

Nowe badania w kardiologii interwencyjnej – czy zmienią codzienną praktykę kliniczną?

New clinical trials in interventional cardiology: will they change daily clinical practice?

STRESZCZENIE

Niedawno zakończył się Kongres Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), na którym przedstawiono pięć nowych wytycznych dotyczących: 1) cukrzycy, stanu przedcukrzycowego oraz chorób układu sercowo-naczyniowego, 2) dyslipidemii, 3) ostrej zatorowości płucnej, 4) częstoskurczów nadkomorowych oraz 5) przewlekłych zespołów wieńcowych. Zaprezentowano także wyniki wielu nowych badań klinicznych. W pracy omówiono badania: COMPLETE, EVOPACS, HISTORIC, ISAR-REACT 5, MITRA-FR, NZOTACS, POPULAR AGE, RAPID-TNT, THEMIS, THEMIS-PCI oraz TRANSIENT.

Słowa kluczowe: kongres Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, badania kliniczne, wytyczne

Kardiol. Inwazyjna 2019, 14 (3), 3–7

ABSTRACT

The Congress of the European Society of Cardiology (ESC) has recently ended, at which five new guidelines were presented on: 1) diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases, 2) dyslipidemia, 3) acute pulmonary embolism, 4) supraventricular tachycardia and 5) chronic coronary syndromes. The results of several new clinical trials were also presented. The paper discusses the following studies: COMPLETE, EVOPACS, HISTORIC, ISAR-REACT 5, MITRA-FR, NZOTACS, POPULAR AGE, RAPID-TNT, THEMIS, THEMIS-PCI and TRANSIENT.

Key words: European Society of Cardiology Congress, clinical trials, guidelines

Kardiol. Inwazyjna 2019, 14 (3), 3–7

Wstęp

Niedawno zakończył się Kongres Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), na którym przedstawiono pięć nowych wytycznych dotyczących: 1) cukrzycy, stanu przedcukrzycowego oraz chorób układu sercowo-naczyniowego, 2) dyslipidemii, 3) ostrej zatorowości płucnej, 4) częstoskurczów nadkomorowych oraz 5) przewlekłych zespołów wieńcowych. Przedstawiono także wyniki wielu nowych badań klinicznych — oto omówienie najważniejszych z nich.

Pełna rewaskularyzacja u pacjentów ze STEMI — rokowanie w 3-letniej obserwacji

W badaniu COMPLETE analizie poddano pacjentów z zawałem z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) i chorobą wielonaczyniową, których poddano pełnej rewaskularyzacji (niezależnie od czasu) lub tylko rewaskularyzacji zmiany odpowiedzialnej za zawał (TLR, *target lesion revascularisation*). Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawał serca (MI, *myocardial*

Jacek Bil

Klinika Kardiologii Inwazyjnej
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
w Warszawie

infarction), natomiast drugorzędowy punkt końcowy obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub rewaskularyzację indukowaną niedokrwieniem. W obserwacji trzyletniej odsetek pierwszorzędowego punktu końcowego wynosił 7,8% w przypadku pełnej rewaskularyzacji oraz 10,5% w przypadku leczenia tylko zmiany odpowiedzialnej za MI (HR [*hazard ratio*] 0,74, 95% CI [*confidence interval*] 0,60–0,91, $p = 0,004$). Z kolei częstość występowania drugorzędowego punktu końcowego wyniosła odpowiednio 8,9% oraz 16,7% (HR 0,51, 95% CI 0,43–0,61, $p < 0,001$). Wyniki te jednoznacznie potwierdzają korzyści z dalszej rewaskularyzacji pacjentów ze STEMI i wielonaczyniową chorobą wieńcową [1].

Kiedy leczyć, gdy STEMI nie będzie już STEMI?

Warto także wspomnieć o badaniu TRANSIENT [2]. Celem badania było określenie wpływu opóźnionego *v.* natychmiastowego leczenia inwazyjnego na końcowy rozmiar zawału oraz rokowanie w 12-miesięcznej obserwacji u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*), u których uniesienie odcinka ST ustąpiło przed dotarciem do pracowni hemodynamicznej. Dane literaturowe wskazują, że może to mieć miejsce nawet w 24% przypadków.

