные тропонины всегда должны интерпретироваться с большим подозрением на ИМ типа I, особенно при:**
 - а) **повышении или снижении этого маркера,**
 - б) **типичных симптомах ишемии при неинвазивном тестировании или при,**
 - в) **очевидной новой утрате функции миокарда;**
- всеобщее определение ИМ предусматривает, что одно только повышение тропонинов, без наличия особо оговариваемых дополнительных признаков ИМ, не достаточно для выявления диагноза ИМ, или типа ИМ, или этиологии повышения тропонинов при СН;
- **при ОН тропонин выше 99-ой перцентили, связан с высокой вероятностью неблагоприятного исхода, более высокие концентрации тропонина связаны с более неблагоприятными исходами;**
- у госпитализированных пациентов в острых случаях уровни сТn могут повышаться и при лечении снижаться;
- **паттерны высвобождения тропонина в циркуляцию не могут применяться для заключения об их коронарном или некоронарном механизме и никаких предположений о наличии или отсутствии ОКС на основании этих паттернов делать не следует**

Клиническое значение неишемически повышенных высокочувствительных тропонинов

В общей популяции и среди амбулаторных пациентов hs-cTn выявляет лиц со «структурным» повреждением миокарда и повышенным риском летальности

hs-cTn - предиктор смертности в здоровой популяции

Outcome (Death) in 70 years old men, with or without CVD,
in relation to cTroponin I (AccuTnI)



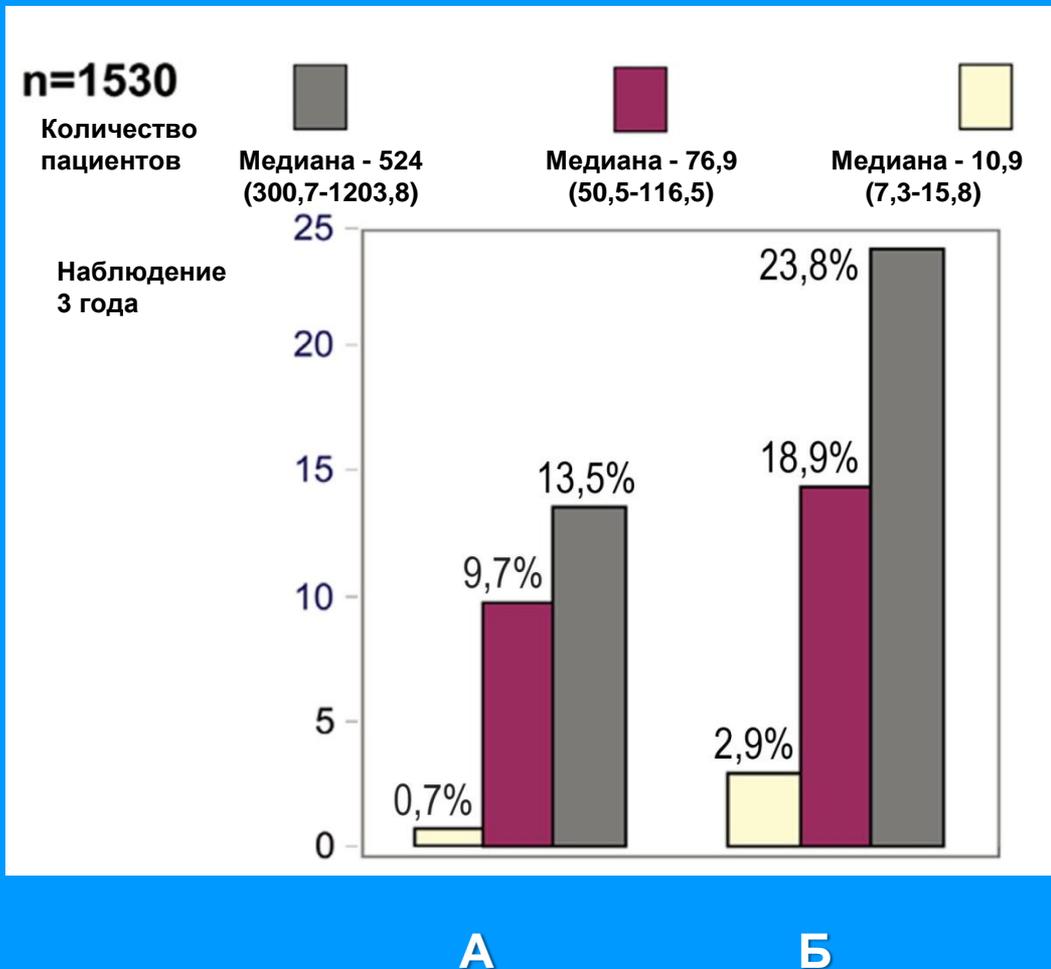
Диагнозы пациентов, поступивших в подозрением на ОКС с hscTnT > и < 99-ой процентили

