

# Wytyczne ESC 2020 dotyczące postępowania u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST

Grupa robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania u osób z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST

**Autorzy/Członkowie Grupy Roboczej:** Jean-Philippe Collet\* (Przewodniczący; Francja), Holger Thiele\* (Współprzewodniczący; Niemcy), Emanuele Barbato (Włochy), Olivier Barthélémy (Francja), Johann Bauersachs (Niemcy), Deepak L. Bhatt (Stany Zjednoczone), Paul Dendale (Belgia), Maria Dorobantu (Rumunia), Thor Edvardsen (Norwegia), Thierry Folliguet (Francja), Chris P. Gale (Wielka Brytania), Martine Gilard (Francja), Alexander Jobs (Niemcy), Peter Jüni (Kanada), Ekaterini Lambrinou (Cypr), Basil S. Lewis (Izrael), Julinda Mehilli (Niemcy), Emanuele Meliga (Włochy), Béla Merkely (Węgry), Christian Mueller (Szwajcaria), Marco Roffi (Szwajcaria), Frans H. Rutten (Holandia), Dirk Sibbing (Niemcy), George C.M. Siontis (Szwajcaria)

**Recenzenci dokumentu:** Adnan Kastrati (Koordynator Komitetu ds. Wytycznych Postępowania; Niemcy), Mamas A. Mamas (Koordynator Komitetu ds. Wytycznych Postępowania; Wielka Brytania), Victor Aboyans (Francja), Dominick J. Angiolillo (Stany Zjednoczone), Hector Bueno (Hiszpania), Raffaele Bugiardini (Włochy), Robert A. Byrne (Irlandia), Silvia Castelletti (Włochy), Alaide Chieffo (Włochy), Veronique Cornelissen (Belgia), Filippo Crea (Włochy), Victoria Delgado (Holandia), Heinz Drexel (Austria), Marek Gierlotka (Polska), Sigrun Halvorsen (Norwegia), Kristina Hermann Haugaa (Norwegia), Ewa A. Jankowska (Polska), Hugo A. Katus (Niemcy), Tim Kinnaird (Wielka Brytania), Jolanda Kluin (Holandia), Vijay Kunadian (Wielka Brytania), Ulf Landmesser (Niemcy), Christophe Leclercq (Francja), Maddalena Lettino (Włochy), Leena Meinila (Finlandia), Darren Mylotte (Irlandia), Gjin Ndrepepa (Niemcy), Elmir Omerovic (Szwecja), Roberto F.E. Pedretti (Włochy), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Anna Sonia Petronio (Włochy), Gianluca Pontone (Włochy), Bogdan A. Popescu (Rumunia), Tatjana Potpara (Serbia), Kausik K. Ray (Wielka Brytania), Flavio Luciano Ribichini (Włochy), Dimitrios J. Richter (Grecja), Evgeny Shlyakhto (Rosja), Iain A. Simpson (Wielka Brytania), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Robert F. Storey (Wielka Brytania), Rhian M. Touyz (Wielka Brytania), Marco Valgimigli (Szwajcaria), Pascal Vranckx (Belgia), Robert W. Yeh (Stany Zjednoczone)

\* **Autorzy korespondujący:** Jean-Philippe Collet, Sorbonne Université, ACTION Study Group, INSERM UMRS 1166, Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris) (AP-HP), 83, boulevard de l'Hôpital, 75 013 Paris, France, tel.: +33 01 42 16 29 62, e-mail: jean-philippe.collet@aphp.fr. Holger Thiele, Department of Internal Medicine/ Cardiology, Heart Center Leipzig at University of Leipzig, Strümpellstr. 39, 04 289 Leipzig, Germany, tel.: +49 341 865 1428, fax: +49 341 865 1461, e-mail: holger.thiele@medizin.uni-leipzig.de. Członków Komisji ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG) oraz recenzentów dokumentu ze strony narodowych towarzystw kardiologicznych wchodzących w skład ESC wymieniono w Załączniku. Jednostki ESC zaangażowane w przygotowanie dokumentu:

**Asocjacje:** Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA)

**Rady:** Council for Cardiology Practice

**Grupa Robocza:** Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Thrombosis

Treść niniejszych wytycznych ESC została opublikowana wyłącznie do użytku osobistego i edukacyjnego. Nie zezwala się na użycie komercyjne. Żadna część wytycznych ESC nie może być tłumaczona ani kopiowana w żaden sposób bez pisemnej zgody ESC. Zgodę można uzyskać poprzez złożenie pisemnego podania do wydawcy „European Heart Journal”, który posiada upoważnienie do wydawania takiej zgody w imieniu ESC: Oxford University Press (journals.permissions@oup.com).

**Oświadczenie:** Wytyczne ESC reprezentują stanowisko tego towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie wiedzy naukowej i medycznej oraz danych naukowych dostępnych w momencie publikacji. ESC nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez właściwe organy zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do prawidłowego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej i leczenia. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni

uwzględniali wytyczne ESC podczas oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i prawidłowych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z nim oraz – jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne – z jego opiekunem. Wytyczne ESC nie zwalniają też pracowników opieki zdrowotnej z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez właściwe organy zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych i w odniesieniu do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania.

© The European Society of Cardiology 2020. Wszystkie prawa zastrzeżone. Prośby o zgodę na publikację prosimy kierować na adres: journals.permissions@oup.com.

**Tłumaczyła:** lek. Maria Referowska

**Konsultowali:** dr hab. n. med. Marek Gierlotka prof. UO, prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała, prof. dr hab. n. med. Jacek Legutko, dr hab. n. med. Tomasz Rakowski prof. UJ, prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek, prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski

Deklaracje konfliktu interesów wszystkich autorów zaangażowanych w przygotowanie niniejszych wytycznych zostały opublikowane na stronie internetowej ESC: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

Suplement zawierający informacje źródłowe oraz szczegółowe omówienie danych, które stanowiły podstawę do opracowania niniejszych wytycznych, znajduje się w internetowym wydaniu „European Heart Journal”, a jego polska wersja na stronach Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (<https://ptkardio.pl/wytyczne>) oraz „Kardiologii Polskiej” (<https://www.mp.pl/kardiologiapolska/zeszyty-edukacyjne/wytyczne-esc>).

## Spis treści

1. Preambuła	12	5.1.2. Leczenie przeciwkrzepliwe w okresie okołozabiegowym	35
2. Wprowadzenie	13	5.1.3. Okołointerwencyjne leczenie przeciwpytkowe	36
2.1. Definicje	13	5.1.4. Leczenie po interwencji i terapia podtrzymująca	36
2.1.1. Uniwersalna definicja zawału mięśnia sercowego	13	5.2. Leczenie farmakologiczne niedokrwienia (SUPLEMENT)	41
2.1.1.1. Typ 1 zawału mięśnia sercowego	14	5.2.1. Wspomagające leczenie farmakologiczne (SUPLEMENT)	41
2.1.1.2. Typ 2 zawału mięśnia sercowego	14	5.2.2. Azotany i β-adrenolityki (SUPLEMENT)	41
2.1.1.3. Typy 3–5 zawału mięśnia sercowego	14	5.3. Prowadzenie doustnej terapii przeciwpytkowej u pacjentów wymagających długoterminowego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego	41
2.1.2. Niestabilna dławica piersiowa w dobie wysokoczułych metod oznaczania troponin sercowych	14	5.3.1. Pacjenci z migotaniem przedsionków bez mechanicznych protez zastawkowych lub umiarkowanej i ciężkiej stenozы mitralnej, poddani przezskórnej interwencji wieńcowej lub leczeni zachowawczo (SUPLEMENT)	41
2.2. Epidemiologia	14	5.3.2. Pacjenci wymagający terapii antagonistami witaminy K lub kwalifikowani do pomostowania aortalno-wieńcowego	45
2.3. Co nowego w wytycznych 2020?	14	5.4. Postępowanie w przypadku ostrych incydentów krwawienia (SUPLEMENT)	45
2.4. Liczba i zestawienie poszczególnych klas zaleceń (SUPLEMENT)	14	5.4.1. Ogólne działania wspomagające (SUPLEMENT)	45
3. Rozpoznanie	14	5.4.2. Zdarzenia krwotoczne w trakcie terapii lekami przeciwpytkowymi (SUPLEMENT)	45
3.1. Obraz kliniczny (SUPLEMENT)	14	5.4.3. Zdarzenia krwotoczne w trakcie terapii antagonistami witaminy K (SUPLEMENT)	45
3.2. Badanie przedmiotowe (SUPLEMENT)	14	5.4.4. Zdarzenia krwotoczne w trakcie terapii doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi niebędącymi antagonistami witaminy K (SUPLEMENT)	45
3.3. Narzędzia diagnostyczne	14	5.4.5. Zdarzenia krwotoczne niezwiązane z dostępem naczyniowym (SUPLEMENT)	45
3.3.1. Elektrokarдиоgram	14	5.4.6. Zdarzenia krwotoczne związane z przezskórną interwencją wieńcową (SUPLEMENT)	45
3.3.2. Biomarkery: troponina sercowa oznaczana metodą wysokoczułą	17	5.4.7. Zdarzenia krwotoczne związane z pomostowaniem tętnic wieńcowych (SUPLEMENT)	45
3.3.2.1. Centralne laboratorium vs diagnostyka przyłóżkowa	18	5.4.8. Przetoczenia (SUPLEMENT)	45
3.3.2.2. Inne biomarkery	20	5.4.9. Zalecenia dotyczące postępowania w razie krwawienia i przetaczania krwi u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST, leczonych przeciwkrzepliwie	45
3.3.3. Algorytmy szybkiego „potwierdzenia” i „wykluczenia”	20	6. Terapie inwazyjne	45
3.3.4. Obserwacja	22	6.1. Inwazyjna koronarografia i rewaskularyzacja	45
3.3.4.1. Zastrzeżenia do stosowania szybkich algorytmów	22	6.1.1. Rutynowa vs selektywna strategia inwazyjna (SUPLEMENT)	45
3.3.4.2. Czynniki wpływające na stężenie troponin sercowych	23	6.1.2. Ramy czasowe dla strategii inwazyjnej	46
3.3.4.3. Praktyczne wskazówki dotyczące sposobu wprowadzania algorytmu ESC 0 h/1 h	23	6.1.2.1. Natychmiastowa strategia inwazyjna (<2 h)	46
3.3.4.4. Unikanie nieporozumień: czas do podjęcia decyzji = czas od pobrania krwi + czas do uzyskania wyniku	23	6.1.2.2. Wczesna strategia inwazyjna (<24 h)	46
3.3.5. Obrazowanie nieinwazyjne	23	6.1.2.3. Selektywna strategia inwazyjna	48
3.3.5.1. Ocena czynnościowa	23	6.1.3. Postaci choroby tętnic wieńcowych w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (SUPLEMENT)	48
3.3.5.2. Ocena anatomiczna	25	6.1.4. Jak zidentyfikować zmianę odpowiedzialną za niedokrwienie? (SUPLEMENT)	48
3.4. Rozpoznanie różnicowe	25	6.1.5. Samoistne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej	48
4. Ocena ryzyka i punkty końcowe	27		
4.1. Wskaźniki elektrokardiograficzne (SUPLEMENT)	27		
4.2. Biomarkery	27		
4.3. Kliniczne skale oceny ryzyka (SUPLEMENT)	28		
4.4. Ocena ryzyka krwawienia	29		
4.5. Zintegrowana ocena ryzyka niedokrwienia i krwawienia	29		
5. Farmakoterapia	30		
5.1. Leczenie przeciwzakrzepowe	30		
5.1.1. Leki przeciwpytkowe i wstępne leczenie	32		
5.1.1.1. Leki przeciwpytkowe i podwójna terapia przeciwpytkowa	32		
5.1.1.2. Wstępna terapia	33		

6.1.6. Częstkowa rezerwa przepływu, chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu i inne wskaźniki oparte na pomiarach w warunkach spoczynkowych (SUPLEMENT) . . . . .	50	9.2.7. Terapia antagonistami receptora mineralokortykoidowego (SUPLEMENT) . . . . .	64
6.1.6.1. Częstkowa rezerwa przepływu . . . . .	50	9.2.8. Terapia przeciwnadciśnieniowa (SUPLEMENT) . . . . .	64
6.1.6.2. Chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu i inne wskaźniki oparte na pomiarach w warunkach spoczynkowych . . . . .	50	9.2.9. Hormonalna terapia zastępcza (SUPLEMENT) . . . . .	64
6.1.7. Obrazowanie wewnątrzwieńcowe . . . . .	50	10. Wskaźniki jakości . . . . .	64
6.2. Leczenie zachowawcze . . . . .	51	11. Strategia postępowania . . . . .	67
6.2.1. Pacjenci niebędący kandydatami do inwazyjnej koronarografii . . . . .	51	12. Najważniejsze informacje . . . . .	67
6.2.2. Pacjenci z chorobą wieńcową bez możliwości rewaskularyzacji . . . . .	51	13. Luki w danych naukowych dotyczące opieki nad pacjentami z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST i odpowiadające im potrzeby badawcze . . . . .	70
6.3. Aspekty techniczne . . . . .	51	14. Co należy, a czego nie należy robić – przesłania z wytycznych . . . . .	70
6.3.1. Aspekty techniczne i wyzwania . . . . .	51	15. Suplement . . . . .	76
6.3.2. Dostęp naczyniowy . . . . .	51	16. Załącznik . . . . .	76
6.3.3. Strategie rewaskularyzacji . . . . .	52	17. Piśmiennictwo . . . . .	77
6.4. Pomostowanie aortalno-wieńcowe . . . . .	52	<b>ZALECENIA</b>	
6.5. Przeszkórna interwencja wieńcowa vs pomostowanie aortalno-wieńcowe . . . . .	52	Zalecenia dotyczące rozpoznawania, stratyfikacji ryzyka, obrazowania i monitorowania rytmu serca u pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST . . . . .	26
6.6. Sytuacje szczególne . . . . .	53	Zalecenia dotyczące oznaczania biomarkerów w celu oceny rokowania. . . . .	28
6.6.1. Postępowanie u pacjentów z utrzymującym się niedokrwieniem mięśnia sercowego . . . . .	53	Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, bez migotania przedsionków, poddanych przeszłokornej interwencji wieńcowej . . . . .	39
6.6.2. Postępowanie u pacjentów z zatrzymaniem krążenia . . . . .	53	Zalecenia dotyczące leczenia po interwencji wieńcowej i leczenia podtrzymującego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST . . . . .	40
6.7. Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji wieńcowej . . . . .	53	Zalecenia dotyczące podawania leków przeciwniedokrwiennech w ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST. . . . .	40
7. Zawał mięśnia sercowego bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych i rozpoznania alternatywne . . . . .	53	Zalecenia dotyczące kojarzenia leków przeciwplatekcyjnych i przeciwkrzepliwych u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, wymagających przewlekłego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego . . . . .	44
8. Szczególne populacje . . . . .	57	Zalecenia dotyczące postępowania w razie krwawienia i przetaczania krwi u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST leczonych przeciwkrzepliwie . . . . .	46
8.1. Niewydolność serca i wstrząs kardiogeny . . . . .	57	Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji wieńcowej . . . . .	54
8.2. Cukrzyca . . . . .	59	Zalecenia dotyczące zawału mięśnia sercowego bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych . . . . .	57
8.3. Przewlekła choroba nerek . . . . .	59	Zalecenia dotyczące pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST i niewydolnością serca lub wstrząsem kardiogenym . . . . .	58
8.4. Niedokrwistość . . . . .	60	Zalecenia dotyczące cukrzycy u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST . . . . .	59
8.5. Małopłytkowość (SUPLEMENT) . . . . .	60	Zalecenia dotyczące pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST . . . . .	60
8.5.1. Małopłytkowość związana z inhibitorami glikoprotein IIb/IIIa (SUPLEMENT) . . . . .	60	Zalecenia dotyczące starszych osób z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST . . . . .	61
8.5.2. Małopłytkowość wywołana przez heparynę (SUPLEMENT) . . . . .	60	Zalecenia dotyczące zmian stylu życia u osób po ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST . . . . .	62
8.6. Starszy wiek . . . . .	60	Zalecenia dotyczące długoterminowego leczenia farmakologicznego po ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (z wyłączeniem terapii przeciwzakrzepowych) . . . . .	63
8.7. Zespół kruchości . . . . .	61	Zalecenia dotyczące rozpoznawania, stratyfikacji ryzyka, obrazowania i monitorowania rytmu serca u pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST . . . . .	72
8.8. Różnice uwarunkowane płcią . . . . .	61	<b>SPIS TABEL</b>	
9. Długoterminowe postępowanie w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST . . . . .	62	Tabela 1. Klasy zaleceń . . . . .	13
9.1. Postępowanie związane ze stylem życia (SUPLEMENT) . . . . .	62	Tabela 2. Poziom wiarygodności danych naukowych . . . . .	13
9.1.1. Palenie tytoniu (SUPLEMENT) . . . . .	62	Tabela 3. Kliniczne implikacje wykorzystywania wysokoczułych metod oznaczania troponin sercowych . . . . .	19
9.1.2. Dieta i alkohol (SUPLEMENT) . . . . .	62	Tabela 4. Stany związane z uszkodzeniem kardiomiocytów inne niż ostry zawał mięśnia sercowego typu 1 (= wzrost poziomu troponin sercowych) . . . . .	19
9.1.3. Kontrola masy ciała (SUPLEMENT) . . . . .	62		
9.1.4. Aktywność fizyczna (SUPLEMENT) . . . . .	62		
9.1.5. Rehabilitacja kardiologiczna (SUPLEMENT) . . . . .	62		
9.1.6. Czynniki psychospołeczne (SUPLEMENT) . . . . .	62		
9.1.7. Czynniki środowiskowe (SUPLEMENT) . . . . .	62		
9.1.8. Aktywność seksualna (SUPLEMENT) . . . . .	62		
9.1.9. Przestrzeganie zaleceń i systematyczność (SUPLEMENT) . . . . .	62		
9.1.10. Szczepienie przeciw grypie (SUPLEMENT) . . . . .	62		
9.2. Leczenie farmakologiczne (SUPLEMENT) . . . . .	62		
9.2.1. Leki przeciwniedokrwienne . . . . .	62		
9.2.1.1. $\beta$ -adrenolityki (SUPLEMENT) . . . . .	62		
9.2.2. Leki przeciwzakrzepowe . . . . .	62		
9.2.3. Inhibitory pompy protonowej (SUPLEMENT) . . . . .	62		
9.2.4. Statyny i inne leki hipolipemizujące . . . . .	62		
9.2.5. Terapia hipoglikemizująca u pacjentów z cukrzycą . . . . .	64		
9.2.6. Inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron (SUPLEMENT) . . . . .	64		