Było to wieloośrodkowe badanie, do którego włączono 142 pacjentów, a następnie zrandomizowano w stosunku 1:1. Rezonans magnetyczny serca wykonywano po 4 dniach i po 4 miesiącach w celu oceny rozmiaru zawału i funkcji mięśnia sercowego. Zarówno w grupie leczonej z opóźnieniem (22,7 h), jak i w grupie leczonej natychmiast (0,4 h) końcowy rozmiar zawału wyrażony jako procent mięśnia lewej komory był bardzo mały (0,4% [IQR {*interquartile range*} 0–2,5%] *v.* 0,4% [0–3,5%], $p = 0,79$), a funkcja lewej komory była dobra (średnia EF [*ejection fraction*] $59,3 \pm 6,5\%$ *v.* $59,9 \pm 5,4\%$, $p = 0,63$). Podobnie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic, biorąc pod uwagę odsetek poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon, ponowny MI, ponowna rewaskularyzacja leczonej zmiany [TLR, *target lesion revascularization*]) w obserwacji 12-miesięcznej, który wynosił, odpowiednio, 5,7% *v.* 4,4% ($p = 1$).

Klopidogrel bezpieczniejszy niż tikagrelor/prasugrel u osób starszych, a tak samo skuteczny

W badaniu PLATO opublikowanym 10 lat temu w czasopiśmie *New England Journal of Medicine* wykazano, że tikagrelor zmniejszał ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udaru u pacjentów z ACS [3]. Podobne wyniki uzyskano w przypadku prasugrelu w badaniu TRITON-TIMI 38 [4]. Jednakże

osoby powyżej 75. roku życia stanowiły 13% oraz 15% analizowanej populacji w badaniach, odpowiednio TRITON-TIMI 38 oraz PLATO. W badaniu POPULAR AGE włączono 1003 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 70 lat, mediana 77 lat) z ACS bez uniesienia odcinka ST. Chorzy byli zrandomizowani do grupy leczonej klopidogrelem w dawce 75 mg lub silniejszym inhibitorem receptora P2Y₁₂. Lekarze prowadzący badanie mogli wybrać pomiędzy tika-grelorem (2 × 90 mg) lub prasugrelem (5–10 mg dziennie), jednak przeważająca większość wybrała tikagrelor (tylko 2% pacjentów było leczonych prasugrelem). Utrzymanie zaleconej terapii było wyższe w grupie klopidogrelu (76%) niż w grupie tikagreloru (51%). Do najczęstszych przyczyn przerywania terapii tikagrelorem/prasugrelem należały krwawienia, rozpoczęcie doustnego leczenia przeciwkrzepliwego lub duszność. Poważne lub małe krwawienia wystąpiły u 23,1% pacjentów leczonych tikagrelorem/prasugrelem oraz u 17,6% w grupie klopidogrelu (HR 0,75, 95% CI 0,56–0,97). Poważne krwawienia prawie 2-krotnie częściej stwierdzano w grupie leczonej tikagrelorem/prasugrelem niż klopidogrelem (8,0% *v.* 4,4%, $p = 0,02$), jednak nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku krwawień śródczaszkowych. Natomiast biorąc pod uwagę skuteczność terapii, nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku zgonu, MI lub udaru pomiędzy tymi dwiema grupami (12,8% w grupie przyjmującej klopidogrel oraz 12,5% w grupie leczonej tikagrelorem/prasugrelem) [5].

Prasugrel lepszy niż tikagrelor u pacjentów z ACS

W wieloośrodkowym, otwartym badaniu z randomizacją ISAR-REACT 5 pacjentów z ACS, u których planowano diagnostykę inwazyjną, losowo przydzielano do grupy leczonej tikagrelorem lub prasugrelem [6]. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował zgon, MI lub udar w 12-miesięcznej obserwacji. Do badania włączono 4018 pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 9,3% w grupie leczonej tikagrelorem oraz u 6,9% w grupie przyjmującej prasugrel (HR 1,36, 95% CI 1,09–1,70, $p = 0,006$). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 1. Odsetek pewnej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie wynosił w grupie przyjmującej tikagrelor 1,3% oraz 1,0%, natomiast w grupie leczonej prasugrelem 1,1% oraz 0,6%. Poważne krwawienia występowały z podobną częstością w obu grupach (tikagrelor 5,4% *v.* prasugrel 4,8%, HR 1,12, 95% CI 0,83–1,51, $p = 0,46$). Wyniki powyższego badania pokazały, że u pacjentów z ACS stosowanie prasugrelu w porównaniu z tikagrelorem wiązało się z mniejszym odsetkiem zgonu, MI oraz udaru. Natomiast nie stwierdzono istotnych różnic w częstości wystąpienia poważnych powikłań krwotocznych.

