

Vysokocitlivý troponín zlepšuje rizikovú stratifikáciu u kardiovaskulárneho ochorenia

High-sensitivity troponin can improve risk stratification in cardiovascular diseases

Ján Murín

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Súhrn

V roku 2018 publikovali spoločnosti American Heart Association (AHA) a American College of Cardiology (ACC) Odporúčanie k liečbe hypercholesterolémie. Identifikovali tam dve odlišné podskupiny pacientov s aterosklerotickým (AS) kardiovaskulárnym ochorením (KVO) s odlišnými odporúčaniami k liečbe. Nedávno prebehla prospektívna biomarkerová substúdia štúdie PEGASUS-TIMI 54: 8 635 pacientov, podskupina s veľmi vysokým rizikom pre KVO, a druhá štúdia, ktorej sa zúčastnili pacienti s nízkym rizikom podľa zmienovaných Odporúčaní, ale pacienti boli navyše stratifikovaní podľa sérových hladín vysokosenzitívneho troponínu I (hs – high sensitive TnI). Do úvahy sa brali dve hodnoty: 2 ng/l (čo je limit detekcie hladiny v sére) a 6 ng/l (čo je hranica pre zvýšené KV-riziko). Pacienti v tejto štúdii mali prekonaný infarkt myokardu 1–3 roky pred zaradením, mali aspoň 50 rokov a mali navyše aspoň jeden výrazne zvýšený iný rizikový parameter. Primárnym endpointom (EP) bol „výskyt KV-úmrtnia, prekonanie infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody“ (obdobie štúdie október 2010 až december 2014), ale analýza prebehla až v období jún 2019 až január 2020. Priemerný vek bol 65 r (medián), 76,6 % zaradených boli muži. Pacienti s klinickými kritériami pre veľmi vysoké riziko výskytu KVO mali primárny EP (3-ročné obdobie) u 8,8 % v porovnaní s 5 % u pacientov zaradených v nízko-rizikovej podskupine (RR 2,01; S). Ak sa v podskupine vysoko rizikových pacientov pre KVO vykonala ešte stratifikácia rizika podľa sérovej hladiny hs-TnI, tak 9 % pacientov s nedetekovateľnou hladinou hs-TnI malo 3-ročný výskyt primárneho EP len 2,7 % (menej ako bol priemerný výskyt v podskupine pacientov s nízkym rizikom pre KVO). Analogicky v podskupine s nízkym rizikom KVO bolo 22,6 % pacientov s hs-TnI > 6 ng/l, a tu bol výskyt primárneho EP 9,1 %, teda ako bol priemerný výskyt príhod v podskupine s veľmi vysokým KV-rizikom. Teda na základe týchto výsledkov možno tvrdiť, že stratégia so zahrnutím hodnotenia hs-TnI v sére je užitočná pri Odporúčaníach, kde sa hodnotia klinicky pacienti i čo do KV-rizika.

Kľúčové slová: aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (ASKVO) – hs-troponín I (hs-TnI) – odporúčania pre liečbu hypercholesterolémie – riziková stratifikácia

Summary

In 2018 AHA and ACC Societies published cholesterol management guidelines. They identified two distinct groups of patients with atherosclerotic cardiovascular disease (CVD) with different treatment recommendations. A prospective cohort biomarker substudy (PEGASUS TIMI 54 study) was performed (8 635 patients, subgroup with very high-risk for CVD and another with lower risk for CVD due to mentioned guidelines, but patients were stratified also on the basis of hs-troponin I serum levels using cut points 2 ng/l as limit for detection and 6 ng/l for risk threshold). All patients had myocardial infarction 1 to 3 years before enrollment, were at least 50 years of age and had at least 1 high-risk feature. Primary end-point (EP) was a composite of CV death, myocardial infarction or stroke (study from 2010 October – 2014 December, but analyzed in 2019 June – 2020 January). The median age was 65 years, 76.6% were men. Patients with clinical criteria for very-high risk of CVD had primary EP (3 year event rate) 8.8% compared with 5% in patients with lower-risk of CVD (HR 2.01, S). When patients in the very-high risk CVD were further stratified by hs-TnI levels – 9% of these patients had undetected hs-TnI and their 3 year event rate was only 2.7% (less than the overall rate in the lower risk CVD subgroup). Analogously in the lower-risk subgroup of CVD, 22.6% of patients had hs-TnI > 6 ng/l and their event rate was

9.1% (as was the overall rate in very high-risk subgroup of patients for CVD). From these findings we can say that strategy incorporating hs-TnI into guideline derived CVD risk algorithm is useful.