Tabela 5. Swoiste dla metody wartości odcięcia w ng/l obowiązujące w algorytmach 0 h/1 h i 0 h/2h .....	22
Tabela 6. Rozpoznania różnicowe ostrych zespołów wieńcowych w przypadku ostrego bólu w klatce piersiowej .....	26
Tabela 7. Główne i mniejsze kryteria dużego ryzyka krwawienia w czasie przeszłokornej interwencji wieńcowej według Academic Research Consortium for High Risk .....	30
Tabela 8. Schematy dawkowania leków przeciwplatek i przeciwkrzepliwych u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST .....	32
Tabela 9. Inhibitory receptora P2Y <sub>12</sub> stosowane u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST .....	33
Tabela 10. Opcje leczenia w ramach rozszerzonej podwójnej terapii przeciwzakrzepowej lub przeciwplatekowej .....	37
Tabela 11. Kryteria ryzyka związanego z rozszerzeniem leczenia o drugi lek przeciwzakrzepowy .....	37
Tabela 12. Sugerowane strategie zmniejszania ryzyka krwawienia związanego z przeszłokorną interwencją wieńcową .....	41
Tabela 13. Randomizowane kontrolowane badania dotyczące pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST, wymagających leczenia przeciwkrzepliwego i przeciwplatekowego .....	42
Tabela 14. Kryteria diagnostyczne zawału mięśnia sercowego bez angiograficznie istotnych zwężeń tętnic wieńcowych .....	55
Tabela 15. Wskaźniki jakości opieki nad pacjentami z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST .....	65

## SPIS RYCIN

Rycina 1. Algorytm diagnostyczny i triaż w ostrym zespole wieńcowym ..	17
Rycina 2. Stężenie troponiny sercowej mierzonej metodą wysokoczułą ..	18
Rycina 3. Algorytm 0 h/1 h wykluczenia i potwierdzenia z użyciem wysokoczułych metod oznaczania troponin sercowych u stabilnych	

hemodynamicznie pacjentów przyjętych na oddział ratunkowy z powodu podejrzenia ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST .....	21
Rycina 4. Czas pobrania krwi i podejmowania decyzji klinicznych w przypadku użycia algorytmu ESC 0 h/1 h .....	24
Rycina 5. Czynniki determinujące leczenie przeciwzakrzepowe w chorobie wieńcowej .....	31
Rycina 6. Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST: docelowe punkty działania leków ..	31
Rycina 7. Algorytm leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, bez migotania przedsionków, poddanych przeszłokornej interwencji wieńcowej .....	34
Rycina 8. Algorytm leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST i z migotaniem przedsionków, poddanych przeszłokornej interwencji wieńcowej lub leczonych zachowawczo .....	43
Rycina 9. Wybór strategii leczenia ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST i czasu jej realizacji zgodnie z wyjściową stratyfikacją ryzyka .....	47
Rycina 10. Czas do wykonania koronarografii w grupach wczesniej/natychmiastowej i odroczonej interwencji w uwzględnionych badaniach .....	48
Rycina 11. Diagnostyka i leczenie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST związanym z samoistnym rozwarstwieniem tętnicy wieńcowej .....	49
Rycina 12. Algorytm diagnostyczny dla zawału mięśnia sercowego bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, wykorzystujący schemat z użyciem kolorów sygnalizacji świetlnej w ruchu drogowym .....	56
Rycina 13. Główna ilustracja. Strategia postępowania u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST .....	69

## SKRÓTY I AKRONIMY

**ACCOAST** – Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction

**ACE** (*angiotensin-converting enzyme*) – konwertaza angiotensyny

**ACS** (*acute coronary syndromes*) – ostre zespoły wieńcowe

**ACUITY** – Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY

**ACVC** – Association for Acute Cardiovascular Care

**ADP** (*adenosine diphosphate*) – difosforan adenozyne

**AF** (*atrial fibrillation*) – migotanie przedsionków

**AGRS** – Australian GRACE Risk score Intervention Study

**AHA** – American Heart Association

**AMI** (*acute myocardial infarction*) – ostry zawał mięśnia sercowego

**ARB** (*angiotensin receptor blocker*) – bloker receptora angiotensyny

**ARC-HBR** – Academic Research Consortium for High Bleeding Risk

**ATLAS ACS 2 TIMI 51** – Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome – Thrombolysis In Myocardial Infarction 51

**AUGUSTUS** – Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation

**BARC** – Bleeding Academic Research Consortium

**BEST** – Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease

**BNP** (*B-type natriuretic peptide*) – peptyd natriuretyczny typu B

**CABG** (*coronary artery bypass graft[ing]*) – pomost(owanie) aortalno-wieńcowe

**CAD** (*coronary artery disease*) – choroba wieńcowa

**CCS** (*chronic coronary syndromes*) – przewlekłe zespoły wieńcowe

**CCTA** (*coronary computed tomography angiography*) – angiografia tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej

**CCU** (*coronary care unit*) – jednostka intensywnej opieki kardiologicznej specjalizującej się w leczeniu choroby wieńcowej

**CFR** (*coronary flow reserve*) – rezerwa przepływu wieńcowego

**CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc** (*Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years [2 points], Diabetes, Stroke [2 points] – Vascular disease, Age 65–74, Sex category [female]*) – zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat (2 punkty), cukrzyca, udar mózgu (2 punkty) – choroba naczyniowa, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską)

**CHAMPION** – Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition

**CI** (*confidence interval*) – przedział ufności

**CK** (*creatin kinase*) – kinaza kreatynowa

**CKD** (*chronic kidney disease*) – przewlekła choroba nerek

**CK-MB** (*creatin kinase myocardial band*) – izoforma sercowa kinazy kreatynowej

**CMR** (*cardiac magnetic resonance*) – rezonans magnetyczny serca

**COACT** – Coronary Angiography after Cardiac Arrest

**COMPASS** – Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies

**CPG** (*Clinical Practice Guidelines*) – Komisja ds. Wytycznych Postępowania



**CPR** (*cardiopulmonary resuscitation*) – resuscytacja krążeniowo-oddechowa

**CrCl** (*creatinine clearance*) – klirens kreatyniny

**CRUSADE** – Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines

**CS** (*cardiogenic shock*) – wstrząs kardiogeny

**CT** (*computed tomography*) – tomografia komputerowa

**CULPRIT-SHOCK** – Culprit Lesion Only PCI versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock

**CVD** (*cardiovascular disease*) – choroba sercowo-naczyniowa

**CYP** (*cytochrome P450*) – cytochrom P450

**DAPT** (*dual antiplatelet therapy*) – podwójna terapia przeciwplatetkowa

**DAT** (*dual antithrombotic therapy*) – podwójna terapia przeciwzakrzepowa

**DES** (*drug-eluting stent*) – stent uwalnający lek

**EACTS** – European Association for Cardio-Thoracic Surgery

**eGFR** (*estimated glomerular filtration rate*) – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego

**EKG** (*electrocardiogram/electrocardiography*) – elektrokardiogram/elektrokardiografia

**ELISA** – Early or Late Intervention in unStable Angina

**ENTRUST-AF PCI** – Edoxaban TRreatment versus VKA in paTients with AF undergoing PCI

**ESC** (*European Society of Cardiology*) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

**FAMOUS-NSTEMI** – Fractional flow reserve versus angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-elevation myocardial infarction

**FFR** (*fractional flow reserve*) – cząstkowa rezerwa przepływu

**FFR-CT** (*fractional flow reserve-computed tomography*) – cząstkowa rezerwa przepływu metodą tomografii komputerowej

**GDF-15** (*growth differentiation factor 15*) – czynnik różnicowania wzrostu 15

**GP** (*glycoprotein*) – glikoproteina

**GRACE** – Global Registry of Acute Coronary Events

**HAS-BLED** (*hypertension, abnormal renal and liver function [1 point each], stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly [>65 years], drugs and alcohol [1 point each]*) – nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa czynność nerek i wątroby (każde po 1 punkcie), udar mózgu, krwawienie lub skłonności do krwawienia w wywiadzie, niestabilność INR, podeszły wiek (>65 lat), stosowanie leków i nadużywanie alkoholu (każde po 1 punkcie)

**HBR** (*high bleeding risk*) – duże ryzyko krwawienia

**h-FABP** (*heart-type fatty acid-binding protein*) – sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe

**HIT** (*heparin-induced thrombocytopenia*) – małopłytkowość wywołana przez heparynę

**HR** (*hazard ratio*) – hazard względny

**hs-cTn** (*high-sensitivity cardiac troponin*) – troponina sercowa oznaczona metodą wysokoczułą

**IABP** (*intra-aortic balloon pump*) – kontrapulsacja wewnątrzaoortalna

**IABP-SHOCK II** – Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II

**ICA** (*invasive coronary angiography*) – inwazyjna koronarografia

**iFR** (*instantaneous wave-free ratio*) – chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu

**IMR** (*index of microcirculatory resistance*) – wskaźnik oporu mikrokrążenia

**INR** (*international normalized ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany

**ISAR-REACT** – Intracoronary stenting and Antithrombotic Regimen – Rapid Early Action for Coronary Treatment

**ISAR-TRIPLE** – Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation

**i.v.** (*intravenous*) – dożylnie

**IVUS** (*intravascular ultrasound*) – ultrasonografia wewnątrznaczyniowa

**LBBB** (*left bundle branch block*) – blok lewej odnogi pęczka Hisa

**LDL-C** (*low-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

**LIPSIA-NSTEMI** – Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI

**LMWH** (*low-molecular-weight heparin*) – heparyna drobnocząsteczkowa

**LV** (*left ventricular*) – lewa komora

**LVEF** (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory

**MACE** (*major adverse cardiovascular events*) – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe

**MATRIX** – Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX

**MDCT** (*multidetector computed tomography*) – wielorzędowa tomografia komputerowa

**MI** (*myocardial infarction*) – zawał mięśnia sercowego

**MINOCA** (*myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*) – zawał mięśnia sercowego bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych

**MRA** (*mineralocorticoid receptor antagonist*) – antagonist receptora mineralokortykoidowego

**NOAC** (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*) – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K

**NPV** (*negative predictive value*) – ujemna wartość predykcyjna

**NSTE-ACS** (*non-ST-segment elevation acute coronary syndrome*) – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST

**NSTEMI** (*non-ST-segment elevation myocardial infarction*) – zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST

**NT-proBNP** (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

**OAC** (*oral anticoagulation/anticoagulants*) – doustne leczenie/leki przeciwkrzepliwe

**OASIS-5** – Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes

**OCT** (*optical coherence tomography*) – optyczna koherentna tomografia

**OR** (*odds ratio*) – iloraz szans

**PAD** (*peripheral artery disease*) – choroba tętnic obwodowych

**PCI** (*percutaneous coronary intervention*) – przeszkońska interwencja wieńcowa

**PCSK9** (*proprotein convertase subtilisin kexin 9*) – proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typu 9

**Pd/Pa** (*distal coronary to aortic pressure ratio*) – stosunek ciśnienia w dystalnym odcinku tętnicy wieńcowej do ciśnienia w aorcie

**PEGASUS-TIMI 54** – 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

**PLATO** – PLATelet inhibition and patient Outcomes

**POCT** (*point-of-care tests*) – testy przyłóżkowe

**PPV** (*positive predictive value*) – dodatnia wartość predykcyjna

**PRECISE-DAPT** – PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual Anti Platelet Therapy

**PRECOMBAT** – Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease

**PROMs** (*patient-reported outcome measures*) – pomiar wyników raportowanych przez pacjenta

**QI** (*quality indicator*) – wskaźnik jakości

**RBBB** (*right bundle branch block*) – blok prawej odnogi pęczka Hisa

**RCT** (*randomized controlled trial*) – randomizowane kontrolowane badanie

**RE-DUAL PCI** – Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

**REDUCE-IT** – Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial

**RFR** (*resting full-cycle ratio*) – wskaźnik różnicy ciśnienia dla skurczu i rozkurczu w spoczynku

**RIDDLE-NSTEMI** – Randomized Study of Immediate Versus Delayed Invasive Intervention in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

**RIVAL** – RadIAL Vs femoral access for coronary intervention

**RR** (*relative risk*) – ryzyko względne

**SAPT** (*single antiplatelet therapy*) – pojedyncza terapia przeciwplateletowa

**SCAAR** – Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry

**SCAD** (*spontaneous coronary artery dissection*) – samoistne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej

**SISCA** – Comparison of Two Treatment Strategies in Patients With an Acute Coronary Syndrome Without ST Elevation

**SMILE** – Impact of Different Treatment in Multivessel Non ST Elevation Myocardial Infarction Patients: One Stage Versus Multistaged Percutaneous Coronary Intervention

**SPECT** (*single-photon-emission tomography*) – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu

**STEMI** (*ST-segment elevation myocardial infarction*) – zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

**STS** – Society of Thoracic Surgeons

**SYNTAX** – Synergy between PCI with Taxus and cardiac surgery

**TAT** (*triple antithrombotic therapy*) – potrójna terapia przeciwzakrzepowa

**TIMACS** – Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes

**TIMI** – Thrombolysis In Myocardial Infarction

**TRITON-TIMI 38** – Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction 38

**TROPICAL-ACS** – Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes

**TWILIGHT** – Ticagrelor With Aspirin or Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention

**UFH** (*unfractionated heparin*) – heparyna niefrakcjonowana

**UKGRIS** – UK GRACE Risk Score Intervention Study

**ULTIMATE** – Intravascular Ultrasound Guided Drug Eluting Stents Implantation in „All-Comers” Coronary Lesions

**VALIDATE-SWEDEHEART** – Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies

**VERDICT** – Very Early vs Deferred Invasive evaluation using Computerized Tomography

**VKA** (*vitamin K antagonist*) – antagoniści witaminy K

**WOEST** – What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting

## 1. Preambuła

Wytyczne podsumowują dostępne dane naukowe, aby wspierać personel medyczny w wyborze najlepszej strategii postępowania u poszczególnych pacjentów z określoną chorobą. Wytyczne i ich zalecenia powinny ułatwiać podejmowanie decyzji w codziennej praktyce klinicznej. Niezależnie od tego ostateczne decyzje dotyczące konkretnego chorego musi podejmować zajmujący się nim specjalista – adekwatnie do sytuacji i w uzgodnieniu z pacjentem bądź z jego opiekunem.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) oraz inne organizacje i towarzystwa naukowe wydały bardzo dużo wytycznych. Z uwagi na istotny wpływ tych dokumentów na podejmowanie decyzji klinicznych wprowadzono kryteria jakościowe, tak aby proces przygotowywania wytycznych był przejrzysty dla ich późniejszych użytkowników. Regulacje obowiązujące w przygotowywaniu i wydawaniu wytycznych są dostępne na stronie internetowej ESC (pod adresem <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Wytyczne ESC prezentują oficjalne stanowisko ESC na dany temat i są regularnie aktualizowane.

W uzupełnieniu do publikacji Komisji ds. Wytycznych Postępowania (CPG) ESC prowadzi Program badawczy EurObservational Research Programme, dotyczący międzynarodowych rejestrów chorób sercowo-naczyniowych i inter-

wencji, które należy koniecznie ocenić, a także dotyczący procesów diagnostycznych/leczniczych, wykorzystania zasobów i przestrzegania wytycznych. Celem tworzenia tych rejestrów jest dążenie do lepszego zrozumienia praktyki medycznej w Europie i na świecie na podstawie wysokiej jakości danych zgromadzonych w ramach rutynowej praktyki klinicznej.

Ponadto ESC opracowało i uwzględniło jako integralną część dokumentu listę wskaźników jakości (QI). Wskaźniki te stanowią narzędzia do oceny stopnia implementacji wytycznych, które mogą wykorzystywać zarówno ESC, jak i szpitale, świadczeniodawcy opieki zdrowotnej oraz profesjonalni pracownicy medyczni w celu dokonania wymiernej oceny praktyki klinicznej, a także do programów edukacyjnych, obok kluczowych przesłań wytycznych, w celu poprawy jakości opieki i uzyskania lepszych wyników klinicznych.

Członkowie Grupy Roboczej odpowiedzialnej za niniejsze wytyczne zostali wybrani przez ESC z uwzględnieniem podgrup specjalistycznych, co pozwoliło zgromadzić reprezentację specjalistów zaangażowanych w opiekę medyczną nad pacjentami ze schorzeniami, które stanowią przedmiot niniejszych wytycznych. Tak wybrana grupa ekspertów podjęła się wszechstronnego przeglądu dostępnych danych naukowych dotyczących postępowania w omawianych schorzeniach zgodnie z zasadami CPG. Dokonano także krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, uwzględniając ocenę stosunku korzy-

**SŁOWA KLUCZOWE:**

wytyczne, angioplastyka, apiksaban, aterotromboza, azotany,  $\beta$ -adrenolityki, biwalirudyna, cukrzyca, dabigatran, edoksaban, enoksaparyna, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, fondaparynuks, heparyna, inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa, intensywna opieka kardiologiczna, kangrelor, klopidogrel, krwawienia, kwas acetylosalicylowy, leczenie przeciwkrzepliwie, leczenie przeciwplatek, MINOCA, monitorowanie rytmu, niedokrwienie mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, ostry zespół wieńcowy, ośrodek diagnostyki bólu w klatce piersiowej, podwójna terapia przeciwzakrzepowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe, potrójna terapia przeciwzakrzepowa, prasugrel, rewaskularyzacja, rywaroksaban, stent, tikagrelor, troponina sercowa oznaczona metodą wysokoczułą, wczesna strategia inwazyjna, zahamowanie płytek, zalecenia, zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST

**TABELA 1.** Klasy zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Stosowane wyrażenia
I	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne	zaleca się / jest wskazane
II	dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne	
IIa	dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu	należy rozważyć
IIb	użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie	można rozważyć
III	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	nie zaleca się

**TABELA 2.** Poziom wiarygodności danych naukowych

poziom A	dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz
poziom B	dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji
poziom C	uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów

ści do ryzyka. Poziom wiarygodności danych naukowych oraz klasę zalecenia dla poszczególnych sposobów postępowania wyważono i uszeregowano zgodnie z określonymi przez ESC skalami, które przedstawiono w **TABELI 1** i **TABELI 2**.