3327 пациентов,



ИМСТ; ИМБСТ;
1,8% 4,3%

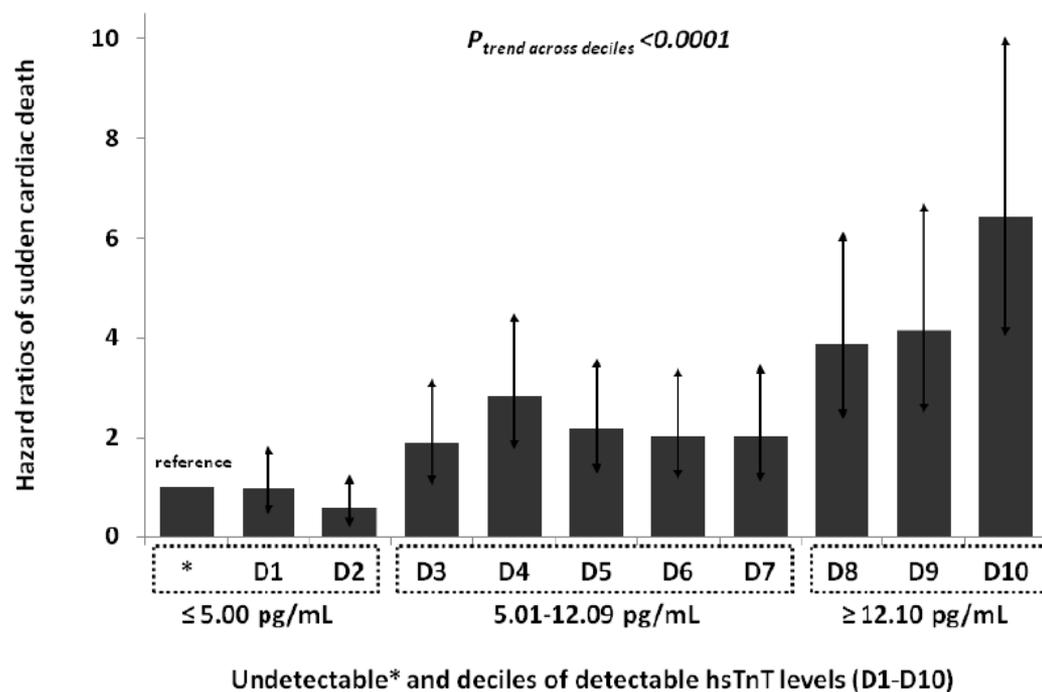
Риск смертности от всех причин при (А) ишемическом и (Б) неишемическом повышении hs-тропонинов



Кроме раннего выявления
большого количества пациентов
с ИМБСТ,
высокочувствительные тесты
выявляют еще большее
количество лиц
с неишемическими
структурными повреждениями
миокарда, имеющими риск
летальности в два раза
превышающий таковой
у лиц с ишемическими
повышенными
высокочувствительными
тропонидами