Key words: atherosclerotic cardiovascular disease – guidelines for cholesterol management guidelines – hs-troponin I – risk stratification

✉ **prof. MUDr. Ján Murín, CSc.** | jan.murin@gmail.com | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie | Received 17. 8. 2022

Prijaté po recenzii | Accepted 29. 9. 2022

Úvod

Viaceré klinické práce preukázali u pacientov silnú asociáciu medzi ich kardiovaskulárnym (KV) aterosklerotickým (AS) ochorením a hodnotou vysokocitlivého troponínu I (hs-Tn – high sensitive TnI) v ich sére [1–6]. Napriek tejto skutočnosti sa však vyšetovanie hs-TnI v rutínnej klinickej praxi nevyužíva.

Odporúčanie pre manažment hypercholesterolémie [7] amerických kardiologických spoločností (AHA i ACC) z roku 2018 identifikuje dve podskupiny pacientov s aterosklerotickým KV-ochorením (ASKVO). Jednak podskupinu pacientov s veľmi vysokým KV-rizikom (≥ 2 prekonané vážne KV-príhody alebo prekonanie len jednej KV-príhody, ale súčasne prítomnosť viacerých KV-rizikových faktorov u tejto osoby). Druhou podskupinou sú ostatní pacienti s ASKVO, teda pacienti, u ktorých KV-riziko nie je veľmi vysoké, teda je vlastne nízke. Avšak Odporúčanie pre liečebný prístup (u hypercholesterolémie) sa u spomenutých 2 podskupín pacientov líši, a to nasledovne:

1. Pacienti v podskupine s vysokým KV-rizikom majú byť liečení silnými statínmi bez ohľadu na vek a pacienti v podskupine druhej (nízko-rizikovej) majú byť silnými statínmi liečení len vtedy, keď majú menej ako 75 rokov.

2. V prípade ezetimibu je tento odporúčaný pacientom s vysokým KV-rizikom (ako indikácia IIa), ale pre pacientov s nižším KV-rizikom má ezetimib len indikáciu IIb.

3. V prípade PCSK9 inhibítorov sú tieto odporúčané pacientom s vysokým KV-rizikom s indikáciou IIa, ak je u nich sérová hladina LDL-C ≥ 70 mg/dl (1,81 mmol/l), ale nie sú indikované pre liečbu pacientov s nízkym KV-rizikom.

Marston et al [8] sa pokúšali preukázať, že riziková KV-stratifikácia pomocou vyšetovania hs-TnI je užitočná v rutínnej klinickej praxi. O nej referujeme.

Čo ponúka štúdia PEGASUS-TIMI 54?

Charakteristika

Podskupina práve uvedenej štúdie (tzv. **biomarkerová podštúdia**) zahrnula **8 635 pacientov** v štúdiu Prevention of cardiovascular events in patients with prior

heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin – thrombolysis in myocardial infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) [9]. Štúdia PEGASUS-TIMI 54 bola medzinárodná, randomizovaná štúdia porovnávajúca ticagrelor s placebom u pacientov s prekonaným infarktom myokardu.

Táto „biomarkerová podštúdia“ vyhodnocovala **asociáciu hs-TnI hladiny v sére pacientov s KV-rizikom** podľa princípov Odporúčaní 2018 AHA/ACC pre manažment cholesterolémie [7]. Pri tejto analýze pacientov v podštúdiu zhodnocovali ich KV-riziko (buď boli vysoko KV-rizikový alebo boli nízko KV-rizikový) podľa ich KV-anamnézy a podľa prítomnosti komorbidít – vychádzali z Odporúčaní AHA/ACC pre liečbu hypercholesterolémie z roku 2018 [7]. Títo pacienti však boli súčasne klasifikovaní čo do KV-rizika aj podľa sérových hladín hs-TnI (Architect assay, Abbott): hodnota 2 ng/l bola limitom detekcie hs-TnI v sére a hodnota 6 ng/l bola dolným limitom KV-rizika [10–13] a následne porovnali KV-riziko zahrnutého pacienta podľa klinickej rizikovej klasifikácie a tiež podľa troponínovej (hodnota hs-TnI v sére) klasifikácie.