**2. Wprowadzenie****2.1. Definicje**

Obraz kliniczny ostrego zespołu wieńcowego (ACS) jest zróżnicowany. Obejmuje stany od zatrzymania krążenia, niestabilności elektrycznej lub hemodynamicznej ze wstrząsem kardiogenym (CS) wskutek utrzymującego się niedokrwienia bądź powikłań mechanicznych takich jak ciężka niedomykalność mitralna do pacjentów już bez dolegliwości bólowych w chwili przyjęcia do szpitala.<sup>1</sup> Wiodącym objawem, który zapoczątkowuje kaskadę diagnostyczną i terapeutyczną u pacjentów z podejrzeniem ACS, jest ostry dyskomfort w klatce piersiowej opisywany jako ból, ucisk, uczucie pełności i palenie. Ekwiwalenty bólu w klatce piersiowej mogą obejmować duszność, ból w nadbrzuszu i lewym ramieniu. Na podstawie elektrokardiogramu (EKG) należy rozróżnić 2 grupy pacjentów:

- Chorzy z ostrym bólem w klatce piersiowej i przetrwałym (>20 min) uniesieniem odcinka ST. Ten stan określa się mianem ACS z uniesieniem odcinka ST i na ogół odzwierciedla on ostre całkowite lub subtotałne zamknięcie tętnicy wieńcowej. U większości pacjentów ostatecznie rozwinię się zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Podstawą leczenia takich chorych jest natychmiastowa reperfuzja poprzez pierwotną przezskórną interwencję wieńcową (PCI) lub, jeśli

PCI nie będzie dostępna w wymaganym czasie, przez leczenie fibrynolityczne.<sup>2</sup>

- Chorzy z ostrym bólem w klatce piersiowej, jednak bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (ACS bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI-ACS]) prezentują zmiany w EKG, które mogą obejmować przemijające uniesienie odcinka ST, przetrwałe lub przemijające obniżenie odcinka ST, odwrócenie załamka T, płaskie załamki T lub pseudonormalizację załamków T; EKG może być również prawidłowy. W aspekcie patologicznym ACS na poziomie miokardium obejmuje martwicę kardiomiocytów (zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI]) lub, rzadziej, niedokrwienie mięśnia sercowego bez uszkodzenia komórek (niestabilna dławica piersiowa). U niewielkiego odsetka pacjentów może występować utrzymujące się niedokrwienie mięśnia sercowego, charakteryzujące się  $\geq 1$  z poniższych: nawracający bądź utrzymujący się ból w klatce piersiowej, istotne obniżenie odcinka ST w 12-odprowadzeniowym EKG, niewydolność serca i niestabilność hemodynamiczna lub elektryczna.<sup>1</sup> Po dokonaniu oceny wielkości zagrożonego obszaru miokardium i ryzyka rozwinięcia CS i/lub wystąpienia złośliwych arytmii komorowych, zaleca się natychmiastowe wykonanie koronarografii i – jeśli uzna się to za zasadne – rewaskularyzacji (**ROZDZIAŁ 6**).

**2.1.1. Uniwersalna definicja zawału mięśnia sercowego**

Ostry zawał mięśnia sercowego (AMI) oznacza martwicę kardiomiocytów w kontekście klinicznym odpowiadającym ostremu niedokrwieniu mięśnia sercowego.<sup>1,3</sup> Rozpoznanie AMI wy-



maga spełnienia szeregu kryteriów, mianowicie wykrycia wzrostu i/lub spadku poziomu biomarkera sercowego, preferencyjnie poziomu troponiny sercowej oznaczanej metodą wysokoczułą (hs-cTn) T lub I, z  $\geq 1$  wartością  $>99$ . percentyla górnej granicy zakresu wartości referencyjnych oraz  $\geq 1$  z poniższych:

- 1) objawy niedokrwienia mięśnia sercowego
- 2) nowe zmiany niedokrwienne w EKG
- 3) pojawienie się patologicznych załamków Q w EKG
- 4) dowody w obrazowaniu na utratę żywotnego miokardium lub nowe regionalne nieprawidłowości kurczliwości ścian o wzorcu odpowiadającym etiologii niedokrwiennej
- 5) skrzeplina w tętnicy wieńcowej zidentyfikowana w angiografii lub badaniu sekcyjnym.

#### 2.1.1.1. Typ 1 zawału mięśnia sercowego

Typ 1 zawału mięśnia sercowego (MI) charakteryzuje się pęknięciem blaszki miażdżycowej, jej owrzodzeniem, wytworzeniem szczeliny lub nadżerki, które skutkują powstaniem skrzepliny w świetle  $\geq 1$  tętnicy wieńcowej, co prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi przez mięsień sercowy i/lub dystalnej embolizacji, z następczą martwicą mięśnia sercowego. Podłożem tych zjawisk u chorego może być zaawansowana choroba wieńcowa (CAD), ale niekiedy (w 5–10% przypadków) można stwierdzić miażdżycę niepowodującą istotnych zwężeń tętnic wieńcowych lub też brak angiograficznych cech CAD, w szczególności u kobiet.<sup>1,3-5</sup>

#### 2.1.1.2. Typ 2 zawału mięśnia sercowego

Typ 2 MI to martwica mięśnia sercowego, w której inną przyczyną niż niestabilność blaszki miażdżycowej powoduje brak równowagi między podażą tlenu a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen.<sup>3</sup> Mechanizmy tego typu MI obejmują hipotensję i nadciśnienie tętnicze, tachy- i bradyarytmie, niedokrwistość, hipokseміę, ale również, zgodnie z definicją, skurcz tętnicy wieńcowej, samoistne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej (SCAD), zatorowość wieńcową i dysfunkcję mikrokrążenia wieńcowego.<sup>6-8</sup>

#### 2.1.1.3. Typy 3–5 zawału mięśnia sercowego

Uniwersalna definicja MI uwzględnia także typ 3 MI (MI skutkujący zgonem, podczas gdy wyniki oznaczenia biomarkerów nie są dostępne) i typ 4 oraz typ 5 MI (związane odpowiednio z PCI i pomostowaniem aortalno-wieńcowym [CABG]).<sup>3</sup>

#### 2.1.2. Niestabilna dławica piersiowa w dobie wysoko-czułych metod oznaczania troponin sercowych

Niestabilną dławicę piersiową definiuje się jako niedokrwienie mięśnia sercowego w spoczynku lub przy minimalnym wysiłku bez ostrego uszkodzenia/martwicy kardiomiocytów. Wśród niewyselekcjonowanych pacjentów przyjętych na oddział ratunkowy z podejrzeniem NSTEMI-ACS

wprowadzenie pomiarów hs-cTn w miejsce standardowych metod oznaczania troponin spowodowało wzrost częstości rozpoznawania MI (~4% wzrost bezwzględny i 20% wzrost względny) i odpowiedni spadek liczby rozpoznanych niestabilnej dławicy piersiowej.<sup>9-13</sup>

W porównaniu z pacjentami z NSTEMI choroby z niestabilną dławicą piersiową nie doznają ostrego uszkodzenia/martwicy kardiomiocytów, obciążeni są istotnie mniejszym ryzykiem zgonu i wydają się odnosić mniejszą korzyść z intensywnej terapii przeciwplatekowej, podobnie jak ze strategii inwazyjnej w ciągu 72 h.<sup>1,3-5,9-19</sup> Patofizjologię i epidemiologię omówiono szczegółowo w innym miejscu.<sup>1</sup>

## 2.2. Epidemiologia

Udział pacjentów z NSTEMI w badaniach dotyczących MI wzrósł z  $\frac{1}{3}$  w 1995 r. do  $>\frac{1}{2}$  w 2015 r., co w głównej mierze wynikało z udoskonalenia procedury rozpoznawania NSTEMI.<sup>20</sup> W przeciwieństwie do STEMI nie stwierdzono istotnych zmian w wyjściowej charakterystyce populacji z NSTEMI w odniesieniu do wieku i palenia tytoniu, natomiast częstość występowania cukrzycy, nadciśnienia i otyłości znacząco wzrosła. Częstość wykonywania wczesnej koronarografii ( $\leq 72$  h od przyjęcia) zwiększyła się z 9% w 1995 r. do 60% w 2010 r. (skorygowany iloraz szans [OR] 16,4; 95% przedział ufności [CI] 12,0–22,4;  $P < 0,001$ ), a PCI w trakcie pierwszego pobytu w szpitalu – z 12,5% do 67%. Głównym następstwem tych zmian jest redukcja 6-miesięcznej śmiertelności z 17,2% do 6,3% i zmniejszenie skorygowanego hazardu względnego (HR) do 0,40 (95% CI 0,30–0,54) w 2010 r. z jego stabilizacją na poziomie 0,40 (0,30–0,52) w 2015 r.<sup>20</sup>

## 2.3. Co nowego w wytycznych 2020?

Zob. Najważniejsze nowe zalecenia – s. 15–16.

## 2.4. Liczba i zestawienie poszczególnych klas zaleceń (SUPLEMENT)

Całkowita liczba zaleceń wynosi 131. Zestawienie zaleceń według klas i poziomów wiarygodności danych podsumowano na RYCNIE UZUPEŁNIAJĄCEJ 1.

## 3. Rozpoznanie

### 3.1. Obraz kliniczny (SUPLEMENT)

### 3.2. Badanie przedmiotowe (SUPLEMENT)

### 3.3. Narzędzia diagnostyczne

#### 3.3.1. Elektrokardiogram

Spoczynkowy 12-odprowadzeniowy EKG stanowi badanie diagnostyczne pierwszej linii w ocenie pacjentów z podejrzeniem ACS (RYCINA 1). Zaleca się jego wykonanie w ciągu 10 min od przybycia pacjenta na oddział ratunkowy lub, optymalnie, przy pierwszym kontakcie z medycznymi służbami ratowniczymi w warunkach przedszpitalnych i natychmiastową interpretację przez wykwalifikowanego lekarza.<sup>21</sup> Chociaż zapis EKG w przypadku NSTEMI-ACS może być prawidłowy



## Najważniejsze nowe zalecenia

### Rozpoznanie

Alternatywnie do algorytmu ESC 0 h/1 h zaleca się użycie algorytmu ESC 0 h/2 h z pobraniem krwi wyjściowo (0) i po 2. h, jeśli jest dostępny test do oznaczania hs-cTn z walidowanym algorytmem 0 h/2 h

Nie zaleca się rutynowego oznaczania w celach diagnostycznych dodatkowych biomarkerów takich jak: CK, CK-MB, h-FABP lub kopeptyna, jako uzupełnienia hs-cTn

### Stratyfikacja ryzyka

Należy rozważyć pomiary stężeń BNP lub NT-proBNP w surowicy w celu uzyskania informacji dotyczącej rokowania

### Leczenie przeciwzakrzepowe

U pacjentów z NSTEMI-ACS zakwalifikowanych do PCI należy rozważyć podanie prasugrelu preferencyjnie względem tikagreloru

Nie zaleca się rutynowego wstępnego leczenia inhibitorem receptora P2Y<sub>12</sub> u pacjentów z nieznaną anatomią tętnic wieńcowych, jeśli zaplanowano u nich wczesne postępowanie inwazyjne

U pacjentów z NSTEMI-ACS nieobjętych wczesną strategią inwazyjną można rozważyć wstępne leczenie inhibitorem receptora P2Y<sub>12</sub>, zależnie od ryzyka krwawienia

Deeskalację leczenia inhibitorem P2Y<sub>12</sub> (np. z zamianą prasugrelu lub tikagreloru na kłopidogrel) można rozważyć w ramach alternatywnej strategii DAPT, w szczególności u pacjentów z ACS uznanych za nieodpowiednich kandydatów do przyjmowania leków silnie hamujących płytki. Deeskalację można przeprowadzić kierując się tylko oceną kliniczną lub na podstawie oceny czynności płytek bądź genotypowania CYP2C19, zależnie od profilu ryzyka pacjenta i dostępności odpowiednich metod

U pacjentów z AF (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$  pkt u mężczyzn i  $\geq 2$  pkt u kobiet), po krótkiej TAT (do 1 tyg. od ostrego incydentu) zaleca się DAT jako standardową strategię, z użyciem NOAC (w dawce rekomendowanej w prewencji udaru mózgu) i pojedynczego doustnego leku przeciwplatekowego (preferencyjnie kłopidogrelu)

U chorych otrzymujących OAC zaleca się zaprzestanie leczenia przeciwplatekowego po 12 mies.

DAT z OAC i tikagrelorem lub prasugrelem można rozważyć jako alternatywę TAT złożonej z OAC, kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu u osób z umiarkowanym lub dużym ryzykiem zakrzepicy w stencie, niezależnie od rodzaju użytego stentu

### Leczenie inwazyjne

Wczesną strategią inwazyjną w ciągu 24 h od przyjęcia do szpitala zaleca się u pacjentów mających którykolwiek z następujących czynników dużego ryzyka:

- rozpoznanie NSTEMI
- dynamiczne lub prawdopodobnie nowe zmiany odcinka ST/T w sąsiednich odprowadzeniach, sugerujące utrzymujące się niedokrwienie
- przemijające uniesienie odcinka ST
- $>140$  pkt w skali GRACE

U pacjentów uznanych za obciążonych małym ryzykiem zaleca się selektywną strategią inwazyjną po wykonaniu odpowiednich badań w kierunku niedokrwienia lub stwierdzeniu anatomicznie istotnych zwężeń w CCTA

U skutecznie zresuscytowanych pacjentów po zewnątrzszpitalnym zatrzymaniu krążenia, stabilnych hemodynamicznie i bez uniesienia odcinka ST w EKG należy rozważyć odroczoną angiografię (zamiast natychmiastowej)

Pełną rewaskularyzację należy rozważyć u pacjentów z NSTEMI-ACS bez CS i z wielonaczyniową CAD

Pełną rewaskularyzację podczas pierwszej PCI można rozważyć u pacjentów z NSTEMI-ACS z chorobą wielonaczyniową

Podczas pierwszej PCI można rozważyć rewaskularyzację z wykorzystaniem oceny FFR zmian innych niż odpowiedzialne za NSTEMI-ACS

### Główne zmiany w zaleceniach

2015

2020

### Rozpoznanie

W przypadku dostępności wysokoczułych testów troponin sercowych zaleca się zastosowanie szybkiego protokołu wykluczającego w 0 h i 3. h

Alternatywnie do algorytmu ESC 0 h/1 h należy rozważyć użycie protokołu szybkiego wykluczenia i potwierdzenia z pobraniem krwi w 0 h i 3. h, jeśli test do oznaczania hs-cTn z walidowanym algorytmem 0 h/3 h jest dostępny

Angiografię MDCT tętnic wieńcowych należy rozważyć jako alternatywę dla koronarografii w celu wykluczenia ACS u pacjentów z małym do umiarkowanego prawdopodobieństwem CAD i w przypadku, gdy oznaczenie troponin sercowych i/lub EKG nie są rozstrzygające

CCTA zaleca się jako alternatywę dla koronarografii w celu wykluczenia ACS, jeśli prawdopodobieństwo CAD jest małe lub umiarkowane i gdy poziom troponin sercowych i/lub wyniki EKG są prawidłowe albo nierozstrzygające

Należy rozważyć monitorowanie rytmu do 24 h lub do czasu wykonania PCI (zależnie od tego, co będzie pierwsze) u pacjentów z NSTEMI obciążonych małym ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca

Monitorowanie rytmu serca do 24 h lub do czasu PCI (w zależności od tego, co będzie pierwsze) zaleca się u pacjentów z NSTEMI obciążonych małym ryzykiem zaburzeń rytmu serca

Monitorowanie rytmu serca przez  $>24$  h należy rozważyć u pacjentów z NSTEMI obciążonych umiarkowanym do dużego ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca

Monitorowanie rytmu serca przez  $>24$  h zaleca się u pacjentów z NSTEMI obciążonych zwiększonym ryzykiem zaburzeń rytmu serca

## Ocena ryzyka

Zaleca się stosowanie uznanych skal ryzyka w celu oceny rokowania

Należy rozważyć korzystanie ze skal ryzyka GRACE w celu oszacowania rokowania

## Leczenie farmakologiczne

Biwalirudyna (0,75 mg/kg mc. *i.v.* w bolusie i następnie 1,75 mg/kg mc./h przez okres do 4 h po zabiegu) jest zalecana jako alternatywa dla UFH stosowanej w połączeniu z inhibitorami GP IIb/IIIa w trakcie PCI

Można rozważyć podanie biwalirudyny alternatywnie do UFH

Podawanie inhibitora P2Y<sub>12</sub> w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym przez >1 rok może być rozważone po uważnej ocenie ryzyka niedokrwienia i krwawienia u danego pacjenta

Dołączenie kolejnego leku przeciwzakrzepowego do kwasu acetylosalicylowego w ramach rozszerzonej długoterminowej prewencji wtórnej należy rozważyć u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiniennych i bez zwiększonego ryzyka poważnego lub zagrażającego życiu krwawienia