hsTn – предиктор **внезапной кардиальной смерти**

≤ 5,0 нг/мл 5,01-12,09 нг/мл ≥ 12,10 нг/мл

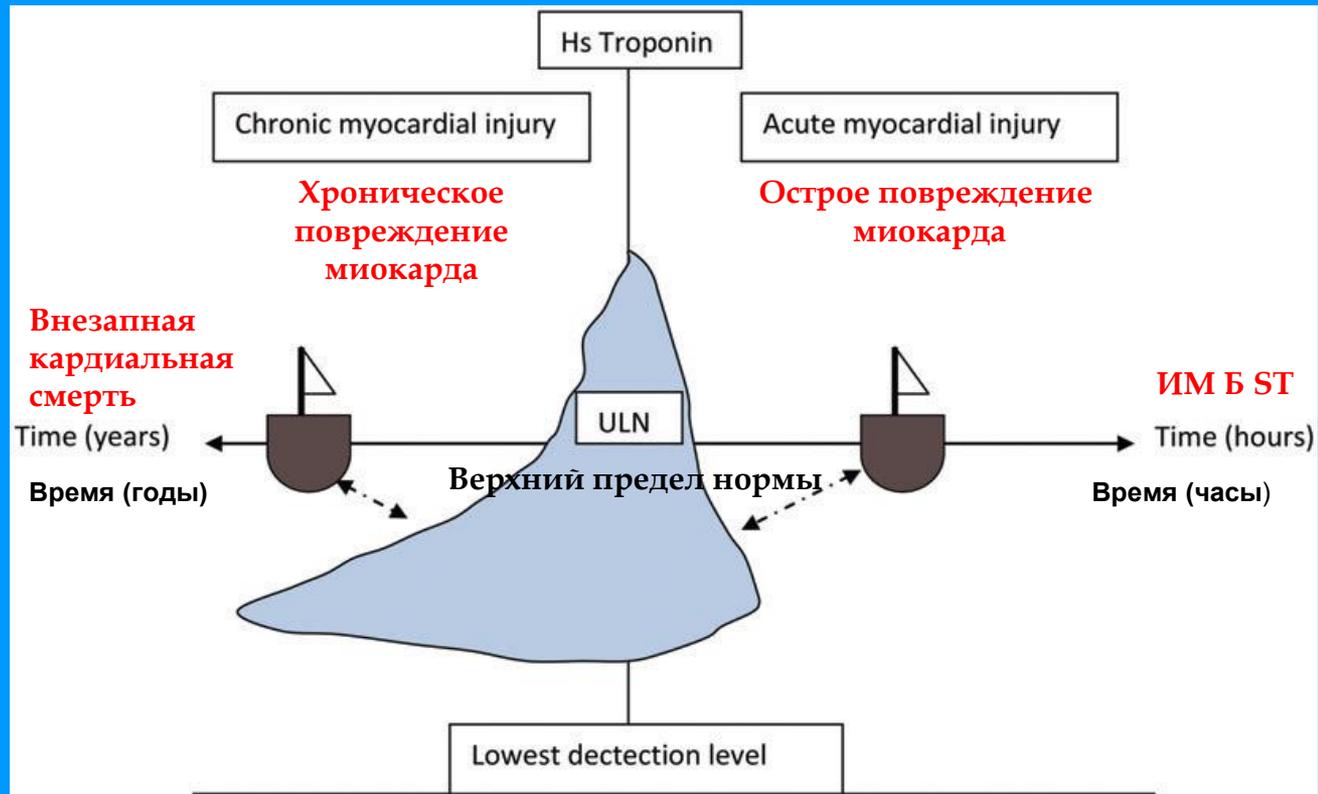


ВКС

~ 20% от
общей смертности,
~ 50% от
сердечно-сосудистой
смертности

4431 амбулаторный
пациент,
наблюдение 13 лет,
ВКС – 246 случаев

Неишемическое и ишемическое повышение высокочувствительных тропонинов: клиническое значение



Нижний предел определения

Claeys MJ. High-sensitivity troponin: does it predict the shape of the iceberg underneath the surface?
Eur Heart J. 2014 May 19



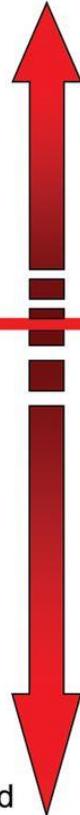
**Следует ли измерять
высокочувствительные
тропонины
в общей популяции
и у амбулаторных пациентов?**

Высокочувствительный тропонин стучится в дверь Highly sensitive troponins knocking at the door of primary prevention первичной профилактики

Evangelos Giannitsis* and Hugo A. Katus

High sensitivity troponins – submerging evidence

- AMI
- Myocarditis
- Pulmonary embolism
- Acute heart failure
- ESRD
- AVNRT



Conventional Sensitive
cTn

- Small NSTEMI or type II MI
- Myocardial injury:
- Chemotoxic
- Hypertensive crisis
- Earlier stages of CKD
- Marathon run
- Chronic PAH
- Chronic heart failure
- Stable CAD
- Tachycardia
- Myocardial ischemia ?
- General population middle-aged
- Community Screening ?



Hs-cTn
Contemporary sensitive



Level 4 Level 3 Level 2 Level 1

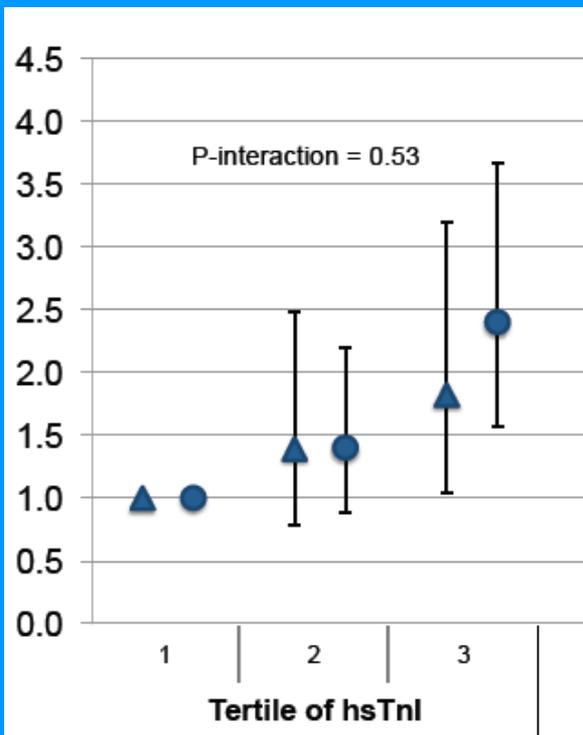
hscTn – предиктор сосудистых событий при первичной профилактике: вклад статиновой терапии

High Sensitivity Cardiac Troponin I and B-Type Natriuretic Peptide as Predictors of Vascular Events in Primary Prevention: Impact of Statin Therapy

Brendan M. Everett, Tanja Zeller, Robert J. Glynn, Paul M Ridker and Stefan Blankenberg

Circulation. published online March 30, 2015;

Риск неблагоприятных исходов



12956 нормолипидемических лиц
без исходных ССЗ,
Наблюдение 1,5 – 2,5 лет.
Уровни hscTn > 4,7 пг/мл у женщин
> 7,0 пг/мл у мужчин
повышают кардиориски в 2,5 раза.