Zaradené osoby (pacienti) prekonalí v období 1–3 rokov pred zaradením do štúdie infarkt myokardu, boli ≥ 50 roční a mali prítomný aspoň 1 vysokorizikový parameter. Štúdia bola vykonaná v období od októbra 2010 do decembra 2014, ale analýza zhodnotenia KV-rizika (na základe klinických vs biomarkerových hs-TnI kritérií) sa vykonala až v období od júna 2019 do januára 2020.

Klinický prístup ku KV-rizikovej klasifikácii: Podskupina s veľmi vysokým ASKV-rizikom bola nasledovná: 1. pacient prekonal aspoň dve veľké KV-príhody (akútny koronárny syndróm v poslednom roku pred zaradením do štúdie, prekonaný infarkt myokardu v období pred posledným rokom pred zaradením do štúdie, prekonaná ischemická náhla cievna mozgová príhoda alebo prítomné periférne vaskulárne ochorenie – revaskularizácia, amputácia či klaudikácia s hodnotou ABI, t. j. členkovo-brachiálny index $< 0,90$), alebo 2. pacient mal aspoň jednu veľkú prekonanú KV-príhodu plus viaceré vysokorizikové faktory (vek ≥ 65

rokov, predošlá koronárna revaskularizácia, diabetes, hypertenzia, fajčenie, apoB sérová hladina ≥ 90 mg/dl, t. j. $\geq 1,75$ $\mu\text{mol/l}$ napriek liečbe statínom, prítomné srdcové kongestívne zlyhávanie alebo chronické obličkové ochorenie s eGF, t. j. s glomerulárnou filtráciou < 60 ml/min). (Poznámka autora: apoB bol náhradným ukazovateľom sérovej hladiny LDL-C, lebo v štúdiu PEGASUS-TIMI 54 bol meraný lipoproteín apoB; hodnota apoB 90 mg/dl, t. j. 1,75 $\mu\text{mol/l}$, odpovedá hodnote LDL-C 100 mg/dl, t. j. 2,59 mmol/l) [9,14,15]. **Podskupina s nízkym KV-rizikom** boli tí pacienti, ktorí nemali charakteristiky predošlej podskupiny, ale prekonalí tiež v minulosti infarkt myokardu.

Biomarkerový prístup ku KV-rizikovej stratifikácii. Kardiálny sérový hs-TnI sa meral v centrálnom laboratóriu (Boston, USA, Assay ARCHITECT, fa Abbott). Pacientov stratifikovali čo do KV-rizika do troch podskupín rizika: a) **nedetekovateľná hodnota sérovej hladiny hs-TnI** (< 2 ng/l), b) **nízka hodnota hladiny hs-TnI** (2–6 ng/l) a c) **vysoká hodnota hladiny hs-TnI** (> 6 ng/l). Uvedené hodnoty u týchto KV-stabilných pacientov boli pod 99. percentilom (horná hranica normy bola v priemere 26 ng/l, a táto hodnota bola u mužov 34 ng/l a u žien 16 ng/l), no a hodnoty vyššie od práve uvedených sú odporúčané pre diagnózu akútneho infarktu myokardu [16,17].

Endpointy

Výsledky v tejto podskupine zaradených boli nasledovné: a) **Zložený výskyt KV-úmrťi** – infarkt myokardu či cievnych mozgových príhod b) **Druhotné endpointy** boli nasledovné: individuálne komponenty primárneho endpointu, úmrtie na ischemickú chorobu srdca a celková mortalita. Pacienti boli sledovaní 33 mesiacov (medián, kde rozsah sledovania bol 27–38 mesiacov). Centrálna „príhodová“ komisia overovala KV-príhody a zohľadňovala pritom prítomné klinické charakteristiky u pacientov – a súčasne táto komisia bola „zaslepená“ o liečbe pacientov ako aj o vstupných sérových hodnotách hs-TnI.