## Nowe rozdziały

MINOCA

SCAD

QI w leczeniu NSTEMI-ACS

## Nowe/zmienne koncepcje

algorytmy szybkiego potwierdzenia i wykluczenia

stratyfikacja ryzyka w odniesieniu do wczesnego postępowania inwazyjnego

definicja HBR

definicje bardzo dużego i dużego ryzyka niedokrwinnego

luki w danych naukowych i wynikające z nich zapotrzebowanie na odpowiednie RCT

Skróty: ACS – ostre zespoły wieńcowe, AF – migotanie przedsionków, BNP – peptyd natriuretyczny typu B, CAD – choroba wieńcowa, CCTA – angiografia tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat (2 pkt), cukrzyca, udar mózgu (2 pkt) – choroba naczyniowa, wiek 65–74 lata, płuć (żeńską), CK – kinaza kreatynowa, CK-MB – izoforma MB kinazy kreatynowej, DAPT – podwójna terapia przeciwplatekowa, DAT – podwójna terapia przeciwzakrzepowa, EKG – elektrokardiogram/elektrokardiografia, ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, FFR – cząstkowa rezerwa przepływu, GP – glikoproteina, GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events, HBR – duże ryzyko krwawienia, h-FABP – sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe, hs-cTn – troponina sercowa oznaczona metodą wysokoczułą, MDCT – wielorządowa tomografia komputerowa, MINOCA – zawał mięśnia sercowego bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, NSTEMI-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, NSTEMI – zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B, OAC – doustne leczenie/leki przeciwkrzepliwe, PCI – przeszłokrotna interwencja wieńcowa, QI – wskaźnik jakości, RCT – randomizowane kontrolowane badanie, SCAD – samoistne rozwarstwienie tętnic wieńcowej, TAT – potrójna terapia przeciwzakrzepowa, UFH – heparyna niefrakcjonowana

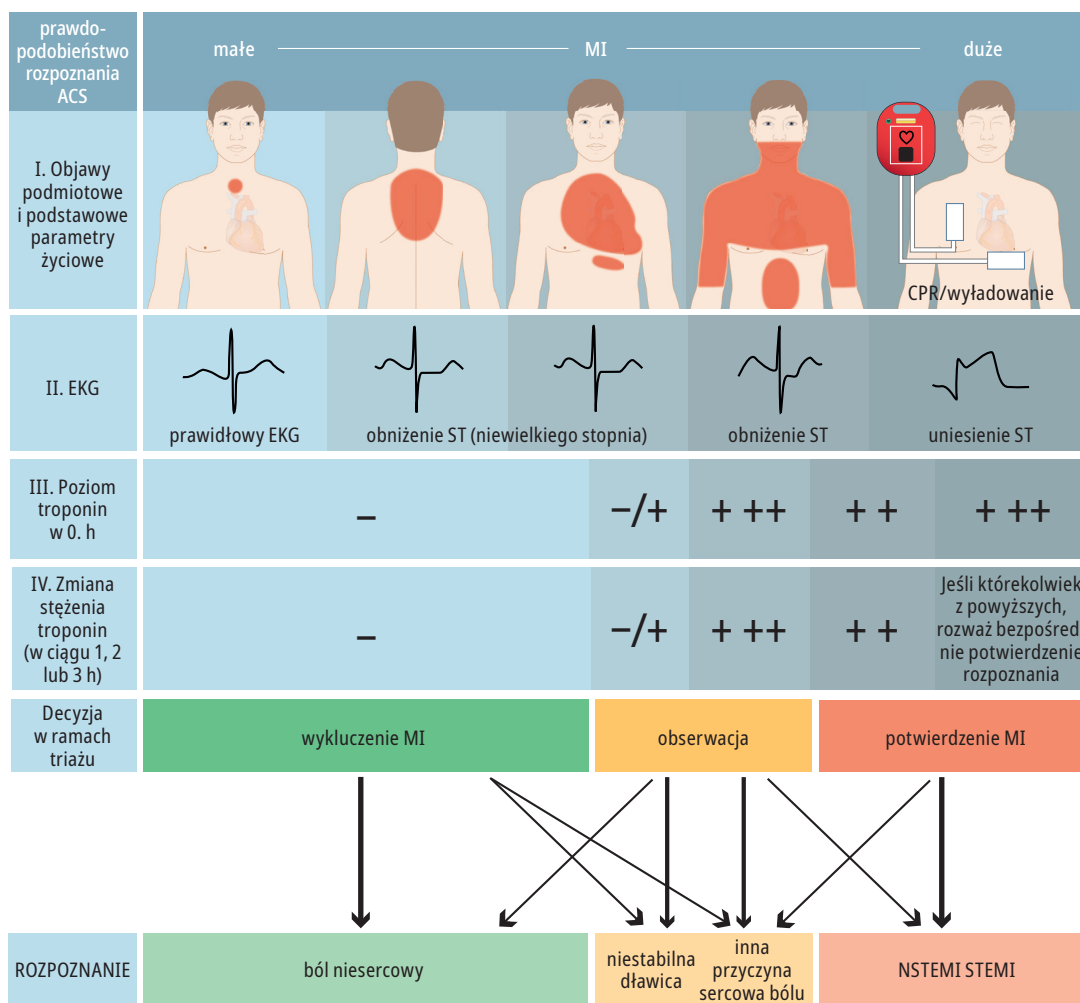
u >30% pacjentów, to charakterystyczne nieprawidłowości obejmują obniżenie odcinka ST, przemijające uniesienie odcinka ST i zmiany załamka T.<sup>6-8,10-13,22</sup>

Jeśli standardowe odprowadzenia są nierozstrzygające, a u chorego występują objawy podmiotowe lub przedmiotowe sugerujące utrzymujące się niedokrwienie mięśnia sercowego, należy zarejestrować zapis z dodatkowych odprowadzeń: w niektórych sytuacjach zamknięcie gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej można wykryć jedynie na podstawie odprowadzeń V<sub>7</sub>-V<sub>9</sub>, a MI prawej komory tylko w oparciu o V<sub>3R</sub> i V<sub>4R</sub>.<sup>3</sup> U pacjentów z sugestywnymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi stwierdzenie przetrwałego uniesienia odcinka ST wskazuje na STEMI, który wymaga natychmiastowej reperfuzji.<sup>2</sup> Przydatne jest porównanie zapisu z poprzednimi, w szczególności u chorych z wcześniej istniejącymi nieprawidłowościami w EKG. Zaleca się rejestrację kolejnych 12-odprowadzeniowych EKG w przypadku utrzymujących się lub nawracających objawów albo w razie wątpliwości diagnostycznych. U pacjentów z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB) swoiste kryteria EKG (kryteria Sgarbossy) mogą być pomocne w identyfikacji kandydatów do natychmiastowej koronarografii.<sup>23,24</sup>

Chorych z wysoce prawdopodobnym podejrzeniem utrzymującego się niedokrwienia mięśnia sercowego i LBBB powinno się leczyć w sposób analogiczny do pacjentów ze STEMI, niezależnie od wcześniejszego występowania lub nieobecności LBBB.<sup>2</sup> Natomiast chorzy stabilni hemodynamicznie z bólem w klatce piersiowej i LBBB są obciążeni jedynie nieznacznie większym ryzykiem MI w porównaniu z pacjentami bez LBBB. Dlatego też wynik oznaczenia hs-cTn T/I przy przyjęciu należy koniecznie uwzględnić przy podejmowaniu decyzji o natychmiastowym wykonaniu koronarografii.<sup>24</sup>

U chorych z blokiem prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB) uniesienie odcinka ST wskazuje na STEMI, podczas gdy obniżenie odcinka ST w odprowadzeniu I, aVL i V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub> wskazuje na rozpoznanie NSTEMI-ACS.<sup>25</sup> U pacjentów z wystymulowanymi pobudzeniami komorowymi zapis EKG często nie jest pomocny w rozpoznaniu NSTEMI-ACS. Rozwijają się nowe algorytmy EKG z wykorzystaniem danych cyfrowych.<sup>26-28</sup> Ogólnie pożądanym jest, aby dokonać interpretacji EKG przy użyciu teletransmisji w okresie przedszpitalnym.

Podkreślenia wymaga fakt, że >50% pacjentów zgłaszających się z ostrym bólem w klatce piersiowej i LBBB na oddział ratunkowy lub



**RYCINA 1.** Algorytm diagnostyczny i triaż w ostrym zespole wieńcowym. Wstępna ocena opiera się na łącznej interpretacji danych wskazujących na małe prawdopodobieństwo i/lub duże prawdopodobieństwo, które wynikają z: obrazu klinicznego (tj. objawy podmiotowe, parametry życiowe), 12-odprowadzeniowego EKG i stężenia troponin sercowych określonego przy przyjęciu na oddział ratunkowy i seryjnie, później; „inna przyczyna sercowa bólu” obejmuje m.in. zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatię *takotsubo* lub zastoinową niewydolność serca. „Ból niesercowy” odnosi się do chorób klatki piersiowej, takich jak zapalenie płuc lub dna opłucnowa. Troponinę sercową i jej dynamikę w kolejnych oznaczeniach powinno się interpretować jako marker ilościowy: im wyższy poziom wyjściowo (0 h) lub bezwzględna zmiana w seryjnych oznaczeniach, tym większe prawdopodobieństwo występowania MI. U pacjentów przyjętych z zatrzymaniem krążenia lub niestabilnością hemodynamiczną o domniemanej przyczynie sercowo-naczyniowej powinno się wykonać echokardiografię, którą zinterpretują doświadczeni lekarze, natychmiast po wykonaniu 12-odprowadzeniowego EKG. Jeśli wstępna ocena sugeruje rozwarstwienie aorty lub zatorowość płucną, zaleca się oznaczenie dimerów D i CCTA, zgodnie z odpowiednimi algorytmami.<sup>1,29-33</sup> Przewodnik audio dotyczący powyższej ryciny dostępny online

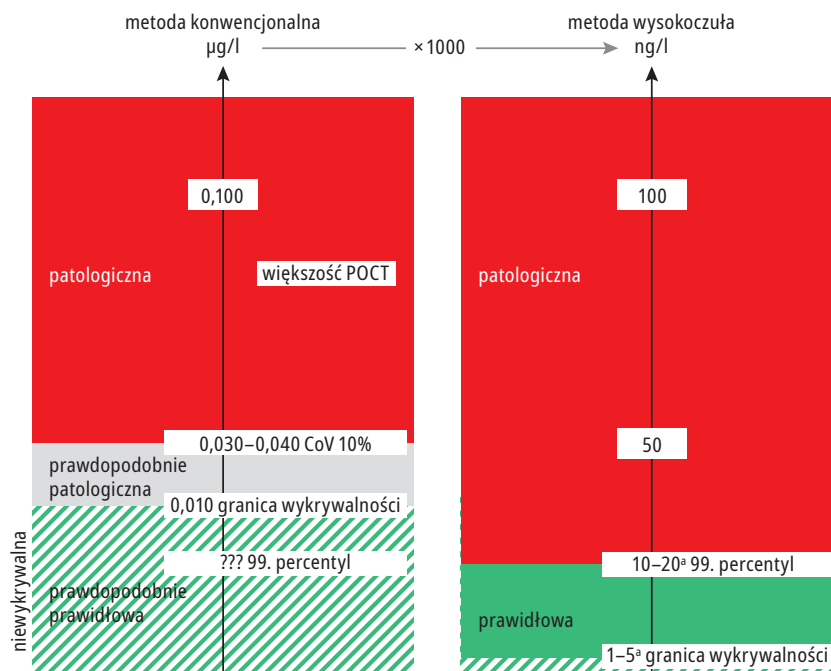
Skróty: CCTA – angiografia tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej, CPR – resuscytacja krążeniowo-oddechowa, EKG – elektrokardiogram/elektrokardiografia, MI – zawał mięśnia sercowego, NSTEMI – zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, STEMI – zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

do jednostki zajmującej się diagnostyką bólu w klatce piersiowej ostatecznie będzie miało postawione inne rozpoznanie niż MI.<sup>24</sup> Podobne obserwacje odnoszą się do >50% chorych zgłaszających się na oddział ratunkowy z ostrym bólem w klatce piersiowej i RBBB, dlatego ci chorzy również powinni oczekiwać na wyniki oznaczenia hs-cTn T/I, które zlecono przy przyjęciu.<sup>25</sup>

### 3.3.2. Biomarkery: troponina sercowa oznaczana metodą wysokoczułą

Oznaczenie biomarkerów stanowi uzupełnienie oceny klinicznej i 12-odprowadzeniowego EKG dla rozpoznania, stratyfikacji ryzyka i le-

czenia pacjentów z podejrzeniem NSTEMI-ACS. Pomiar biomarkera uszkodzenia kardiomiocytów, preferencyjnie poziomu hs-cTn, jest obligatoryjny u wszystkich pacjentów z podejrzeniem NSTEMI-ACS.<sup>1,3,10-13</sup> Troponiny sercowe są bardziej czułymi i swoistymi markerami uszkodzenia mięśnia sercowego niż kinaza kreatynowa (CK), jej izoforma sercowa (CK-MB) i mioglobina.<sup>1,3,4,10-13,29,30</sup> Jeśli obraz kliniczny odpowiada niedokrwieniu mięśnia sercowego, wówczas dynamiczny wzrost poziomu troponin sercowych powyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych na poziomie 99. percentyla u zdrowej populacji wskazuje na MI. U chorych z MI poziomy



**RYCINA 2.** Stężenie troponiny sercowej mierzonej metodą wysokoczułą. W metodach oznaczenia hs-cTn (po prawej) wyniki podaje się w ng/l i dostarczają one identycznej informacji, co metody konwencjonalne (po lewej, podawane w µg/l), jeśli stężenie troponiny jest istotnie podwyższone, np. >100 ng/l. W przeciwieństwie do metod konwencjonalnych jedynie hs-cTn umożliwia precyzyjne różnicowanie między wartością „prawidłową” a łagodnie podwyższoną. Zatem hs-cTn pozwala zidentyfikować znaczący odsetek pacjentów z uprzednio niewykrywalnymi stężeniami troponin sercowych za pomocą metod konwencjonalnych, u których stężenia hs-cTn przekraczają 99. percentyl, być może w związku z AMI. *Przewodnik audio dotyczący powyższej ryciny dostępny online*

**a** Granica wykrywalności waha się między poszczególnymi metodami oznaczenia hs-cTn od 1 ng/l do 5 ng/l. Podobnie 99. percentyl różni się w zależności od metody oznaczenia hs-cTn; najczęściej zawiera się w zakresie między 10 ng/l a 20 ng/l.

Skróty: ??? – wartość nieznaną ze względu na niezdolność metody do pomiaru parametru w prawidłowym zakresie, <sup>6-8,10-13,29-31</sup>

AMI – ostry zawał mięśnia sercowego, CoV – współczynnik zmienności, hs-cTn – troponina sercowa mierzona metodą wysokoczułą, POCT – test przyłóżkowy

troponin sercowych rosną szybko od wystąpienia objawów (tj. zwykle w ciągu 1 h od początku objawów, jeśli używa się metod wysokoczułych) i pozostają podwyższone różnie długo (zwykle kilka dni).<sup>1,3,4,10-13,29,30</sup> Postęp technologiczny doprowadził do udoskonalenia metod oznaczania troponin sercowych i poprawy możliwości wykrycia oraz ilościowej oceny uszkodzenia kardiomiocytów.<sup>1,3,4,6-8,10-13,29,30,34-36</sup> Dane z dużych wielośrodkowych badań zgodnie wykazały, że wysokoczułe testy troponinowe wykazują większą dokładność diagnostyczną w rozpoznaniu MI przy przyjęciu, w porównaniu z metodami konwencjonalnymi (RYCINA 2), w szczególności u pacjentów zgłaszających się we wczesnym okresie od początku bólu w klatce piersiowej, a także umożliwiając szybsze „potwierdzenie” oraz „wykluczenie” MI (zob. ROZDZIAŁ 3.3.3 i TABELA 3).<sup>1,3,4,6-8,10-13,29,30,35,36</sup> Ogólnie rzecz biorąc, dokładność diagnostyczna metod oznaczania hs-cTn T i hs-cTn I w odniesieniu do wczesnego rozpoznania MI wydaje się porównywalna.<sup>37-40</sup>

### 3.3.2.1. Centralne laboratorium vs diagnostyka przyłóżkowa

Większość testów troponinowych wykonywanych na automatycznych platformach w centralnym laboratorium należy do czułych (tj. umożliwiających wykrycie troponin sercowych u ~20–50% osób zdrowych) albo wysokoczułych (wykrycie troponin sercowych u ~50–90% osób zdrowych). Preferuje się testy wysokoczułe w stosunku do mniej czułych, gdyż wykazują większą dokładność diagnostyczną przy jednakowo niskim koszcie oznaczenia.<sup>1,3,4,6-8,10-13,29,30,33,35,36</sup>

Większości obecnie stosowanych testów przyłóżkowych (POCT) nie można uznać za metody czułe lub wysokoczułe,<sup>41</sup> zatem oczywistą korzyść wynikającą z POCT, mianowicie krótszy czas konieczny do uzyskania wyniku, należy skonfrontować z niższą czułością, mniejszą dokładnością diagnostyczną i mniejszą ujemną wartością predykcyjną (NPV) tych testów. Automatyczne metody oznaczenia poddane bardziej pogłębionej ocenie niż POCT i wydaje się, że obecnie powinny być preferowane.<sup>1,3,4,6-8,10-13,29,30,33,35,36</sup>



**TABELA 3.** Kliniczne implikacje wykorzystywania wysokoczułych metod oznaczania troponin sercowych

<b>W porównaniu ze standardowymi metodami oznaczania troponin wysokoczułe testy troponinowe:</b>
mają wyższą NPV dla AMI
skracają „niewidoczny” okres uwalniania troponin, prowadząc do wcześniejszego wykrycia AMI
skutkują ~4% bezwzględnym i ~20% względnym wzrostem wykrywalności MI typu 1 i odpowiadającym mu zmniejszeniem liczby rozpoznań niestabilnej dławicy
wiążą się z dwukrotnym wzrostem wykrywalności MI typu 2
<b>Poziomy hs-cTn powinno się interpretować jako ilościowe markery uszkodzenia kardiomiocytów (tj. im wyższy poziom hs-cTn, tym większe prawdopodobieństwo MI):</b>
wzrosty powyżej pięciokrotności górnej granicy referencyjnej mają wysoką (>90%) PPV dla ostrego MI typu 1
wzrosty do trzykrotności górnej granicy referencyjnej mają jedynie ograniczoną (50–60%) PPV dla AMI i mogą mieć wiele przyczyn
częstym zjawiskiem jest wykrywanie krążących troponin sercowych u osób zdrowych
<b>Wzrosty i/lub spadki poziomu troponin sercowych różnicują ostre (jak w MI) i przewlekłe uszkodzenie kardiomiocytów (im wyraźniejsza zmiana, tym większe prawdopodobieństwo AMI)</b>

Skróty: AMI – ostry zawał mięśnia sercowego, hs-cTn – troponina sercowa oznaczona metodą wysokoczułą, MI – zawał mięśnia sercowego, NPV – ujemna wartość predykcyjna, PPV – dodatnia wartość predykcyjna

**TABELA 4.** Stany związane z uszkodzeniem kardiomiocytów inne niż ostry zawał mięśnia sercowego typu 1 (= wzrost poziomu troponin sercowych)

tachyarytmie
niewydolność serca
stany nagłe w nadciśnieniu tętniczym
stan krytyczny (np. wstrząs, sepsa, oparzenia)
zapalenie mięśnia sercowego <sup>a</sup>
kardiomiopatia <i>takotsubo</i>
zastawkowa wada serca (np. stenoza aortalna)
rozwarstwienie aorty
zatorowość płucna, nadciśnienie płucne
niewydolność nerek z towarzyszącą chorobą serca
ostre zdarzenie neurologiczne (np. udar mózgu lub krwawienie podpajęczynówkowe)
stłuczenie serca lub procedury kardiologiczne (CABG, PCI, ablacja, stymulacja, kardiowersja, biopsja endomiokardialna)
niedoczynność i nadczynność tarczycy
choroby naciekowe (np. skrobiawica, hemochromatoza, sarkoidoza, twardzina)
kardiotoksyczność leków lub trucizn (np. doksorubicyna, 5-fluorouracyl, herceptyna, jady węży)
<b>ekstremalny wysiłek wytrzymałościowy</b>
Rabdomioliza

Pogrubioną czcionką wyróżniono najczęstsze stany.

a Obejmuje zajęcie mięśnia w przebiegu zapalenia wsierdzia lub osierdzia.