Профилактическая терапия
Розувастатином (крестор)
снижала кардиориски
в 1,5 – 2,0 раза

Треугольник – крестор, круг – плацебо

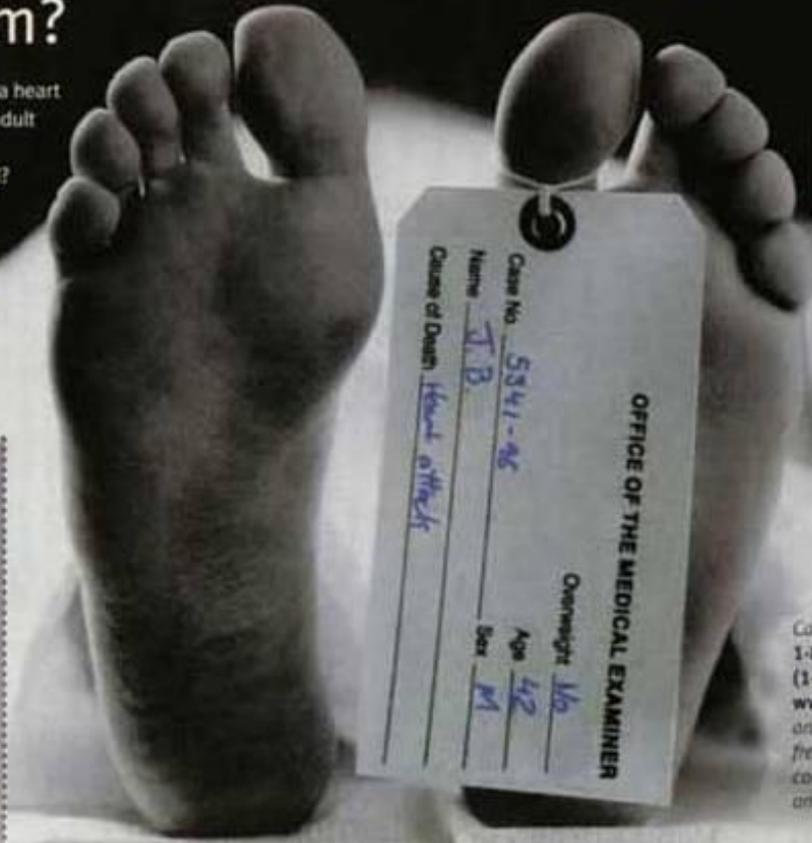
Which would you rather have, a **hs troponin** test or a final exam?

For many, the first sign of heart disease is a heart attack. Did you know that one out of two adult Canadians is at risk of developing heart disease because they have high cholesterol? And that cardiovascular disease IS the leading cause of death in Canada?

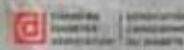
High cholesterol is a major risk factor for heart disease but managing your cholesterol can be quite simple.

If any of these apply to you, cut this screening test out and ask your doctor about getting your cholesterol tested:

- Woman 50 years or older
- Man 40 years or older
- Heart disease (angina, heart attack, coronary bypass, stroke, angioplasty)
- Diabetes
- Family history (mother, father, sister, brother or grandparent) of heart disease or high cholesterol
- Two or more of the following:
 - Overweight
 - Physically inactive
 - Smoker
 - High blood pressure



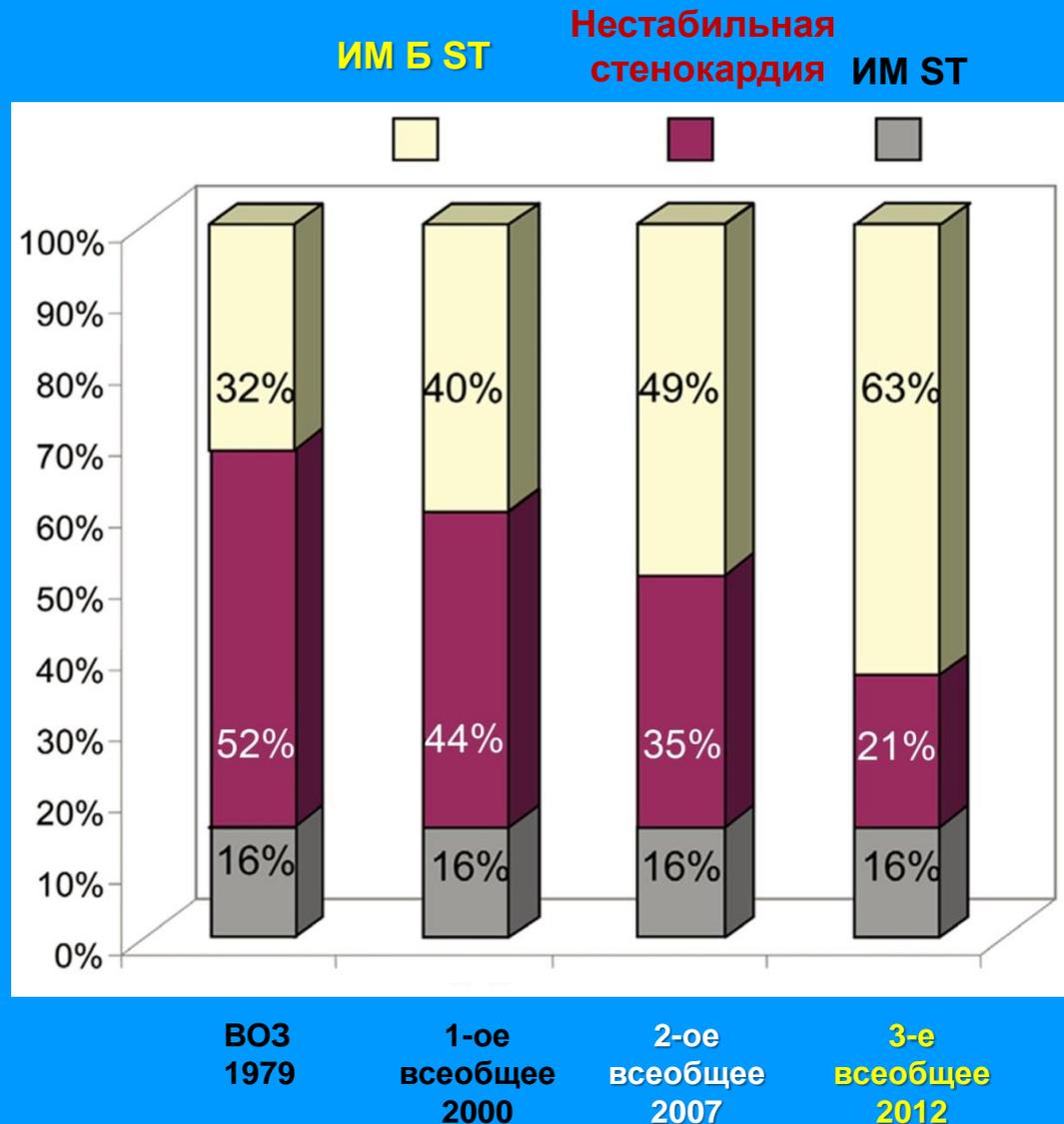
Call toll-free at 1-877-4-LOW-LDL (1-877-456-9535) or visit www.makingtheconnection.ca and you will receive this free booklet describing the connection between cholesterol and heart disease.