Štúdia PEGASUS-TIMI 54, podskupina s biomarkerovou analýzou – výsledky

Charakteristiky pacientov v biomarkerovej podštúdiu: spolu tu bolo zaradených 8 635 pacientov, vek 65 rokov (medián, rozsah 58–71 rokov), muži tvorili skupinu 6 614 osôb (76,6 %), 96,6 % boli belosi a 2 % , t. j. 176 osôb, boli afro-američania. Podľa klinických kritérií patrilo 6 789 pacientov (78,6 %) do vysokorizikovej KV-skupiny (z nich väčšina, t. j. 6 342 osôb, teda 93,4 %, sem bola zaradená výskytom jednej veľkej KV-príhody a prítomnosťou viacerých vysokorizikových faktorov/stavov, no a menšina, t. j. 447 osôb, teda 6,6 %, sem

bola zaradená výskytom aspoň dvoch veľkých KV-príhod v minulosti), no a ostatní (1 846 osôb teda 21,4 %) patrili do nízko-rizikovej KV-skupiny (všetci mali jednu prekonanú veľkú KV-príhodu a 1 511 osôb malo k tomu prítomný aspoň jeden KV-rizikový faktor/príhodu a 335 osôb nemalo KV-príhodu či rizikový faktor). Statínovú liečbu malo 8 199 osôb, t. j. 95 % zaradených.

Údaje o hs-TnI u týchto pacientov, získané pri vstupe do štúdie: 4 ng/l (medián, rozsah 3–7 ng/l), celkovo 7 715 pacientov (89,3 %) malo detekovateľnú hodnotu hs-TnI (t. j. ≥ 2 ng/l) a z nich 5 028 pacientov (65,2 %) malo hodnotu hs-TnI v úrovni 2–6 ng/l a 2 687 pacientov (34,8 %) malo túto hodnotu > 6 ng/l (a tieto osoby boli staršie, viac bolo mužov, osoby trpeli častejšie komorbiditami: diabetes, hypertenzia, koronárna revaskularizácia pred zaradením do štúdie, prítomné srdcové zlyhávanie a chronická obličková choroba).

Porovnanie podskupín s veľmi vysokým a s nízkym rizikom ASKVO: spomedzi 8 635 pacientov v tejto analýze u 610 (7,1 %) z nich sa vyskytol primárny EP (KV-úmrťi – infarkt myokardu – cievna mozgová príhoda) a v podskupine pacientov s veľmi vysokým KV-rizikom bolo významne viac KV-prípadoch primárneho EP: 3-ročný výskyt týchto prípadov bol 8,8 % vs 5,0 % prípadov v podskupine zaradených s nízkym KV-rizikom, s RR (relatívnym rizikom) 2,01 (95 % CI: 1,58–2,57; $p < 0,001$). A významné rozdiely boli aj pre komponenty primárneho EP medzi porovnávanými rizikovými podskupinami (v „prospech“ veľmi rizikových chorých).

Stratifikácia zaradených pacientov podľa sérovej hladiny hs-TnI: výskyt príhod primárneho EP bol na konci 3-ročnej doby hodnotenia nasledovný – v podskupine s hs-TnI $< 6,0$ ng/l to bolo 5,5 % a v podskupine s hs-TnI $> 6,0$ ng/l to bolo 13,5 %. Pacienti s nižšími sérovými hladinami hs-TnI mali rovnaké riziko vzniku príhod primárneho EP ako pacienti s nízkym rizikom hodnotení klinickým prístupom podľa Odporúčaní. Ale pacienti s hodnotami hs-TnI v sére ≥ 6 ng/l mali vyšší výskyt KV-príhod (primárneho EP), než tomu bolo u pacientov hodnotených klinickým prístupom (podľa Odporúčaní) a patriacim do podskupiny s veľmi vysokým výskytom KV-príhod. Stratifikácia rizika výskytu KV-príhod primárneho EP v priebehu 3 rokov dopadla nasledovne u tých, kde hodnota hs-TnI bola $< 6,0$ ng/l: výskyt príhod bol 2,8 % (ak pacienti mali hodnotu hs-TnI $< 2,0$ ng/l) a bol 6,0 % (ak pacienti mali hodnoty hs-TnI v rozmedzí 2,0–6,0 ng/l). Pacienti v podskupine s hodnotami hs-TnI 2–6 ng/l mali 2-násobne vyššie riziko výskytu KV-príhod s RR 2,38 (95% CI: 1,47–3,85; $p < 0,001$) než pacienti s hodnotami hs-TnI $< 2,0$ ng/l, ale pacienti s hodnotami hs-TnI $> 6,0$ ng/l mali toto riziko 5-násobne vyššie (oproti pacientom s hs-TnI $< 2,0$ ng/l) s RR 4,83 (95% CI: 2,98–7,84; $p < 0,001$).