Skróty: CABG – pomost(owanie) aortalno-wieńcowe, PCI – przeszkońska interwencja wieńcowa

Ponieważ techniki diagnostyczne podlegają stałemu udoskonalaniu, a aspekty wykonawcze zależą nie tylko od metody diagnostycznej, ale i od samego szpitala, istotną kwestią pozostaje ponowna ocena pierwszeństwa wykony-

wania POCT w chwili, gdy szeroko zweryfikowane, wysokoczułe POCT staną się ogólnodostępne.<sup>42</sup> Jak niedawno wykazano, pierwsze POCT umożliwiające oznaczenie hs-cTn I charakteryzowała porównywalna charakterystyka wydaj-

ności do obserwowanej przy oznaczaniu hs-cTn I/T w laboratorium centralnym.<sup>43,44</sup>

Liczne patologie serca inne niż MI mogą powodować uszkodzenie kardiomiocytów i – wtórnie – wzrost poziomu troponin sercowych (TABELA 4). Najczęstsze z nich to tachyarytmie, niewydolność serca, stany nagłe w nadciśnieniu tętniczym, stany terminalne, zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatia *takotsubo* i zastawkowe wady serca. U starszych pacjentów z niewydolnością nerek podwyższone poziomy troponin sercowych nie muszą zasadniczo wynikać z upośledzonego klirensu i być traktowane jako niegroźne zjawisko, ponieważ to właśnie stany kardiologiczne, takie jak przewlekłe zespoły wieńcowe (CCS) lub choroba nadciśnieniowa, wydają się w powyższej sytuacji najistotniejszymi czynnikami prowadzącymi do wzrostu poziomu troponin sercowych.<sup>35,45</sup> Inne stany zagrożenia życia przebiegające z bólem w klatce piersiowej, takie jak rozwarstwienie aorty i zatorowość płucna, również mogą się wiązać ze wzrostem stężenia troponin sercowych i należy je rozważyć jako rozpoznanie różnicowe (TABELA 4).

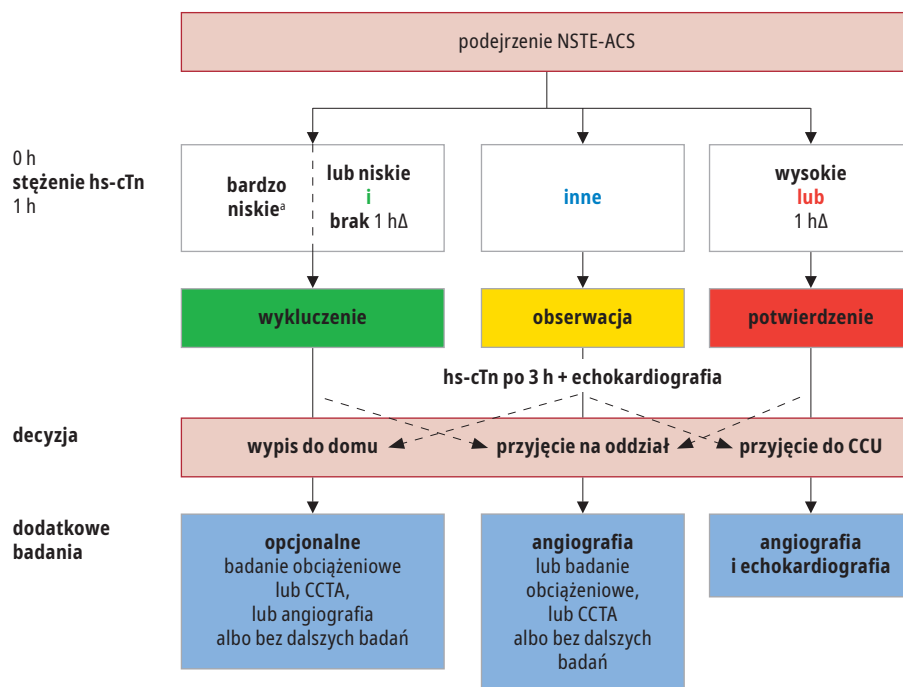
### 3.3.2.2. Inne biomarkery

Wśród licznych dodatkowych biomarkerów ocenianych w celu rozpoznania NSTEMI-ACS jedynie CK-MB, białko C wiążące miozynę<sup>46</sup> i kopeptyna<sup>47-58</sup> mogą mieć znaczenie kliniczne w szczególnych sytuacjach, o ile użyje się ich w połączeniu z oznaczeniem troponin sercowych T/I. W porównaniu z troponinami sercowymi CK-MB wykazuje szybszy spadek po MI, co może stanowić dodatkową wartość z punktu widzenia określenia czasu dokonania się uszkodzenia mięśnia sercowego oraz wykrycia wczesnego dorzutu MI.<sup>1</sup> Z drugiej strony należy podkreślić ograniczony stan wiedzy na temat najlepszego sposobu rozpoznania wczesnego dorzutu MI. Zaleca się przeprowadzenie szczegółowej oceny klinicznej obejmującej charakterystykę bólu w klatce piersiowej (z uwzględnieniem tych samych elementów, co przy pierwszym zdarzeniu), wykonanie 12-odprowadzeniowego EKG w celu wykrycia nowych zmian odcinka ST lub odwrócenia załamka T, a także seryjny pomiar troponin sercowych T/I i CK/CK-MB. Białko C wiążące miozynę wykazuje ilościową przewagę nad troponiną sercową i może być przydatnym parametrem oznaczanym alternatywnie lub w uzupełnieniu do troponiny sercowej.<sup>46</sup> Kopeptyna, będąca C-końcowym fragmentem prohormonu wazopresyny, może stanowić ilościowe odzwierciedlenie endogennego stresu w licznych stanach chorobowych, w tym w MI. Ponieważ stres ten wydaje się osiągać najwyższy poziom w początkowym okresie MI u większości pacjentów, wartość dodana kopeptyny w uzupełnieniu do konwencjonalnych (mniej czułych) testów troponinowych jest znacząca.<sup>49,50,53</sup> Dlatego też rutynowe wykorzystanie kopeptyny – jako do-

datkowego biomarkera – w celu wczesnego wykluczenia MI zaleca się w coraz rzadziej spotykanych przypadkach niedostępności pomiaru hs-cTn. Kopeptyna nie ma natomiast istotnej wartości dodanej w ośrodkach wykorzystujących jeden z dobrze zweryfikowanych szybkich protokołów wczesnego rozpoznawania MI, opartych na hs-cTn.<sup>47,48,51,52,54-58</sup> Inne szeroko dostępne parametry laboratoryjne, takie jak oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego (eGFR), glukoza, peptyd natriuretyczny typu B (BNP) dostarczają dodatkowych danych rokowniczych i dlatego mogą być pomocne w stratyfikacji ryzyka.<sup>59</sup> Ocenę dimeru D zaleca się u pacjentów ambulatoryjnych/przebywających na oddziale ratunkowym z małym lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym zatorowości płucnej lub u których rozpoznanie zatorowości płucnej uznano za nieprawdopodobne, w celu ograniczenia potrzeby wykonania zbędnych badań obrazowych i napromieniania. Ocena dimerów D stanowi kluczowy element diagnostyki w razie podejrzenia zatorowości płucnej.<sup>32,60</sup>

### 3.3.3. Algorytmy szybkiego „potwierdzenia” i „wykluczenia”

Ze względu na większą czułość i dokładność diagnostyczną wysokoczułych metod oznaczania troponin w wykrywaniu MI przy przyjęciu, odstęp czasowy do kolejnego oznaczenia tych biomarkerów można skrócić, stosując powyższe metody. Wydaje się to istotnie zmniejszać opóźnienie w ustaleniu rozpoznania i tym samym przekładać na krótszy pobyt pacjenta na oddziale ratunkowym oraz na mniejsze koszty.<sup>11,56,61-66</sup> Zaleca się stosowanie algorytmu 0 h/1 h (najlepsza opcja, z pobraniem krwi wyjściowo i po 1. h) lub algorytmu 0 h/2 h (druga najlepsza opcja, z pobraniem krwi wyjściowo i po 2. h) – RYCINA 3. Algorytmy te pochodzą z dużych wieloośrodkowych badań diagnostycznych, w których poddano je rzetelnej weryfikacji, z systemem centralnego potwierdzania rozpoznania końcowego dla wszystkich aktualnie dostępnych metod oznaczenia hs-cTn.<sup>33,35,36,39,67-69</sup> Optymalne wartości progowe dla wykluczenia MI ustalono tak, by zapewnić minimalną czułość metody i 99% NPV. Optymalne wartości progowe do potwierdzenia MI określono natomiast tak, by minimalna dodatnia wartość predykcyjna (PPV) metody wynosiła 70%. Algorytmy opracowano w dużych kohortach źródłowych, a następnie poddano weryfikacji w obszernych niezależnych kohortach walidacyjnych. Alternatywnie powinno się rozważyć użycie poprzedniego algorytmu ESC 0 h/3 h,<sup>1,70</sup> chociaż w 3 niedawnych dużych badaniach diagnostycznych zasugerowano, że w algorytmie ESC 0 h/3 h relacja skuteczności do bezpieczeństwa jest mniej korzystna niż w szybszych protokołach wykorzystujących niższe stężenia troponin do wykluczenia MI, jak w algorytmie ESC 0 h/1 h.<sup>71-73</sup> Co więcej, bardzo



**RYCINA 3.** Algorytm 0 h/1 h wykluczenia i potwierdzenia z użyciem wysokoczułych metod oznaczania troponin sercowych u stabilnych hemodynamicznie pacjentów przyjętych na oddział ratunkowy z powodu podejrzenia ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST. 0 h i 1 h odnoszą się do czasu upływającego od pierwszego badania krwi. NSTEMI można wykluczyć przy przyjęciu, jeśli stężenie hs-cTn jest bardzo niskie. NSTEMI można również wykluczyć poprzez kombinację niskich wyjściowych poziomów hs-cTn i braku istotnego wzrostu hs-cTn w ciągu 1 h (bez 1 hΔ). Duże prawdopodobieństwo NSTEMI występuje, jeśli stężenie hs-cTn przy przyjęciu jest co najmniej umiarkowanie podwyższone lub wykazuje wyraźny wzrost w ciągu 1. h (1 hΔ).<sup>1,6-8,10-13,29-31,33</sup> Wartości odcięcia są swoiste dla metody (zob. TABELA 3) i określone w taki sposób, by spełniać zdefiniowane wcześniej kryteria czułości i swoistości dla NSTEMI. Przewodnik audio dotyczący powyższej ryciny dostępny online

**a** Do zastosowania wyłącznie, jeśli CPO >3 h.

Skróty: CCU – jednostka intensywnej opieki kardiologicznej specjalizującej się w leczeniu choroby wieńcowej, CCTA – angiografia tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej, CPO – początek bólu w klatce piersiowej, hs-cTn – troponina sercowa oznaczona metodą wysokoczułą, NSTEMI-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, NSTEMI – zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST

wysoki poziom bezpieczeństwa i dużą skuteczność obowiązującego algorytmu ESC 0 h/1 h potwierdzono ostatnio w 3 badaniach oceniających rzeczywiste wprowadzanie w życie tego algorytmu, z uwzględnieniem 1 randomizowanego kontrolowanego badania (RCT).<sup>66,73,74</sup>

Algorytmy 0 h/1 h i 0 h/2 h opierają się na 2 koncepcjach: według pierwszej stężenie hs-cTn stanowi zmienną ciągłą, a prawdopodobieństwo MI zwiększa się wraz ze wzrostem wartości hs-cTn,<sup>35,36,39,68,69,75,76</sup> zgodnie z drugą z nich wczesne bezwzględne zmiany poziomu hs-cTn po 1 h lub 2 h można traktować jako zastępcze dla bezwzględnych zmian stwierdzanych po 3 h lub 6 h i dostarczające dodatkowej wartości diagnostycznej w stosunku do oznaczenia troponin sercowych przy przyjęciu.<sup>33,35,36,39,68,69,75,76</sup> Wartości odcięcia stężeń hs-cTn w ramach algorytmów 0 h/1 h i 0 h/2 h są swoiste dla metody (TABELA 5).<sup>33,35,36,39,68,69,75,76</sup> NPV dla MI u pacjentów, u których na tej podstawie wykluczono MI przekraczała 99% w kilku dużych kohortach walidacyjnych.<sup>35,36,39,68,69,77</sup> W połączeniu z oceną kliniczną

i zmianami w EKG algorytmy 0 h/1 h i 0 h/2 h umożliwiają identyfikację odpowiednich kandydatów do wczesnego wypisu ze szpitala oraz dalszej diagnostyki i leczenia w warunkach ambulatoryjnych. Nawet po wykluczeniu MI planowe nieinwazyjne lub inwazyjne obrazowanie może być wskazane na podstawie oceny klinicznej. Inwazyjna koronarografia (ICA) pozostaje nadal najlepszą opcją u pacjentów obciążonych dużym prawdopodobieństwem klinicznym niestabilnej dławicy piersiowej, nawet po wykluczeniu rozpoznania NSTEMI. Natomiast testy obciążeniowe z obrazowaniem lub angiografia tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej (CCTA) będą stanowiły najlepsze rozwiązanie u pacjentów obciążonych małym lub średnim prawdopodobieństwem klinicznym niestabilnej dławicy piersiowej. Żadne badanie nie jest konieczne u chorych z jednoznacznie ustalonym alternatywnym rozpoznaniem.

PPV dla MI u pacjentów spełniających kryteria „potwierdzenia” wynosi ~70–75%.<sup>35,36,39,69</sup> U większości chorych z tej grupy z rozpoznaniem

**TABELA 5.** Swoiste dla metody wartości odcięcia w ng/l obowiązujące w algorytmach 0 h/1 h i 0 h/2h

Algorytm 0 h/1 h	Bardzo niskie	Niskie	Brak 1hΔ	Wysokie	1hΔ
hs-cTn T (Elecsys; Roche)	<5	<12	<3	≥52	≥5
hs-cTn I (Architect; Abbott)	<4	<5	<2	≥64	≥6
hs-cTn I (Centaur; Siemens)	<3	<6	<3	≥120	≥12
hs-cTn I (Access; Beckman Coulter)	<4	<5	<4	≥50	≥15
hs-cTn I (Clarity; Singulex)	<1	<2	<1	≥30	≥6
hs-cTn I (Vitros; Clinical Diagnostics)	<1	<2	<1	≥40	≥4
hs-cTn I (Pathfast; LSI Medience)	<3	<4	<3	≥90	≥20
hs-cTn I (TriageTrue; Quidel)	<4	<5	<3	≥60	≥8
Algorytm 0 h/2 h	Bardzo niskie	Niskie	Brak 2hΔ	Wysokie	2hΔ
hs-cTn T (Elecsys; Roche)	<5	<14	<4	≥52	≥10
hs-cTn I (Architect; Abbott)	<4	<6	<2	≥64	≥15
hs-cTn I (Centaur; Siemens)	<3	<8	<7	≥120	≥20
hs-cTn I (Access; Beckman Coulter)	<4	<5	<5	≥50	≥20
hs-cTn I (Clarity; Singulex)	<1	do określenia	do określenia	≥30	do określenia
hs-cTn I (Vitros; Clinical Diagnostics)	<1	do określenia	do określenia	≥40	do określenia
hs-cTn I (Pathfast; LSI Medience)	<3	do określenia	do określenia	≥90	do określenia
hs-cTn I (TriageTrue; Quidel)	<4	do określenia	do określenia	≥60	do określenia

Przedstawione tu wartości odcięcia są niezależne od wieku i czynności nerek. Oceniano zoptymalizowane wartości odcięcia dla pacjentów w wieku >75 lat i chorych z niewydolnością nerek, jednak nie wykazano spójnie, że zapewniają one lepszą równowagę między bezpieczeństwem i skutecznością w porównaniu z uniwersalnymi wartościami odcięcia.<sup>35,36,69</sup> Trwają prace nad algorytmami dla dodatkowych metod.<sup>35-37,39,40,68,69,75-84</sup>

Skróty: hs-cTn – troponina sercowa oznaczona metodą wysokoczułą

innym niż MI występowały okoliczności zwykle wskazujące na konieczność wykonania ICA lub rezonansu magnetycznego serca (CMR) w celu precyzyjnego ustalenia rozpoznania, w tym kardiomiopatii *takotsubo* i zapalenia mięśnia sercowego.<sup>35,36,39,68,69,75,76</sup> Tak więc w znakomitej większości pacjenci z grupy „potwierdzenia” są kandydatami do wykonania wczesnej ICA i przyjęcia do jednostki intensywnej opieki kardiologicznej specjalizującej się w leczeniu choroby wieńcowej (CCU).