Tabela 1. Punkty końcowe z badania ISAR-REACT 5; na podstawie [6]

	Tikagrelor	Prasugrel	HR (95% CI)
Pierwszorządowy punkt końcowy	9,3%	6,9%	1,36 (1,09–1,70)
Zgon	4,5%	3,7%	1,23 (0,91–1,68)
Zawał serca	4,8%	3,0%	1,63 (1,18–2,25)
Udar	1,1%	1,0%	1,17 (0,63–2,15)

HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

Tikagrelor u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i cukrzycą

Do przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania z randomizacją THEMIS (*Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Troponin Mellitus patients Intervention Study*) włączano pacjentów w wieku co najmniej 50 lat ze stabilną dławicą piersiową oraz cukrzycą typu 2. Pacjentów randomizowano do grupy leczonej tikagrelorem/ASA (*acetylosalicylic acid*) lub placebo/ASA [7]. Z badania wyłączano pacjentów z wcześniejszym MI lub udarem. Pierwszorządowy punkt końcowy obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udar. Łącznie do badania włączono 19 220 pacjentów, a mediana okresu obserwacji wynosiła 39,9 miesiąca. Odsetek zdarzeń niedokrwiennych był niższy w grupie leczonej tikagrelorem niż w grupie przyjmującej placebo (HR 0,90, 95% CI 0,81–0,99, $p = 0,04$), jednak jednocześnie stwierdzono znacznie wyższe ryzyko poważnych krwawień (HR 2,32, 95% CI 1,82–2,94, $p < 0,001$) oraz krwawień śródczaszkowych (HR 1,71, 95% CI 1,18–2,48, $p = 0,005$). Częstość występowania tak zwanej nieodwracalnej szkody (zgon z jakiegokolwiek przyczyny, MI, udar, krwawienie zakończone zgonem lub krwawienie śródczaszkowe) była podobna pomiędzy grupami

(10,1% v. 10,8%, HR 0,83, 95% CI 0,86–1,02). Szczegółowe wyniki przedstawione w tabeli 2.

Dodatkowo, poddano analizie populację pacjentów z wywiadem przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary interventions*) w ramach badania THEMIS-PCI [8]. Włączono do niego 11 154 pacjentów (58% populacji badania THEMIS), a mediana okresu obserwacji wynosiła 3,3 roku. W grupie pacjentów z wywiadem PCI stosowanie tikagreloru wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia pierwszorządowego punktu końcowego (7,3% v. 8,6%, HR 0,85, 95% CI 0,74–0,97, $p = 0,013$). Tego korzystnego wpływu nie obserwowano w przypadku pacjentów bez wywiadu PCI ($P_{\text{interaction}} = 0,16$). Poważne krwawienia według skali TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) były częstsze w grupie leczonej tikagrelorem (2% v. 1,1%, HR 2,03, 95% CI 1,48–2,76, $p < 0,0001$), natomiast nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie, biorąc pod uwagę występowanie krwawień zakończonych zgonem oraz krwawień śródczaszkowych. Stosowanie tikagreloru wiązało się z poprawą korzyści klinicznej netto (9,3% v. 11,0%, HR 0,85, 95% CI 0,75–0,95, $p = 0,005$) w przeciwieństwie do pacjentów bez wywiadu PCI, gdzie stosowanie tikagreloru nie wiązało się z taką korzyścią ($P_{\text{interaction}} = 0,012$). Korzyść obserwowano niezależnie od czasu, jaki upłynął od ostatniego zabie-

Tabela 2. Wyniki badania THEMIS; na podstawie [7]

	Tikagrelor n = 9619	Placebo n = 9601	HR (95% CI)
Zgon z CVD, MI, udar	7,7%	8,5%	0,90 (0,81–0,99)
Zgon z CVD	3,8%	3,7%	1,02 (0,88–1,18)
MI	2,8%	3,4%	0,84 (0,71–0,98)
Udar niedokrwienny	1,6%	2,0%	0,80 (0,64–0,99)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	6,0%	6,2%	0,98 (0,87–1,10)
Poważne krwawienie wg TIMI	2,2%	1,0%	2,32 (1,82–2,94)
Poważne lub małe krwawienie wg TIMI	3,0%	1,4%	2,49 (2,02–3,07)
Krwawienie BARC 3, 4 lub 5	3,6%	1,7%	2,36 (1,96–2,84)
Krwawienie śródczaszkowe	0,7%	0,5%	1,71 (1,18–2,48)

CVD (*cardiovascular disease*) — choroba sercowo-naczyniowa; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; TIMI — *Thrombolysis in Myocardial Infarction*; BARC — *Bleeding Academic Research Consortium*

gu PCI. Wyniki badania pokazują, że długoterminowe leczenie tikagrelorem w połączeniu z ASA należy rozważyć u chorych na cukrzycę i z wywiadem PCI, którzy dobrze tolerują leczenie przeciwplatekcyjne, są obciążeni małym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych oraz małym ryzykiem krwawienia.