Следует ли определять высокочувствительные тропонины в общей популяции и у амбулаторных пациентов?

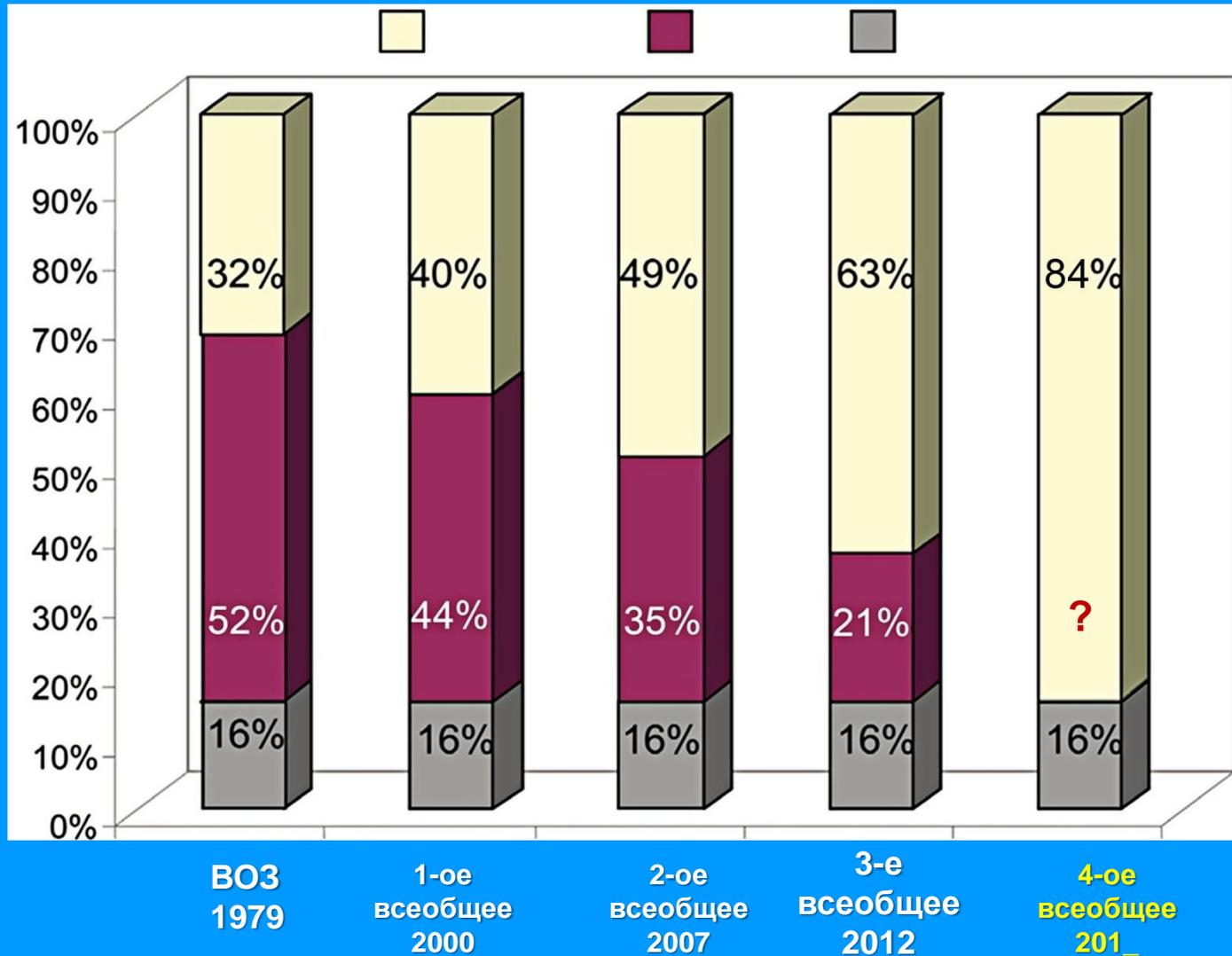
Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin for screening large populations of healthy people: is there risk? Clin Chem. 2011;57(4):537-9.