Powyższe algorytmy należy zawsze wykorzystywać w połączeniu ze szczegółową oceną kliniczną i wykonaniem 12-odprowadzeniowego EKG, a powtórne badania krwi są konieczne w przypadku utrzymującego się lub nawracającego bólu w klatce piersiowej. Ta sama zasada odnosi się do algorytmu 0 h/2 h. Wartości odcięcia są swoiste dla metody i zostały przedstawione w TABELI 5. Trwają badania, których celem będzie określenie tych wartości dla innych wysokoczułych testów troponinowych.

### 3.3.4. Obserwacja

Pacjenci niezakwalifikowani do kategorii „potwierdzenia” ani „wykluczenia” MI wymagają obserwacji. Stanowią oni niejednorodną grupę, w której zwykle konieczne jest trzecie oznaczenie troponiny sercowej po 3 h i wykona-

nie echokardiografii w ramach kolejnych etapów diagnostyki.<sup>85</sup> ICA należy rozważyć u pacjentów z wysokim podejrzeniem klinicznym NSTEMI-ACS (np. ze znaczącym wzrostem poziomu troponin sercowych w okresie od przyjęcia do 3. h), natomiast u chorych z małym lub pośrednim prawdopodobieństwem tego rozpoznania w oparciu o ocenę kliniczną, powinno się rozważyć po przeniesieniu z oddziału ratunkowego na oddział szpitalny nieinwazyjne obrazowanie z użyciem CCTA lub wykonanie badania obciążeniowego (echokardiografii obciążeniowej, pozytonowej emisyjnej tomografii, tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu [SPECT] bądź CMR, w celu wykrycia cech ACS [obrzęk, późne wzmocnienie po podaniu gadoliny, ubytek perfuzji itd.]). Nie zaleca się dalszych badań diagnostycznych, jeśli zidentyfikowano alternatywne przyczyny wzrostu stężenia troponin sercowych w postaci szybkiej częstości rytmu komór w przebiegu migotania przedsionków (AF) lub stanu nagłego w nadciśnieniu tętniczym.

### 3.3.4.1. Zastrzeżenia do stosowania szybkich algorytmów

W stosunku do każdego z algorytmów obowiązują 3 główne zastrzeżenia:

- 1) Algorytmy powinny się stosować wyłącznie w powiązaniu ze wszystkimi dostępnymi da-



- nymi klinicznymi z uwzględnieniem szczegółowej oceny charakteru bólu w klatce piersiowej oraz EKG.
- 2) Algorytmy ESC 0 h/1 h i 0 h/2 h odnoszą się do wszystkich pacjentów, niezależnie od czasu upływającego od początku bólu w klatce piersiowej. Bezpieczeństwo (wyrażone ilościowo przez NPV) i czułość są bardzo duże (>99%) z uwzględnieniem podgrupy chorych zgłaszających się bardzo wcześniej (np. <2 h).<sup>69</sup> Jednak biorąc pod uwagę zależność uwalniania troponiny od czasu i niewielką liczbę pacjentów przyjętych <1 h od początku bólu w klatce piersiowej reprezentowaną w poprzednich badaniach, należy rozważyć wykonanie dodatkowego oznaczenia stężenia troponin sercowych po 3 h u chorych zgłaszających się w czasie <1 h od początku bólu i zakwalifikowanych do grupy „wykluczenia”.
  - 3) Jako że opisano późne wzrosty poziomu troponin sercowych u ~1% pacjentów, powinno się dążyć do seryjnych badań troponin sercowych, jeśli podejrzenie kliniczne jest nadal istotne albo każdorazowo w razie nawrotu bólu w klatce piersiowej.<sup>35,36,39,68,69,75,76,86</sup>

#### 3.3.4.2. Czynniki wpływające na stężenie troponin sercowych

U pacjentów zgłaszających się z podejrzeniem NSTEMI-ACS, poza występowaniem bądź niewystępowaniem MI, 4 zmienne kliniczne wpływają na stężenie hs-cTn:<sup>35,36,39,69,79,87-93</sup>

- 1) wiek (w dużym stopniu jako substytut wcześniej istniejącej choroby serca)
- 2) niewydolność nerek (w dużej mierze jako substytut wcześniej istniejącej choroby serca)
- 3) czas od początku bólu w klatce piersiowej
- 4) płeć.

Wpływ wieku (różnice stężenia między osobami zdrowymi bardzo młodymi a osobami zdrowymi w bardzo podeszłym wieku mogą sięgać 300%), niewydolności nerek (różnice stężeń między osobami poza tym zdrowymi z bardzo wysokimi wartościami eGFR a chorymi z bardzo niskimi wartościami tego parametru mogą sięgać 300%) i czasu od początku bólu w klatce piersiowej (>300%) jest znaczący, natomiast wpływ płci – nieduży (~40%).<sup>11,35,36,39,69,79,88-93</sup> Do czasu stworzenia narzędzi technologii informacyjnej umożliwiających uwzględnienie wpływu wszystkich 4 zmiennych postępowanie się jednolitymi wartościami odcięcia stężeń troponin sercowych powinno pozostać standardem we wczesnym rozpoznawaniu MI.<sup>35,36,39,68,69,75,76</sup>

#### 3.3.4.3. Praktyczne wskazówki dotyczące sposobu wprowadzania algorytmu ESC 0 h/1 h

Mając na uwadze maksymalne zwiększenie bezpieczeństwa i realnej możliwości przeprowadzenia procesu diagnostycznego, zespół pielęgniarski powinien zasadniczo pobrać próbki krwi w kierunku hs-cTn wyjściowo i po 1. h,

niezależnie od dostępności innych szczegółowych danych klinicznych i wyników aktualnie toczących się badań. Wiąże się to z wykonywaniem zbędnych pomiarów troponin sercowych u być może 10–15% chorych z bardzo małymi stężeniami troponin wyjściowo i czasem od początku bólu w klatce piersiowej przekraczającym 3 h, ale w istotnym stopniu ułatwia proces diagnostyczny i tym samym przyczynia się do dalszego zwiększenia bezpieczeństwa pacjentów. Udokumentowanie godziny 0 pobrania krwi pozwala na precyzyjne określenie okna czasowego ( $\pm 10$  min) dla pobrania krwi po 1 h. Jeśli pobranie krwi po 1 h ( $\pm 10$  min) nie jest możliwe, należy je wykonać po 2 h i zastosować algorytm ESC 0 h/2 h.

#### 3.3.4.4. Unikanie nieporozumień: czas do podjęcia decyzji = czas od pobrania krwi + czas do uzyskania wyniku

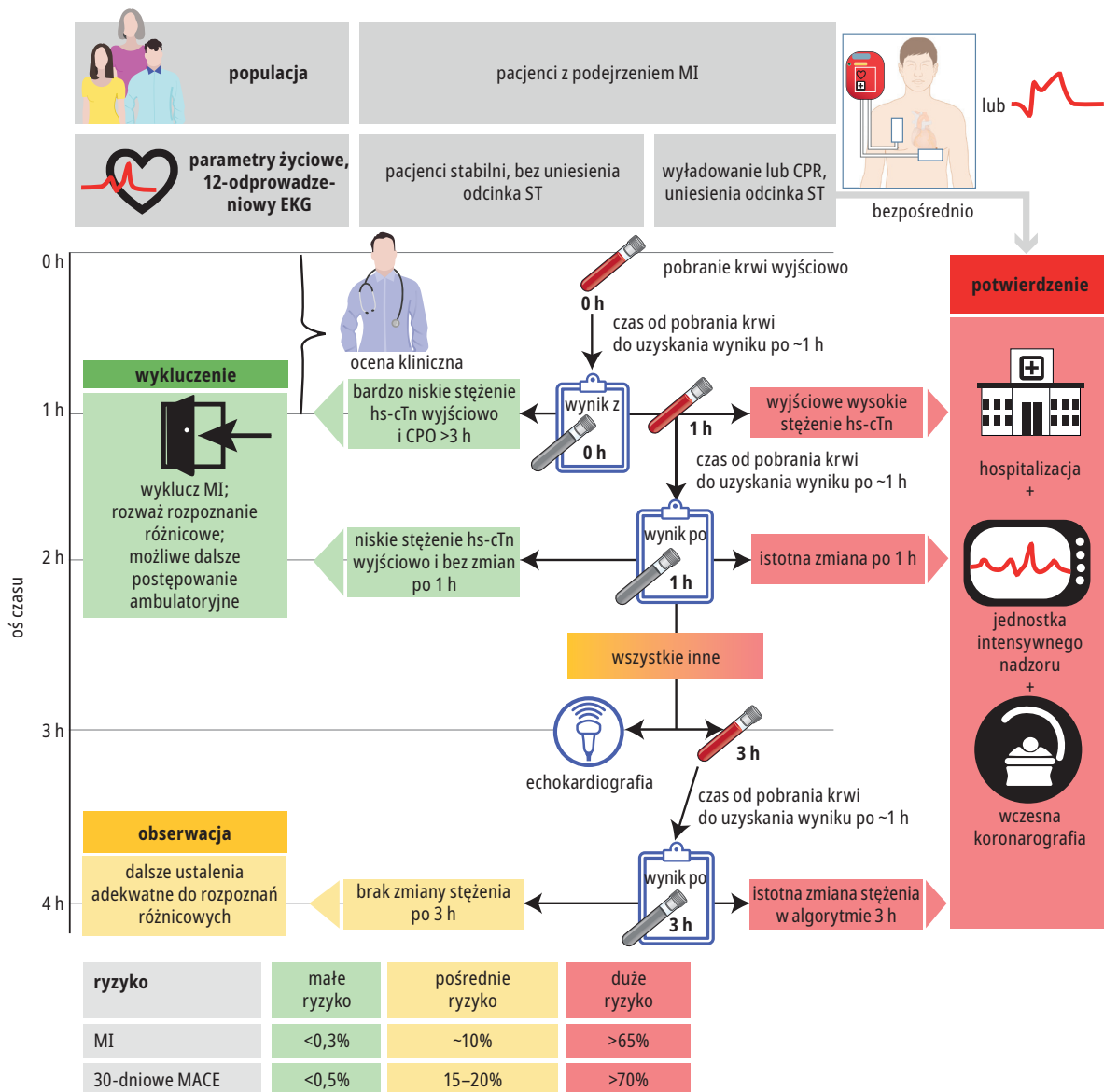
Korzystanie z algorytmu ESC 0 h/1 h jest niezależne od lokalnego czasu upływającego od pobrania krwi do uzyskania wyniku badania. Godziny 0 i 1 odnoszą się do punktu czasowego, w którym pobrano krew (RYCINA 4).

Korzyści kliniczne i ekonomiczne z algorytmu ESC 0 h/1 h w stosunku do algorytmu ESC 0 h/3 h lub innych algorytmów z drugim pobraniem krwi następującym później niż po 1. h jest zatem niezależna od lokalnego czasu koniecznego do uzyskania wyniku badania od momentu pobrania krwi.<sup>61</sup>

#### 3.3.5. Obrazowanie nieinwazyjne

##### 3.3.5.1. Ocena czynnościowa

Echokardiografia przezklatkowa powinna być rutynowo dostępna na oddziałach ratunkowych i w jednostkach zajmujących się diagnostyką bólu w klatce piersiowej oraz wykonana/zinterpretowana przez doświadczonych lekarzy u wszystkich pacjentów podczas hospitalizacji z powodu NSTEMI-ACS. Ta metoda obrazowania jest przydatna do identyfikacji nieprawidłowości sugerujących niedokrwienie mięśnia sercowego lub martwicę (tj. odcinkową hypokinezę lub akinezę). W razie braku istotnych zaburzeń ruchomości ścian upośledzona perfuzja mięśnia sercowego stwierdzona w echokardiografii kontrastowej lub osłabiona czynność regionalna zobrażowana przy użyciu metody pomiaru odkształcenia i szybkości odkształcania mogą zwiększyć wartość diagnostyczną i prognostyczną konwencjonalnej echokardiografii.<sup>94-96</sup> Co więcej, echokardiografia może ułatwić identyfikację alternatywnych patologii związanych z bólem w klatce piersiowej, takich jak ostre rozwarstwienie aorty, plyn w osierdziu, stenoz aortalna, kardiomiopatia przerostowa, wypadanie płatków zastawki mitralnej lub poszerzenie prawej komory sugerujące ostrą zatorowość płucną. Podobnie echokardiografia stanowi metodę diagnostyczną z wyboru u pacjentów z po-



**RYCINA 4.** Czas pobrania krwi i podejmowania decyzji klinicznych w przypadku użycia algorytmu ESC 0 h/1 h. 0 h i 1 h odnoszą się do punktów czasowych, w których pobrano krew. Czas „obrotu badania” obejmuje okres od pobrania krwi do przekazania wyniku badania klinicyście. Zwykle wynosi ~1 h, jeśli używa się automatycznej platformy w laboratorium centralnym. W tym czasie następuje transport próbki z rękawic do laboratorium, skanowanie próbki, wirowanie, zdeponowanie osocza w automatycznej platformie, wykonanie samego badania i przekazanie jego wyniku do szpitalnego systemu informacyjnego / dokumentacji elektronicznej pacjenta. Czas „obrotu badania” jest identyczny w przypadku zastosowania metody hs-cTn i konwencjonalnej w sytuacji, gdy w obu metodach wykorzystuje się automatyczną platformę. Dodanie lokalnego czasu „obrotu badania” do czasu pobrania krwi określa najwcześniejszy punkt czasowy, w którym można podjąć decyzje kliniczne na podstawie stężenia hs-cTn, np. dla punktu czasowego 0 h czas do podjęcia decyzji wynosi 1 h, jeśli lokalny czas „obrotu badania” wynosi 1 h. W przypadku pobrania krwi po 1 h wyniki badania będą znane po 2 h (1 h + 1 h), jeśli lokalny czas „obrotu badania” wynosi 1 h. Istotne zmiany stężenia hs-cTn po 1 h zależą od metody i umieszczono je w **TABELI 5**. Przewodnik audio dotyczący powyższej ryciny dostępny online

Skróty: CPO – początek bólu w klatce piersiowej, CPR – resuscytacja krążeniowo-oddechowa, ECG – elektrokardiogram/elektrokardiografia, hs-cTn – troponina sercowa oznaczona metodą wysokoczułą, MACE – poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe, MI – zawał mięśnia sercowego

dejrzeniem kardiogenego podłoża stwierdzonej u nich niestabilności hemodynamicznej.<sup>96,97</sup> Ocena czynności skurczowej lewej komory (LV), najpóźniej przy wypisie ze szpitala, jest istotna w ustaleniu rokowania, a echokardiografia (podobnie jak inne metody obrazowania) może takich danych dostarczyć.

U pacjentów bez zmian niedokrwieniowych w 12-odprowadzeniowym EKG i z prawidłowym stężeniem hs-cTn, u których bóle w klatce piersiowej nie nawracają przez kilka godzin, ob-

razowanie obciążeniowe można wykonać podczas hospitalizacji lub krótko po wypisie. Obciążenie obciążeniowe jest preferowane w stosunku do wysiłkowego EKG ze względu na większą dokładność diagnostyczną pierwszej z tych metod.<sup>98</sup> Rozliczne badania wykazały, że prawidłowe echokardiogramy obciążeniowe z obciążeniem wysiłkiem lub dobutaminą bądź dipirydamolem mają dużą NPV dla niedokrwienia i wiążą się z bardzo korzystnym rokowaniem.<sup>99,100</sup> Co więcej, echokardiografia obciąże-

niowa wykazała większą wartość prognostyczną w stosunku do wysiłkowego EKG.<sup>101</sup> Jeśli okno akustyczne nie jest odpowiednie do oceny regionalnych zaburzeń kurczliwości ścian, zaleca się użycie kontrastu echokardiograficznego w celu zwiększenia dokładności tej oceny i ułatwienia identyfikacji niedokrwienia.<sup>98,101-103</sup>

CMR może ocenić zarówno perfuzję, jak i nieprawidłowości ruchomości ścian, a pacjenci z ostrym bólem w klatce piersiowej i prawidłowym CMR obciążeniowym mają bardzo dobre rokowanie krótko- i średnioterminowe.<sup>104</sup> Dodatkowo CMR umożliwia wykrycie tkanki bliznowatej (poprzez ocenę późnego wzmocnienia po podaniu gadoliny) i umożliwia jej różnicowanie z niedawno przeżytym MI (poprzez obrazowanie T<sub>2</sub>-zależne w celu określenia obszaru obrzęku mięśnia).<sup>98</sup> Ponadto CMR może ułatwić różnicowanie m.in. MI, zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii *takotsubo*.<sup>98</sup> W niedawnym randomizowanym badaniu u pacjentów z niejasnym rozpoznaniem NSTEMI początkowo wykonane obrazowanie metodą CMR ograniczyło potrzebę ICA i pozwoliło ustalić rozpoznanie u znaczącego odsetka pacjentów.<sup>105</sup>

Podobnie w odniesieniu do SPECT wykazano użyteczność tej metody dla stratyfikacji ryzyka u chorych z ostrym bólem w klatce piersiowej sugerującym ACS. Spoczynkowa scyntygrafia mięśnia sercowego, poprzez identyfikację trwałych ubytków perfuzji wskazujących na martwicę mięśnia sercowego, może być pomocna w wyjściowej selekcji pacjentów zgłaszających się z bólem w klatce piersiowej bez zmian w EKG czy podwyższonych poziomów troponin sercowych.<sup>98</sup> Obrazowanie obciążeniowe w skojarzeniu ze spoczynkowym i/lub jedynie obrazowaniem obciążeniowym mogą przyczynić się do lepszej oceny niedokrwienia, a prawidłowy wynik badania wiąże się z bardzo korzystnym rokowaniem.<sup>106,107</sup> Metody obrazowania w spoczynku i w czasie obciążenia zwykle nie są szeroko dostępne w oddziałach całodobowej pomocy, a niektóre z nich (np. SPECT) wiążą się z istotną ekspozycją na promieniowanie.