U 5 028 pacientov (58,2 %) boli sérové hladiny hs-TnI medzi 2 a 6 ng/l (a preto ich možno považovať za podskupinu, ktorá predstavuje „priemernú“ KV-rizikovú skupinu). Podskupina pacientov s hodnotou hs-TnI < 2 ng/l mala významne nižšie (polovičné) KV-riziko s RR 0,42 (95,% CI: 0,26–0,68; p < 0,001) a podskupina s hs-TnI > 6 ng/l ho mala 2-násobne vyššie s RR 2,03 (95% CI: 1,71–2,41; p < 0,001) oproti KV-riziku predtým uvedenej „priemernej“ KV-rizikovej podskupine. V podskupine pacientov s nedetekovateľnými hladinami hs-TnI (t. j. < 2,0 ng/l) sa nevyskytlo KV-úmrť.

Analýza pacientov, ktorí klinickým hodnotením (podľa Odporúčaní) patrili do veľmi vysoko KV-rizikovej podskupiny (celkový výskyt KV-príhod tu bol 8,8 %) boli ešte stratifikovaní podľa sérových hladín hs-TnI a táto stratifikácia preukázala nasledovné skutočnosti: a) 614 spomedzi 6 789 pacientov (t. j. 9 %) malo hodnotu hs-TnI < 2 ng/l a u nich bol 3-ročný výskyt KV-príhod primárneho EP len 2,7 %, b) 3 905 spomedzi 6 789 pacientov (t. j. 57,5 %) malo hodnotu hs-TnI v úrovni 2–6 ng/l a u nich bol 3-ročný výskyt KV-príhod už 6,5 % a c) 2 270 spomedzi 6 789 pacientov (t. j. 33,4 %) malo hodnoty hs-TnI > 6 ng/l a tu bol 3-ročný výskyt KV-príhod až 14,3 %.

A ako to bolo s podobnou analýzou v skupine pacientov, kde podľa klinických kritérií (Odporúčaní) títo patrili do nízko KV-rizikovej skupiny (3-ročný výskyt príhod tu bol 5 %): a) 306 spomedzi 1 846 pacientov (t. j. 16,6 %) malo hodnotu hs-TnI < 2 ng/l a u nich bol 3-ročný výskyt KV-príhod (primárneho EP) len 3,1 %, b) 1 123 spomedzi 1 846 pacientov (t. j. 60,8 %) malo hodnotu hs-TnI v úrovni 2–6 ng/l a u nich bol výskyt KV-príhod 4,0 % a c) 417 spomedzi 1 846 pacientov (t. j. 22,6 %) malo hodnotu hs-TnI v úrovni > 6,0 ng/l a u nich bol výskyt KV-príhod 9,1 % (teda najvyšší).

Pridanie hodnoty sérového hs-TnI k stratifikácii KV-rizika pacientov podľa klinického prístupu (Odporúčaní) významne zlepšilo túto KV-stratifikáciu.

Posolstvo analýzy: stratifikácie KV-rizika s pridaním hodnoty sérového hs-TnI

Odporúčania (v tomto prípade Americké – AHA/ACC) pre manažment (hyper)cholesterolémie identifikujú 2 rozdielne rizikové (kardiovaskulárne) podskupiny osôb (s veľmi vysokým vs s nízkym KV-rizikom). Ak k obom spomenutým, klinicky zistiteľným rizikovým podskupinám pridáme ďalšiu stratifikáciu KV-rizika podľa sérovej hodnoty hs-Tn, tak ešte lepšie stratifikujeme prognózu pacientov.

Pacienti s klinickým prístupom k stratifikácii KV-rizika nie sú vždy „rovnakí“, záleží tu na intenzite ASKVO a na prítomnosti komorbidít – a teda niektorí sú rizi-

kovejší a vyžadovali by preto intenzívnejšiu hypolipidemickú liečbu (obvykle silným statínom vo vysokej dávke a s pridaním ezetimibu – a ev. i s liečbou inhibítormi PCSK9) [7,18].