Доля инфарктов миокарда, выявляемых согласно различным международным определениям



К чему приведет 4-ое всеобщее определение ИМ 201_?

ИМ Б ST Нестабильная
стенкардия ИМ ST



Unstable Angina: Is It Time for a Requiem?

Eugene Braunwald and David A. Morrow

Нестабильная стенокардия: время для реквиема?

Circulation. 2013;127:2452-2457

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001258

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2013 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

A requiem is a choral musical work that is performed at the funeral of a great personage or at the close of an important era. Has not the time arrived to prepare a requiem for UA?

«Реквием это хоровое музыкальное произведение, которое исполняется на похоронах выдающейся личности или при завершении важной эры. Не пришло ли время подготовить реквием для нестабильной стенокардии?»

Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Unstable Angina: Is It Time for a Requiem?

Eugene Braunwald and David A. Morrow

Нестабильная стенокардия: время для реквиема?

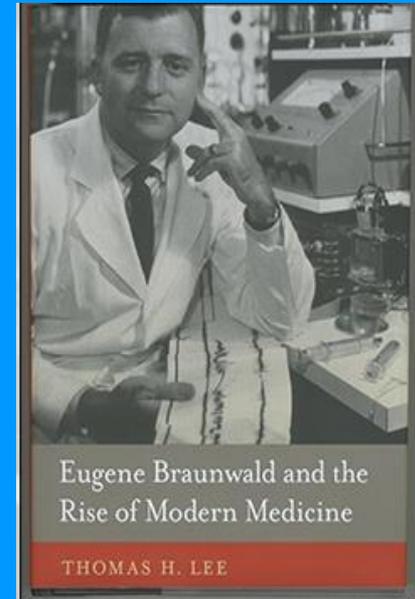
Circulation. 2013;127:2452-2457

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001258

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

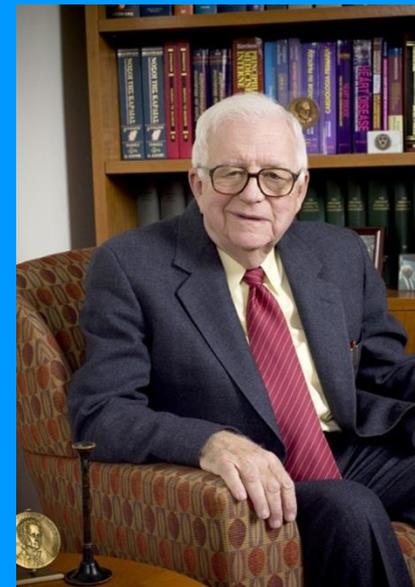
Copyright © 2013 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539



A requiem is a choral musical work that is performed at the funeral of a great personage or at the close of an important era. Has not the time arrived to prepare a requiem for UA?

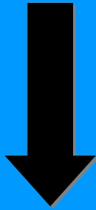
«Реквием это хоровое музыкальное произведение, которое исполняется на похоронах выдающейся личности или при завершении важной эры. Не пришло ли время подготовить реквием для нестабильной стенокардии?»



Острые коронарные синдромы: клинический спектр и манифестация

Acute Coronary Syndromes Clinical Spectrum and Presentation

Манифестация

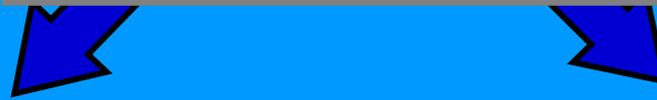


ОНТ



Госпитализация
6-24 ч

**Ишемический
дискомфорт в покое**
Ischemic Discomfort at Rest



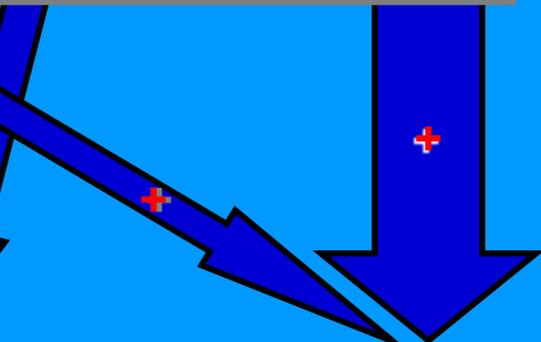
**Без элевации
ST- сегмента**

**Элевация
ST-сегмента**

«Отрицательный
кардиомакер»