Ewolokumab u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym

W badaniu *Evolocumab for Early Reduction of LDL-Cholesterol Levels in Patients with Acute Coronary Syndromes* (EVOPACS) poddano ocenie bezpieczeństwo i skuteczność rozpoczęcia terapii ewolokumabem już w trakcie fazy szpitalnej ACS. Było to przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie z randomizacją, kontrolowane placebo, obejmujące 308 pacjentów z ACS z podwyższonymi wartościami LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) ($\geq 1,8$ mmol/l w przypadku stosowania terapii statynami o wysokiej intensywności przez co najmniej 4 tygodnie, $\geq 2,3$ mmol/l przy stosowaniu terapii statynami o niskiej lub umiarkowanej intensywności lub $\geq 3,2$ mmol/l w przypadku niestosowania statyny). Pacjenci otrzymywali ewolokumab podskórnym w dawce 420 mg lub placebo w trakcie hospitalizacji i przez 4 tygodnie w połączeniu z atorwastatiną w dawce 40 mg. Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowana zmiana wyliczanego LDL-C od wartości wyjściowych do 8 tygodni. Większość pacjentów nie była leczona wcześniej statynami (78,2%). W trakcie terapii średnie wartości LDL-C zmniejszyły się z 3,61 mmol/l do 0,79 mmol/l w grupie leczonej ewolokumabem oraz z 3,42 mmol/l do 2,06 mmol/l w grupie otrzymującej placebo. Różnica wynosiła -40,7% (95% CI od -45,2 do -36,2, $p < 0,001$). Wartość LDL-C $< 1,8$ mmol/l osiągnęło w ciągu 8 tygodni terapii 95,7% pacjentów z grupy leczonej ewolokumabem oraz 36,7% z grupy placebo. Zdarzenia niepożądane były porównywalne pomiędzy grupami. Warto podkreślić, że jest to pierwsze badanie z randomizacją, z inhibitorami PCSK9 w populacji obciążonej dużym ryzykiem z ACS. Potwierdzono, że dołączenie ewolokumabu do terapii statyną o wysokiej intensywności było dobrze tolerowane i wysoce skuteczne laboratoryjnie [9].

Pozostałe badania

W badaniu NZOTACS (*New Zealand Oxygen in Acute Coronary Syndrome*) nie wykazano korzyści z rutynowego stosowania tlenoterapii u pacjentów z ACS. Odsetek 30-dniowej śmiertelności wynosił 3,1% u pacjentów, u których tlenoterapię stosowano liberalnie, oraz 3,0% w grupie leczonej według standardowego protokołu [10].

Warto także wspomnieć o badaniu HiSTORIC, którego wyniki wspierają stosowanie szybkiego testu

wykluczenia MI przy zastosowaniu wysoko czułych troponin (hsTn). W badaniu stosowano test ARCHITECTSTAT z oznaczeniem troponiny I oraz protokół postępowania High-STEACS. Zakładał on w przypadku wartości TnI < 5 ng/l (negatywna wartość predykcyjna wykluczenia MI 99,5%) wypisanie pacjenta do domu, z wyjątkiem pacjentów, którzy zgłosili się bardzo wcześnie z objawami — wtedy ponowne badanie po 3 godzinach. Pacjenci z wartościami powyżej 99. percentyla przyjmowani są w celach dalszej diagnostyki, natomiast u pacjentów z hsTnI pomiędzy wartością 5 ng/l a 99. percentylem ponownie oznacza się TnI po 3 godzinach. Zwiększenie wartości TnI o co najmniej 3 ng/l jest wskazaniem do przyjęcia i dalszej oceny. Wdrożenie tej strategii umożliwiło skrócenie czasu pobytu pacjentów na SOR o 3,3 godzin (z 10,1 do 6,8 godzin) oraz zwiększenie odsetka pacjentów wypisanych do domu (74% v. 53%) w porównaniu ze standardowym postępowaniem z wykorzystaniem punktu odcięcia jako 99. percentyl [11].