Meraním sérovej hladiny hs-TnI jednoducho, rýchlo a významne identifikujeme pacientov ako nízko KV-rizikových, ako stredne a ako i vysoko KV-rizikových – pričom hodnoty hs-TnI 2,0 ng/l a 6,0 ng/l na to postačujú. Treba pridať aj informáciu z analýzy, že 10,7 % pacientov (920 spomedzi 8 635 osôb) malo nezistiteľnú hodnotu sérového hs-TnI (teda sérová hladina bola < 2,0 ng/l) a nikto z nich v priebehu 3-ročného sledovania neprekonal KV-príhodu. A využitie analýzy hs-TnI dovolilo u 20–25 % zaradených pacientov (klinickými kritériami ako nízkorizikových) ich reklasifikáciu na vysokorizikových a dovoľovalo to potom ich aj správne liečiť hypolipidemikami. A vyskytujú sa i pacienti, ktorí klinickou analýzou patria do podskupiny vysoko KV-rizikových, ale majú nedetekovateľné sérové hladiny hs-TnI – a teda vlastne nepatria do skupiny KV-rizikových.

Neprekvapuje preto, že americké (AHA a ACC) odporúčania pre manažment arteriálnej hypertenzie [19] tiež zaviedli do rizikovej stratifikácie analýzu sérovej hladiny hs-Tn.

Možno sa domnievať, že využitie analýzy sérovej hladiny hs-Tn je výhodné pri analýze stratifikácie KV-chorých. Našepkáva, kto je vysoko KV-rizikový, a preto potrebuje intenzívnu KV-liečbu, a tiež, kto takým nie je, a preto nevyžaduje intenzívnu KV-liečbu.

Literatúra

1. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010; 304(22): 2503–2512. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1768>>.
2. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS et al. [Prevention of Events With Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators]. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 361(26):2 538–2547. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805299>>.
3. White HD, Tonkin A, Simes J et al. [LIPID Study Investigators]. Association of contemporary sensitive troponin I levels at baseline and change at 1 year with long-term coronary events following myocardial infarction or unstable angina: results from the LIPID Study (Long-term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(4): 345–354. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1643>>.
4. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE et al. [BARI 2D Study Group]. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(7): 610–620. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1415921>>.
5. Cavender MA, White WB, Jarolim P et al. Serial measurement of high-sensitivity troponin I and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus in the EXAMINE Trial (Examination of Cardiovascular Outcome With Alogliptin Versus Standard of Care). *Circulation* 2017; 135(20): 1911–1921. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024632>>.

6. Bonaca MP, O'Malley RG, Jarolim P et al. Serial cardiac troponin measured using a high sensitivity assay in stable patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(3): 322–323. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.046>>.
7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139(25): e1082–e1143. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>>.
8. Marston NA, Bonaca MP, Jarolim P et al. Clinical application of hs troponin testing in the atherosclerotic cardiovascular disease framework of the current cholesterol guidelines. *JAMA Cardiol* 2020; 5(11): 1255–1262. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2981>>.
9. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. [PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators]. Long-term Use of Ticagrelor in Patients With Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015; 372(19): 1791–1800. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>>.
10. Ford I, Shah AS, Zhang R et al. High-sensitivity cardiac troponin, statin therapy, and risk of coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(25): 2719–2728. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.020>>.
11. Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N et al. BiomarCaRE Investigators. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE Consortium. *Eur Heart J* 2016; 37(30): 2428–2437. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw172>>.
12. Everett BM, Zeller T, Glynn RJ et al. High-sensitivity cardiac troponin I and B-type natriuretic peptide as predictors of vascular events in primary prevention: impact of statin therapy. *Circulation* 2015; 131(21): 1851–1860. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014522>>.
13. Omland T, de Lemos JA, Holmen OL et al. Impact of sex on the prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population: the HUNT Study. *Clin Chem* 2015; 61(4): 646–656. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2014.234369>>.
14. Tani S, Yagi T, Atsumi W et al. Relation between low-density lipoprotein cholesterol/apolipoprotein B ratio and triglyceride-rich lipoproteins in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-017-0606-7>>.
15. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia, part 1: full report. *J Clin Lipidol* 2015; 9(2): 129–169. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2015.02.003>>.
16. Apple FS, Simpson PA, Murakami MM. Defining the serum 99th percentile in a normal reference population measured by a high-sensitivity cardiac troponin I assay. *Clin Biochem* 2010; 43(12): 1034–1036. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.05.014>>.
17. Apple FS, Collinson PO. [IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers]. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012; 58(1): 54–61. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2011.165795>>.
18. Roe MT, Li QH, Bhatt DL et al. Risk categorization using new American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for cholesterol management and its relation to alirocumab treatment following acute coronary syndromes. *Circulation* 2019; 140(19): 1578–1589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042551>>.
19. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e13–e115. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>>.