«Положительный»
кардиомакер

ИМБСТ



**Нестабильная
стенокардия**

Non-Q-wave MI

Q-wave MI



Острые коронарные синдромы: клинический спектр и манифестация

Acute Coronary Syndromes Clinical Spectrum and Presentation

Манифестация



ОНТ



Госпитализация
6-24 ч

**Ишемический
дискомфорт в покое**
Ischemic Discomfort at Rest

**Без элевации
ST- сегмента**

**Элевация
ST-сегмента**

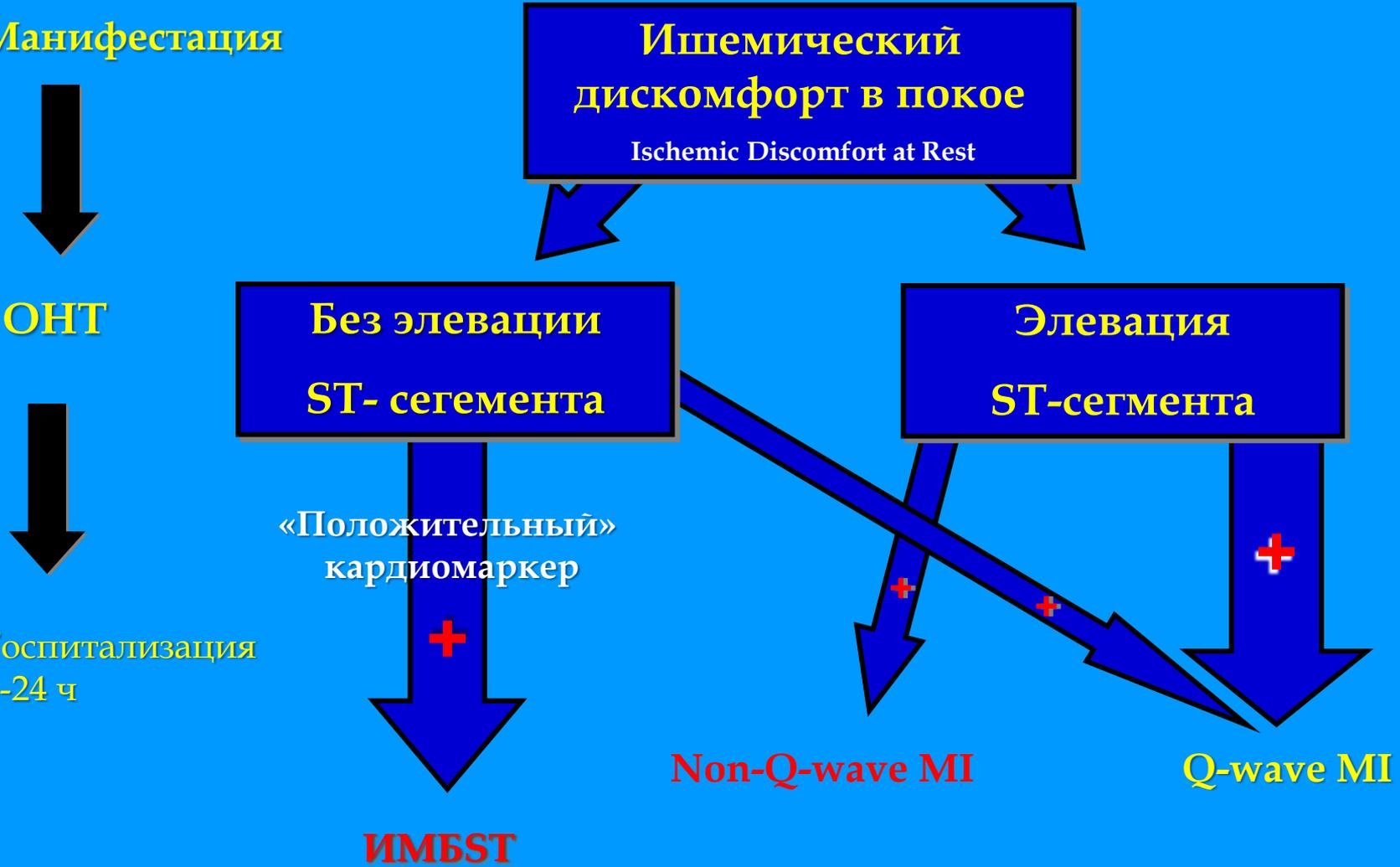
«Положительный»
кардиомаркер



ИМБСТ

Non-Q-wave MI

Q-wave MI



До свиданья, нестабильная стенокардия!





Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Biochemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinbiochem



Review

Effectiveness of practices for improving the diagnostic accuracy of Non ST Elevation Myocardial Infarction in the Emergency Department: A Laboratory Medicine Best Practices™ systematic review

Christopher Layfield^{a,*}, John Rose^a, Aaron Alford^a, Susan R. Snyder^b, Fred S. Apple^{c,d}, Farah M. Chowdhury^e, Michael C. Kontos^f, L. Kristin Newby^g, Alan B. Storrow^h, Milenko Tanasijevic^{ij}, Elizabeth Leibach^e, Colleen Shaw^e, Edward B. Liebow^k, Robert H. Christenson^l

«Мы рекомендуем для диагностики ИМБСТ сериные измерения ВЧ тропонинов без применения, дополнительных маркеров, использующих значение 99-ой перцентили в качестве пограничного уровня»

Based on the review of and the LMBP recommendation criteria, we recommend the use of cardiac troponin assays without additional biomarkers using the 99th percentile URL as the clinical diagnostic threshold for the diagnosis of NSTEMI.