Korzyści ze stosowania szybkich protokołów wykluczających MI z oznaczeniem hsTnI potwierdzono także w badaniu *Randomized Trial of a 1-Hour Troponin T Protocol in Suspected Acute Coronary Syndromes: The Rapid Assessment of Possible ACS In the Emergency Department with High Sensitivity Troponin T* (RAPID-TNT) [12].

Na zakończenie warto także wspomnieć o dwuletnich wynikach badania MITRA-FR [13]. W 12-miesięcznej obserwacji objawowi pacjenci ($n = 304$) z ciężką wtórną niedomykalnością mitralną (ERO > 20 mm² lub objętość fali niedomykalności > 30 ml) i niewydolnością serca (EF 15–40%) nie odnieśli korzyści z przezskórnej naprawy zastawki w porównaniu z leczeniem farmakologicznym biorąc pod uwagę ryzyko zgonu lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Na tegorocznym Kongresie ESC przedstawiono wyniki z obserwacji 24-miesięcznej. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub nieplanowana hospitalizacja z powodu niewydolności serca wystąpiły u 63,8% pacjentów w grupie leczonej interwencyjnie oraz u 67,1% w grupie kontrolnej (HR 1,01, 95% CI 0,77–1,34). Zgon z jakiegokolwiek przyczyny wystąpił u 34,9% pacjentów w grupie interwencyjnej oraz u 34,2% pacjentów z grupy kontrolnej (HR 1,02, 95% CI 0,70–1,50), natomiast odsetki nieplanowanej hospitalizacji przedstawiały się następująco: 55,9% v. 61,8% (HR 0,97, 95% CI 0,72–1,30).

Podsumowanie

Na tegorocznym Kongresie ESC dominowały badania oceniające nowe schematy farmakoterapii oraz weryfikujące skuteczność już istniejących, w tym u pacjentów z ACS. Zapewne w niedalekiej przyszłości będzie można się przekonać, czy eksperci uwzględnią je w kolejnych wytycznych. Najbliższa

okazja już za rok, gdyż na Kongresie ESC w 2020 roku w Amsterdamie ukaże się nowa wersja wytycznych dotyczących leczenia NSTEMI-ACS (*non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*).

Piśmiennictwo

1. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1056/NEJMoa1907775](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907775), indexed in Pubmed: [31475795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475795/).
2. Janssens GN, van der Hoeven NW, Lemkes JS, et al. 1-year outcomes of delayed versus immediate intervention in patients with transient ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.jcin.2019.07.018](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.07.018), indexed in Pubmed: [31488353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488353/).
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361(11): 1045–1057, doi: [10.1056/NEJMoa0904327](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327), indexed in Pubmed: [19717846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717846/).
4. Michelson AD, Frelinger AL, Braunwald E, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J*. 2009; 30(14): 1753–1763, doi: [10.1093/eurheartj/ehp159](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp159), indexed in Pubmed: [19435740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19435740/).
5. Gimble M. Randomized comparison of clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients of 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome: POPULAR AGE. ESC Congress 2019.
6. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1056/NEJMoa1908973](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973), indexed in Pubmed: [31475799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475799/).
7. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1056/NEJMoa1908077](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908077), indexed in Pubmed: [31475798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475798/).
8. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in Patients with Diabetes and Stable Coronary Artery Disease with a History of Previous Percutaneous Coronary Intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)31887-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31887-2), indexed in Pubmed: [31484629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31484629/).
9. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for early reduction of LDL-cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol*. 2019; doi: [10.1016/j.jacc.2019.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010).
10. Stewart R, Jones P, Dicker B. The new zealand oxygen in acute coronary syndromes trial. ESC Congress 2019.
11. Mills N. High-sensitivity cardiac troponin at presentation to rule out myocardial infarction (HiSTORIC): a stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. ESC Congress 2019.
12. Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, et al. A Randomized Trial of a 1-Hour Troponin T Protocol in Suspected Acute Coronary Syndromes: The Rapid Assessment of Possible ACS In the Emergency Department with High Sensitivity Troponin T (RAPID-TnT) Study. *Circulation*. 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042891](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042891), indexed in Pubmed: [31478763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31478763/).
13. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail*. 2019.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jacek Bil
Klinika Kardiologii Inwazyjnej CMKP
ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa
e-mail: jacek.bil@cmkp.edu.pl