#### 3.3.5.2. Ocena anatomiczna

CCTA umożliwia wizualizację tętnic wieńcowych, a prawidłowy obraz tomografii komputerowej (CT) wyklucza CAD. CCTA wykazuje dużą NPV w odniesieniu do wykluczenia ACS (poprzez wykluczenie CAD), a chorzy zgłaszający się na oddział ratunkowy z małym lub pośrednim prawdopodobieństwem ACS przed testem i prawidłowym wynikiem CCTA mają bardzo dobre rokowanie.<sup>108</sup> W 7 RCT oceniono CCTA w porównaniu ze standardową opieką prowadzoną w ramach wstępnej selekcji pacjentów obciążonych małym lub pośrednim ryzykiem, zgłaszających się na oddział ratunkowy z ostrym bólem w klatce piersiowej bez cech niedokrwienia w EKG i z prawidłowymi oznaczeniami pozio-

mu troponin sercowych,<sup>109</sup> przy czym w większości badań stosowano jedynie konwencjonalne, mniej czułe testy troponinowe.<sup>110-113</sup> W okresie obserwacji wynoszącym 1–6 mies. nie stwierdzono zgonów, a metaanaliza wykazała porównywalne wyniki dla obu modeli opieki (tj. brak różnicy pod względem częstości MI, powtórnych wizyt na oddziale ratunkowym lub ponownych hospitalizacji) oraz redukcję kosztów ponoszonych przez oddział ratunkowy, a także skrócenie czasu pobytu na oddziale w przypadku wykonywania CCTA.<sup>114</sup> Niemniej w żadnym z tych badań nie stosowano wysokoczułych metod oznaczenia troponin sercowych, które również wpływają na skrócenie czasu hospitalizacji. W randomizowanym badaniu, w którym standard opieki obejmował oznaczenie hs-cTn, wykonanie CCTA nie wpływało już na usprawnienie przepływu chorych,<sup>115</sup> a ponadto wiązało się z częstszym wykonywaniem inwazyjnej angiografii.<sup>114</sup> W przeciwieństwie do tych obserwacji, w ostatnio przeprowadzonym randomizowanym badaniu dotyczącym chorych z niepewnym rozpoznaniem NSTEMI początkowe obrazowanie za pomocą CCTA ograniczało potrzebę wykonania ICA.<sup>105</sup> Podobne wyniki zaobserwowano w subanalizie badania Very Early vs Deferred Invasive Evaluation using Computerized Tomography (VERDICT), w której wstępne obrazowanie za pomocą CCTA u pacjentów z NSTEMI-ACS miało 90,9% NPV,<sup>116</sup> chociaż wartość ta nie była w pełni miarodajna ze względu na relatywnie dużą grupę chorych, których z określonych przyczyn należało wykluczyć z analizy.<sup>116</sup> Tak więc CCTA można wykorzystać w celu wykluczenia CAD, a w związku z tym jest mniej użytecznym badaniem u pacjentów z rozpoznaną CAD. Do innych czynników ograniczających wartość CCTA należą nasilone osłabienia (wysoki wskaźnik uwapnienia) i przyspieszona lub niemiaraowa czynność serca; dodatkowo badanie to nie jest obecnie szeroko dostępne w ramach 24-godzinnej dyżuru. Ponadto nie weryfikowano dotąd użycia CCTA w trybie ostrym u pacjentów ze stentami lub po CABG. Co istotne, obrazowanie metodą CT może faktycznie wykluczyć inne przyczyny ostrego bólu w klatce piersiowej, mianowicie ostrą zatorowość płucną i rozwarstwienie aorty, które nieleczone wiążą się z wysoką śmiertelnością.

#### 3.4. Rozpoznanie różnicowe

Wśród niewyselekcjonowanych pacjentów zgłaszających się z ostrym bólem w klatce piersiowej na oddział ratunkowy można oczekiwać następujących częstości występowania chorób: 5–10% – STEMI, 15–20% – NSTEMI, 10% – niestabilna dławica piersiowa, 15% – inne przyczyny sercowe i 50% – choroby pozasercowe.<sup>35,36,39,69,79,87-93</sup> Szereg patologii serca, jak również patologii pozasercowych, może imitować NSTEMI-ACS (TABELA 6).

**TABELA 6.** Rozpoznania różnicowe ostrych zespołów wieńcowych w przypadku ostrego bólu w klatce piersiowej

Przyczyna sercowa	Przyczyna płucna	Przyczyna naczyniowa	Przyczyna żołądkowo-jelitowa	Przyczyna ortopedyczna	Inne
zapalenie osierdzia i mięśnia sercowego	zatorowość płucna	rozwarstwienie aorty	zapalenie przełyku, refluks lub skurcz wrzód trawienny, zapalenie błony śluzowej żołądka	choroby mięśniowo-szkieletowe	zaburzenia lękowe
kardiomiopatie <sup>a</sup>	odma opłucnowa (prężna)	objawowy tętniak aorty	zapalenie trzustki	uraz klatki piersiowej	półpasiec
tachyarytmie	zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc	udar mózgu	zapalenie pęcherzyka żółciowego	uraz / zapalenie mięśni	niedokrwistość
ostra niewydolność serca	zapalenie opłucnej			zapalenie chrząstek żebrowych	
stany nagłe w nadciśnieniu tętniczym				patologie szyjnego odcinka kręgosłupa	
stenoza aortalna					
kardiomiopatia takotsubo					
skurcz tętnicy wieńcowej					
uraz serca					

Pogrubioną czcionką zaznaczono częste i/lub istotne rozpoznania różnicowe.

a Kardiomiopatie: rozstrzeniowa, przerostowa i restrykcyjna mogą powodować dławicę piersiową lub dyskomfort w klatce piersiowej.

**Zalecenia dotyczące rozpoznawania, stratyfikacji ryzyka, obrazowania i monitorowania rytmu serca u pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST**

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Rozpoznanie i stratyfikacja ryzyka		
Zaleca się oparcie rozpoznania i wstępnej stratyfikacji krótkoterminowego ryzyka na łącznej ocenie danych klinicznych, objawów podmiotowych, parametrów życiowych, innych odchyień w badaniu fizykalnym, EKG i wyników badań laboratoryjnych z uwzględnieniem hs-cTn <sup>3</sup>	I	B
Zaleca się oznaczenie troponin sercowych za pomocą wysokoczułych metod natychmiast po przyjęciu i uzyskanie wyników w ciągu 60 min od pobrania krwi <sup>3,10-13,29-31,34</sup>	I	B
Zaleca się wykonanie 12-odprowadzeniowego EKG w ciągu 10 min od pierwszego kontaktu medycznego i natychmiastową interpretację badania przez doświadczonego lekarza <sup>21</sup>	I	B
Zaleca się wykonanie dodatkowego 12-odprowadzeniowego EKG w razie nawrotu objawów lub wątpliwości diagnostycznych	I	C
Zaleca się użycie algorytmu ESC 0 h/1 h, jeśli test do oznaczenia hs-cTn z walidowanym algorytmem 0 h/1 h jest dostępny <sup>30,33,35,36,39,68,69,75,76</sup>	I	B
Wykonanie dodatkowych testów po 3 h zaleca się, jeśli dwa pierwsze oznaczenia troponin sercowych według algorytmu 0 h/1 h są nierozstrzygujące, a obraz kliniczny nadal sugeruje rozpoznanie ACS <sup>85</sup>	I	B
Alternatywnie do algorytmu ESC 0 h/1 h zaleca się użycie algorytmu ESC 0 h/2 h z pobraniem krwi wyjściowo (0) i po 2. h, jeśli test do oznaczania hs-cTn z walidowanym algorytmem 0 h/2 h jest dostępny <sup>33,39,75,78,84</sup>	I	B
Zaleca się rejestrację zapisu z dodatkowych odprowadzeń EKG (V <sub>3R</sub> , V <sub>4R</sub> , V <sub>7</sub> -V <sub>9</sub> ) w razie podejrzenia utrzymującego się niedokrwienia, jeśli zapis ze standardowych odprowadzeń jest nierozstrzygujący	I	C
Alternatywnie do algorytmu ESC 0 h/1 h należy rozważyć użycie protokołu szybkiego wykluczenia i potwierdzenia z pobraniem krwi w 0 h i 3. h, jeśli wysokoczuły (lub czuły) test do oznaczania troponin sercowych z walidowanym algorytmem 0 h/3 h jest dostępny <sup>70-73</sup>	IIa	B
Należy rozważyć korzystanie z uznanych skal ryzyka w celu oszacowania rokowania	IIa	C
W ramach wstępnej diagnostyki nie zaleca się rutynowego oznaczania dodatkowych biomarkerów, takich jak h-FABP lub kopeptyna, jako uzupełnienie hs-cTn <sup>47,48,51,52,54,118</sup>	III	B



**Zalecenia dotyczące rozpoznawania, stratyfikacji ryzyka, obrazowania i monitorowania rytmu serca u pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST, cd**

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Obrazowanie</b>		
U pacjentów po zatrzymaniu krążenia lub z niestabilnością hemodynamiczną o domniemanej przyczynie sercowo-naczyniowej zaleca się wykonanie echokardiografii przez doświadczonego lekarza, natychmiast po 12-odprowadzeniowym EKG	I	C
U pacjentów bez nawrotu bólu w klatce piersiowej, z prawidłowym EKG i prawidłowymi poziomami troponin sercowych (preferencyjnie wysokoczułych), u których nadal podejrzewa się ACS, zaleca się przeprowadzenie nieinwazyjnego badania obciążeniowego (preferencyjnie z obrazowaniem) w kierunku indukowanego niedokrwienia lub wykonanie CCTA przed decyzją o postępowaniu inwazyjnym <sup>91,92,98,101,105-108</sup>	I	B
Wykonanie echokardiografii zaleca się w celu oceny regionalnej i globalnej czynności LV oraz potwierdzenia lub wykluczenia alternatywnych rozpoznań <sup>c</sup>	I	C
Wykonanie CCTA zaleca się jako alternatywę dla ICA w celu wykluczenia ACS, jeśli prawdopodobieństwo CAD jest małe lub umiarkowane oraz gdy oznaczenia troponin sercowych i/lub wyniki EKG są prawidłowe lub nierozstrzygujące <sup>105,108,110-114</sup>	I	A
<b>Monitorowanie</b>		
Ciągłe monitorowanie rytmu serca zaleca się do czasu rozpoznania lub wykluczenia NSTEMI	I	C
Zaleca się przyjęcie pacjentów z NSTEMI do oddziału intensywnej nadzoru	I	C
Monitorowanie rytmu serca do 24 h lub do czasu PCI (w zależności od tego, co będzie pierwsze) zaleca się u pacjentów z NSTEMI obciążonych małym ryzykiem zaburzeń rytmu serca <sup>d</sup>	I	C
Monitorowanie rytmu serca przez >24 h zaleca się u pacjentów z NSTEMI obciążonych zwiększonym ryzykiem zaburzeń rytmu serca <sup>e</sup>	I	C
Można rozważyć monitorowanie rytmu serca w niestabilnej dławicy u wybranych pacjentów w przypadku braku przedmiotowych lub podmiotowych objawów utrzymującego się niedokrwienia (np. w razie podejrzenia skurczu tętnicy wieńcowej lub objawów towarzyszących sugerujących zdarzenia arytmiczne)	IIb	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c Nie dotyczy pacjentów wypisanych w tym samym dniu, u których wykluczono NSTEMI.

d Jeśli pacjent nie spełnia żadnego z następujących kryteriów: niestabilność hemodynamiczna, poważne arytmie, LVEF <40%, nieskuteczna reperfuzja, dodatkowe krytyczne zwężenia tętnic wieńcowych w głównych naczyniach, powikłania związane z przezskórną rewaskularyzacją lub >140 pkt w skali ryzyka GRACE (jeśli je oceniano).

e Jeśli pacjent spełnia ≥1 z powyższych kryteriów.

Skróty: 0 h – czas pierwszego pobrania krwi, 1 h, 2 h, 3 h – 1, 2, 3 h po pierwszym pobraniu krwi, ACS – ostre zespoły wieńcowe, CAD – choroba wieńcowa, CCTA – angiografia tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej, EKG – elektrokardiogram/elektrokardiografia, ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events, h-FABP – sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe, hs-cTn – troponina sercowa oznaczona metodą wysokoczułą, ICA – inwazyjna koronarografia, LV – lewa komora, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, NSTEMI – zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, PCI – przezskórna interwencja wieńcowa

Choroby, które zawsze powinno się uwzględnić w diagnostyce różnicowej NSTEMI-ACS ze względu na stan zagrożenia życia, ale i możliwość ich leczenia, obejmują rozwarstwienie aorty, zatorowość płucną i odmę opłucnową prężną. Echokardiografię powinno się pilnie wykonać u wszystkich pacjentów z niestabilnością hemodynamiczną, która może wynikać z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ostatnio częściej uwzględnia się kardiomiopatię *takotsubo* w rozpoznaniu różnicowym i zwykle wiąże się to z koniecznością wykonania koronarografii w celu wykluczenia ACS.<sup>117</sup>

Badanie radiologiczne klatki piersiowej zaleca się u wszystkich chorych, u których diagnozę NSTEMI-ACS uznano za nieprawdopodobną, w celu rozpoznania zapalenia płuc, odmy opłucnowej, złamań żeber lub innych chorób klatki piersiowej. Udar mózgu może przebiegać ze zmianami w EKG, zaburzeniami kurczliwości ścian mięśnia sercowego i uszkodzeniem kardiomiocytów (= wzrost stężenia troponin

sercowych). Większość pacjentów zgłaszających się na oddział ratunkowy z ostrym bólem w klatce piersiowej ma pozasercowe przyczyny tych dolegliwości.<sup>35,36,39,69,79,87-93</sup> W wielu przypadkach występuje ból mięśniowo-szkieletowy, czyli o łagodnym, samoograniczającym się charakterze i niezwiązany z koniecznością hospitalizacji. Charakterystyka bólu w klatce piersiowej jest do pewnego stopnia pomocna we wczesnej identyfikacji takich chorych.

#### 4. Ocena ryzyka i punkty końcowe

##### 4.1. Wskaźniki elektrokardiograficzne (SUPPLEMENT)

##### 4.2. Biomarkery

Poza użytecznością diagnostyczną, wyjściowe poziomy troponin sercowych dostarczają – obok zmiennych klinicznych i EKG – dodatkowych informacji dotyczących krótko- oraz długoterminowej śmiertelności. Podczas gdy hs-cTn T i I mają porównywalną dokładność diagnostyczną, hs-cTn T wykazuje większą wartość prognostyczną.<sup>38,119</sup> Seryjne pomiary są użyteczne z punktu

## Zalecenia dotyczące oznaczania biomarkerów w celu oceny rokowania

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Poza oznaczeniami w celach diagnostycznych dodatkowo zaleca się seryjne pomiary hs-cTn w celu oceny rokowania <sup>12,13,119,120</sup>	I	B
Należy rozważyć pomiary stężeń BNP lub NT-proBNP w surowicy w celu uzyskania informacji dotyczącej rokowania <sup>121,125,126</sup>	IIa	B
Nie zaleca się oznaczania dodatkowych biomarkerów, takich jak środkowy fragment propeptydu natriuretycznego typu A, białko C-reaktywne oznaczone metodą wysokoczułą, środkowy fragment pro-adrenomeduliny, GDF-15, kopeptyna i h-FABP w celu rutynowej oceny ryzyka lub rokowania <sup>50,127,129</sup>	III	B
Skale służące do stratyfikacji ryzyka w NSTEMI-ACS		
Należy rozważyć korzystanie ze skal ryzyka GRACE w celu oszacowania rokowania <sup>137-139</sup>	IIa	B
Można rozważyć korzystanie ze skal ryzyka przeznaczonych do oceny korzyści i ryzyka związanych z różnym czasem trwania DAPT <sup>153,154</sup>	IIb	A
W celu oszacowania ryzyka krwawienia u pacjentów poddanych koronarografii można rozważyć korzystanie z odpowiednich skal <sup>155,156</sup>	IIb	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: BNP – peptyd natriuretyczny typu B, DAPT – podwójna terapia przeciwplatekowa, GDF-15 – czynnik różnicowania wzrostu 15, GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events, h-FABP – sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe, hs-cTn – troponina sercowa oznaczona metodą wysokoczułą, NSTEMI-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

widzenia identyfikacji szczytowych poziomów troponin sercowych i tym samym, stratyfikacji ryzyka u pacjentów z ustalonym rozpoznaniem MI. Im wyższe poziomy hs-cTn, tym większe ryzyko zgonu.<sup>12,76,120</sup> Jednak dane dotyczące optymalnych punktów czasowych do wykonania seryjnych pomiarów hs-cTn są ograniczone. U wszystkich pacjentów z NSTEMI-ACS powinno się również określić stężenie kreatyniny w surowicy oraz eGFR, gdyż te parametry obciążają rokowanie i stanowią kluczowe składowe skali ryzyka The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE; zob. ROZDZIAŁ 4.3). Podobnie peptydy natriuretyczne (BNP i N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B [NT-proBNP]) dostarczają danych prognostycznych w odniesieniu do ryzyka zgonu, ostrej niewydolności serca, a także ryzyka wystąpienia AF, w uzupełnieniu do troponin sercowych.<sup>121</sup> Dodatkowo ocena obecności i stopnia nasilenia obciążenia hemodynamicznego za pomocą pomiaru stężeń BNP lub NT-proBNP u pacjentów z CAD i zajęciem pnia lewej tętnicy wieńcowej lub z trójnaczyńniową CAD bez NSTEMI-ACS może ułatwić Kardiogrupie kwalifikację tych chorych do PCI lub CABG jako strategii rewaskularyzacji z wyboru.<sup>122-124</sup> Takie podejście wymaga jednak potwierdzenia w randomizowanych badaniach i dotąd nie było oceniane u pacjentów z NSTEMI-ACS. Podobnie peptydy natriuretyczne dostarczają uzupełniających danych prognostycznych do tych, które wynikają z oznaczenia troponin sercowych.<sup>121,125,126</sup> Inne biomarkery, takie jak wysokoczułe białko C-reaktywne, środkowy fragment proadrenomeduliny, czynnik różnicowania wzrostu 15 (GDF-15), sercowe biał-

ko wiążące kwasy tłuszczowe (h-FABP) i kopeptyna również mogą wykazywać pewną wartość rokowniczą,<sup>50,118,127-132</sup> jednak jak dotąd nie stwierdzono, by ocena tych markerów wpływała korzystnie na postępowanie u chorego, a ich wartość dodana do oceny ryzyka obliczonego za pomocą skali GRACE i/lub w oparciu o BNP/NT-proBNP wydaje się marginalna. Obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania tych markerów w celach prognostycznych.