We recommend serial sampling with one sample at presentation and at least one additional second sample taken at least 6 h later to identify a rise or fall in the troponin level

Высококочувствительные тропонины повышают эффективность диагностики ИМ

**Нс- тропонины повышают в 1,5 – 2 раза
количество выявляемых ИМ Б ST за счет снижения
количества диагнозов нестабильная стенокардия**

Sethi A. et al. Diagnostic accuracy of sensitive or high-sensitive troponin on presentation for myocardial infarction: a **meta-analysis and systematic review**. Vasc Health Risk Manag. 2014 Jul 21;10:435-50.

Li WJ et al. The early diagnostic and prognostic utility of high-sensitive troponin assays in acute myocardial infarction: a **meta - analysis**. Intern Med J. 2014 Nov 18.

Lipinski MJ, et al. Comparison of conventional and high-sensitivity troponin in patients with chest pain: a collaborative **meta- analysis**. Am Heart J. 2015 Jan;169(1):6-16.

Zhelev Z 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 Jan 20;350:h15.

Layfield C et al. Effectiveness of practices for improving the diagnostic accuracy of Non ST Elevation Myocardial Infarction in the Emergency Department: **A Laboratory Medicine Best Practices™ systematic review**. Clin Biochem. 2015 Mar; 48(4-5):204-12

Что говорят мета-анализы?



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Высокочувствительное измерение и интерпретация уровней кардиальных тропонинов

Тип клинических рекомендаций:
Правила проведения клинических лабораторных исследований

Москва, 2013



**измеряешь
высококочувствительные
тропонины?**

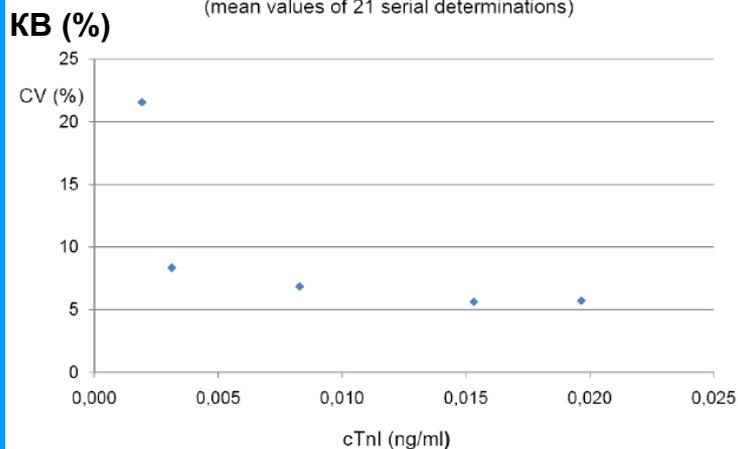


Иммунохемилюминисцентный Экспресс – анализатор PATHFAST®

Точное количественное измерение
в цельной крови, сыворотке и плазме
за 15 минут

hs-cTnI PATHFAST: аналитические характеристики

Imprecision Profile of PATHFAST cTnI according to NCCLS
at 0.001925, 0.003130, 0.008288, 0.015315 and 0.019656 ng/ml
(mean values of 21 serial determinations)



При 2 нг/л CV < 10%
отличное значение!

hsTnI - высокочувствительный тропонин,

диапазон 2,0 - 50 000 нг/л, CV < 10%,

hs СРБ - высокочувствительный СРБ,

ККМБ, Миоглобин, NT-проВНР, Д-димер

Пресепсин – новый маркер сепсиса

ХГЧ – диагностика беременности в критических
состояниях

Один анализ – один картридж

Одновременное измерение – 6 картриджей

hs cTnI 99-ая процентиль – 20 нг/л

Алгоритм диагностики ИМ: вч-Тропонин I PATHFAST (LSI Medience, Япония)

Диагностика ИМ без элевации ST сегмента
с помощью высокочувствительного измерения Тропонина I PATHFAST

Рабочий диагноз

Сердечная боль, подозрение на ОКС

ЭКГ

Без элевации ST-сегмента

PATHFAST Tnl,
при поступлении

>0,02 нг/мл

<0,02 нг/мл

PATHFAST сTnl,
через 3-6 ч

>0,02 нг/мл

>0,02 нг/мл
или динамика > 30%

<0,02 нг/мл

PATHFAST сTnl,
через 6-9 ч

>0,02 нг/мл
+ динамика > 30%

>0,02 нг/мл
или динамика > 30%

<0,02 нг/мл

Окончательный
диагноз

ИМ
без элевации ST сегмента

Исключение
ОКС

В течение 3 часов после острого
коронарного события:

- Устанавливает диагноз инфаркта миокарда без подъема ST сегмента (ИМ Б ST) с надежностью 95%
- Исключает ИМ Б ST с надежностью 100%

Сравнение прогностических значений
ИМ Б ST; ROC-анализа*

PATHFAST Tnl (cut-off \geq 0,02 нг/мл)	ОПЗ (%)	ППЗ (%)
При поступлении (0 ч)	86,1	93,4
3 часа	94,6	94,4
6 часов	93,6	90,3

ДИАКОН



**Мы работаем
больше,
чтобы вы
сомневались
меньше**



sale@diakonlab.ru
www.diakonlab.ru

142290, Пушкино, МО, пр. Науки 5.

Тел.: (495) 980 6339; 980 6338.

Тел\факс: (495) 980 6679

117452, Москва,

Внутренний проезд, д. 8, строение 9,

Тел.: (495) 975-78-10, 975-78-11

Тел\факс: (495) 975-78-12