### 4.3. Kliniczne skale oceny ryzyka (SUPLEMENT)

Opracowano dużą liczbę modeli prognostycznych, których celem jest oszacowanie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny bądź złożonego ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub MI. Modele te wprowadzono do klinicznych skal ryzyka, wśród których skalę ryzyka GRACE charakteryzuje największa zdolność dyskryminacyjna.<sup>133-135</sup> Należy jednak zwrócić uwagę na fakt istnienia kilku skal ryzyka GRACE, z których każda odnosi się do innych grup pacjentów i służy przewidywaniu innych zdarzeń końcowych.<sup>136-139</sup> Modele skali ryzyka GRACE poddano walidacji zewnętrznej z użyciem danych obserwacyjnych.<sup>140</sup> Bardziej szczegółowe informacje dotyczące skal ryzyka GRACE przedstawiono w ROZDZIALE 4.3 SUPLEMENTU, w TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 1 i na RYCINIE UZUPEŁNIAJĄCEJ 3. Nomogram umożliwiający obliczenie punktacji w oryginalnej skali ryzyka GRACE, która określa ryzyko wewnątrzszpitalnego zgonu, przedstawiono na RYCINIE UZUPEŁNIAJĄCEJ 3, a dla innych skal ryzyka GRACE dostępne są kalkulatory ryzyka online: [https://www.outcomes-umassmed.org/risk\\_models\\_grace\\_orig.aspx](https://www.outcomes-umassmed.org/risk_models_grace_orig.aspx) dla skali ryzyka GRACE 1.0 i [28](http://www.outcomes-</a></p>
</div>
<div data-bbox=)

-umassmed.org/grace/acs\_risk2/index.html dla skali ryzyka GRACE 2.0.

Ze względu na to, że celem stosowania skali ryzyka GRACE jest prognozowanie wystąpienia klinicznych punktów końcowych, istnieje możliwość stratyfikacji pacjentów według oszacowanego ryzyka przyszłych zdarzeń niedokrwiennych. Ocenę ryzyka opartą na skali ryzyka GRACE uznano za nadrzędną w stosunku do (subiektywnej) oceny ryzyka wystąpienia zgonu lub MI dokonywanej przez lekarza.<sup>141,142</sup> Co więcej – wiadomo, że realizacja standardu opieki zgodnej z wytycznymi wykazuje odwrotny związek z oszacowanym ryzykiem u chorego z NSTEMI-ACS<sup>143</sup> – tzw. paradoks ryzyka leczenia.<sup>144,145</sup> Opieka ukierunkowana na realizację wytycznych wiąże się z proporcjonalnie większą poprawą przeżywalności wśród chorych obciążonych większym wyjściowym ryzykiem, dlatego obiektywna ocena ryzyka może ułatwić identyfikację pacjentów z NSTEMI-ACS, którzy potencjalnie skorzystają z interwencji medycznych odpowiednich do poziomu tego ryzyka.<sup>144,145</sup> Australijski rejestr The Australian GRACE Risk score Intervention Study (AGRIS)<sup>146</sup> i aktualnie prowadzone badanie The UK GRACE Risk score Intervention Study (UKGRIS)<sup>147</sup> po raz pierwszy oceniły/oceniają w sposób randomizowany wpływ korzystania ze skali ryzyka GRACE na punkty końcowe u pacjentów z NSTEMI-ACS. Badanie AGRIS z randomizacją grupową nie wykazało żadnej dodatkowej wartości, która wiązałaby się z rutynowym stosowaniem skali ryzyka GRACE, w szczególności w odniesieniu do prowadzenia terapii ukierunkowanej na realizację wytycznych. W dużym stopniu tłumaczyła to większa w stosunku do oczekiwanej efektywność działania szpitali stanowiących grupę kontrolną. Ze względu na czasową redukcję wczesnej śmiertelności z powodu NSTEMI-ACS<sup>148</sup> istotną kwestią jest przewidywanie ryzyka długoterminowego. Zgony we wczesnym okresie po NSTEMI-ACS w większym stopniu wynikają z niedokrwienia/zdarzeń związanych z zakrzepicą, podczas gdy w późniejszym czasie bardziej prawdopodobnie wiążą się z progresją miażdżycy i przyczynami niesercowo-naczyniowymi.<sup>149-152</sup>

#### 4.4. Ocena ryzyka krwawienia

Poważne zdarzenia krwotoczne wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością w NSTEMI-ACS.<sup>157</sup> W celu oszacowania ryzyka krwawienia opracowano skale takie jak Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA guidelines (CRUSADE; <https://www.mdcalc.com/crusade-score-post-mi-bleeding-risk>) oraz The Acute Catherization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY). Generalnie obie powyższe skale cechuje akceptowalna wartość predykcyjna dla poważnego krwawienia u pacjentów z ACS podda-

nych koronarografii, przy czym skala CRUSADE wykazuje największą moc dyskryminacyjną.<sup>155-157</sup>

Zmiany w praktyce postępowania interwencyjnego w postaci stosowania dostępu promieniowego w celu wykonania koronarografii i PCI, podobnie jak zmiany dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego, mogą modyfikować wartość predykcyjną skal ryzyka. Ponadto nie ustalono wartości predykcyjnej tych skal u pacjentów leczonych zachowawczo lub otrzymujących doustne leki przeciwkrzepliwe (OAC). Biorąc pod uwagę wymienione ograniczenia, można rozważyć stosowanie skali CRUSADE w celu ilościowej oceny ryzyka krwawienia u chorych poddanych koronarografii.

Alternatywnie do powyższych skal można ocenić ryzyko krwawienia według The Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR; TABELA 7).<sup>158</sup> Ta uzgodniona definicja pacjentów obciążonych dużym ryzykiem krwawienia (HBR) powstała niedawno w celu zapewnienia jednolitej stratyfikacji ryzyka w badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność urządzeń oraz schematów stosowania leków u pacjentów poddanych PCI.<sup>158</sup> Zaproponowana skala ARC-HBR odzwierciedla pragmatyczne podejście, które uwzględnia najnowsze badania obejmujące pacjentów obciążonych HBR, uprzednio wykluczanych z udziału w badaniach klinicznych dotyczących czasu trwania lub intensywności podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT; TABELA 7).<sup>159-161</sup> Ocena ryzyka krwawienia oparta na kryteriach ARC-HBR może jednak okazać się trudna do zastosowania w rutynowej praktyce klinicznej ze względu na szczególność kilku kryteriów; ponadto skali tej nie poddano dotąd walidacji.

#### 4.5. Zintegrowana ocena ryzyka niedokrwienia i krwawienia

Poważne zdarzenia krwotoczne wpływają niekorzystnie na rokowanie, podobnie jak spontaniczne powikłania niedokrwienne.<sup>163,164</sup> Przez wyważenie ryzyka niedokrwienia vs krwawienia dla jakiegokolwiek schematu leczenia przeciwzakrzepowego skale ryzyka mogą okazać się pomocne w optymalizowaniu czasu terapii przeciwzakrzepowej, a także jej intensywności, tak by u konkretnego chorego uzyskać maksymalną ochronę przed niedokrwieniem przy zminimalizowanym ryzyku krwawienia. Opracowano swoiste skale ryzyka dla pacjentów stosujących DAPT po PCI, zarówno w przypadku CCS, jak i ACS. Jak dotąd nie oceniono żadnej skali ryzyka u chorych wymagających długoterminowego leczenia przeciwkrzepliwego. Skale DAPT i The PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual Anti Platelet Therapy (PRECISE-DAPT) opracowano w celu ułatwienia podejmowania decyzji dotyczących czasu trwania DAPT.<sup>153,154</sup> Skala PRECISE-DAPT ma zastosowanie przy wypisie

**TABELA 7.** Główne i mniejsze kryteria dużego ryzyka krwawienia w czasie przezskórnej interwencji wieńcowej według Academic Research Consortium for High Risk (ryzyko krwawienia jest duże, jeśli są spełnione  $\geq 1$  kryterium główne lub 2 kryteria mniejsze)

Główne	Mniejsze
przewidywane stosowanie długoterminowej OAC <sup>a</sup>	wiek $\geq 75$ lat
ciężka lub schyłkowa CKD (eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	umiarkowana CKD (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
hemoglobina $< 11$ g/dl	hemoglobina 11–12,9 g/dl u mężczyzn lub 11–11,9 g/dl u kobiet
samoistne krwawienie wymagające hospitalizacji i/lub przetoczenia krwi w ciągu ostatnich 6 mies. albo kiedykolwiek, jeśli się powtarza	samoistne krwawienie wymagające hospitalizacji i/lub przetoczenia krwi w ciągu ostatnich 12 mies. niespełniające głównego kryterium
umiarkowanego stopnia lub ciężka małopłytkowość <sup>b</sup> w wyjściowych badaniach (liczba płytek $< 100 \times 10^9/l$ )	przewlekłe stosowanie doustnych niesterydowych leków przeciwzapalnych lub sterydów
przewlekła skaza krwotoczna	każdy udar niedokrwienno mózgu (przebyte kiedykolwiek) niespełniający głównego kryterium
marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym	
czynny nowotwór złośliwy <sup>c</sup> (z wyłączeniem nowotworu złośliwego skóry innego niż czerniak) w ciągu ostatnich 12 mies.	
samoistne krwawienie śródczaszkowe (przebyte kiedykolwiek)	
pourazowe krwawienie śródczaszkowe przebyte w ciągu ostatnich 12 mies.	
obecność malformacji tętniczo-żylnych wewnątrzczaszkowej	
umiarkowany lub ciężki udar niedokrwienno mózgu <sup>d</sup> w ciągu ostatnich 6 mies.	
niedawny poważny zabieg chirurgiczny lub poważny uraz w ciągu 30 dni przed PCI	
poważny, nieodraczalny zabieg chirurgiczny na DAPT	

a Wyklucza to stosowanie dawek działających ochronnie na naczynia.<sup>162</sup>

b Wyjściowo stwierdzoną małopłytkowość definiuje się jako małopłytkowość przed PCI.

c Czynny nowotwór złośliwy definiuje się jako rozpoznany w ciągu ostatnich 12 mies. i/lub nadal wymagający leczenia (z uwzględnieniem zabiegu chirurgicznego, chemioterapii lub radioterapii).

d  $> 5$  pkt w skali ryzyka National Institutes of Health Stroke Scale

Skróty: CKD – przewlekła choroba nerek, DAPT – podwójna terapia przeciwplatek, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, OAC – doustne leczenie/leki przeciwkrzepliwie, PCI – przezskórna interwencja wieńcowa

chorego, natomiast skala DAPT służy do oszacowania ryzyka krwawienia po upływie roku od pierwotnego zdarzenia (stanowiącego wskazanie do DAPT). Przydatność skali PRECISE-DAPT oceniono retrospektywnie wśród pacjentów, których zrandomizowano do różnie długich okresów DAPT (n = 10,081), w celu określenia wpływu długiego (12–24 mies.) bądź krótkiego (3–6 mies.) okresu terapii na krwawienie i niedokrwienie, uwzględniając wyjściowe ryzyko krwawienia.<sup>154</sup> U pacjentów obciążonych HBR w oparciu o skalę PRECISE-DAPT (tj. uzyskujących  $\geq 25$  pkt w tej skali) przedłużona DAPT wiązała się z brakiem korzyści w odniesieniu do zdarzeń niedokrwienno przy znaczącym ryzyku powikłań krwotocznych.<sup>154</sup> Natomiast dłuższa terapia u chorych bez HBR (tj. uzyskujących  $< 25$  punktów w skali PRECISE-DAPT) nie prowadziła do zwiększenia ryzyka krwawienia i wiązała się z istotną redukcją częstości złożonego punktu końcowego obejmującego MI, pewną zakrzepicę w stencie, udar mózgu oraz ponowną rewaskularyzację tej samej tętnicy. Te obserwacje potwierdzają się w analizach ograniczonych do ACS. Należy jednak zaznaczyć, że u większości uczestników badania DAPT składała się z kwasu acetylosalicylowe-

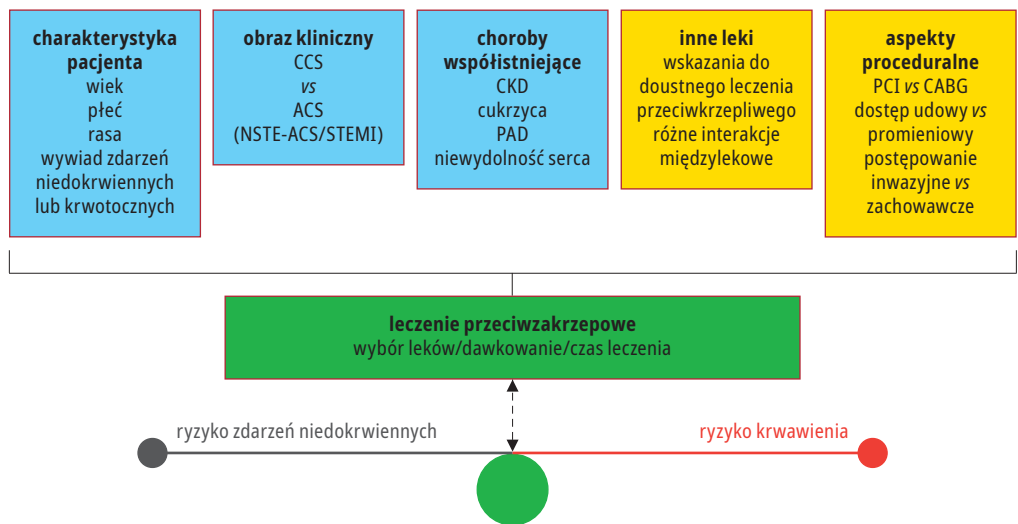
go i klopidogrelu. Walidacja zewnętrzna skali PRECISE-DAPT – u 4424 pacjentów z ACS poddanych PCI i leczonych prasugrelem lub tikagrelomem – wykazała niewielką wartość predykcyjną tej skali dla poważnego krwawienia w okresie średnio 14-miesięcznej obserwacji (statystyka c = 0,653).<sup>165</sup> Ponadto żadnego z tych modeli predykcyjnych ryzyka nie poddano prospektywnej ocenie w RCT, dlatego też ich wartość z punktu widzenia poprawy wyników leczenia pacjentów pozostaje niejasna. Badanie DAPT poddano walidacji w ograniczonym stopniu, z analizą retrospektywną u 1970 pacjentów i obliczeniem wyniku w innym punkcie czasowym (6 vs 12 mies.) niż w kohorcie źródłowej, wykorzystanej do opracowania skali.<sup>166</sup>

## 5. Farmakoterapia

### 5.1. Leczenie przeciwzakrzepowe

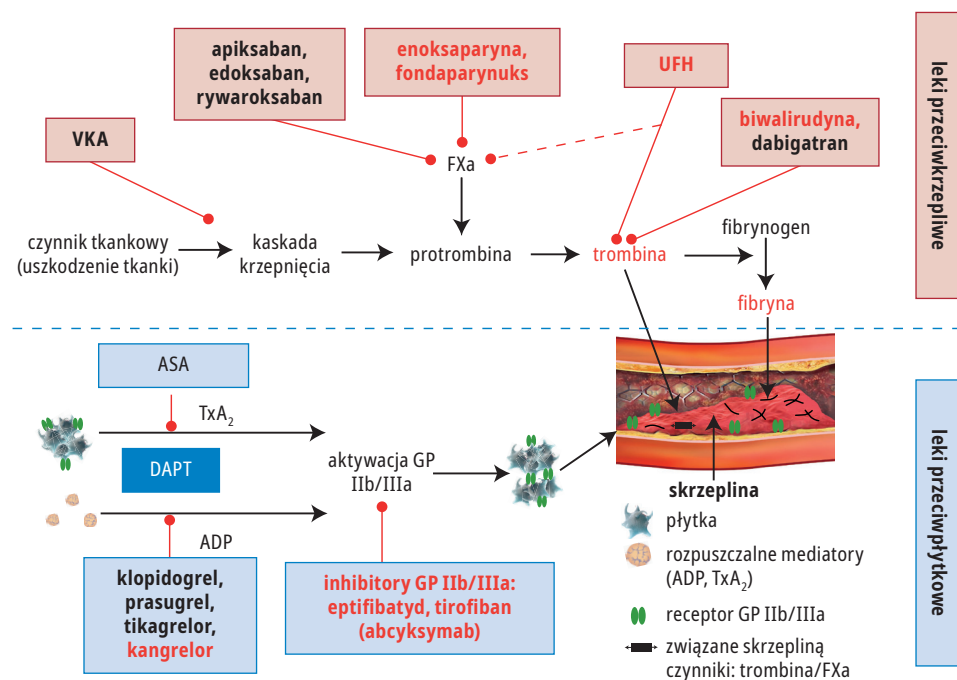
Leczenie przeciwzakrzepowe jest obligatoryjne u pacjentów z NSTEMI-ACS, zarówno poddanych leczeniu inwazyjnemu, jak i nieobjętych taką terapią. Decyzje dotyczące wyboru leków, ich łączenia, momentu podania a także czasu trwania terapii zależą od wielu czynników wewnętrznych oraz zewnętrznych (proceduralnych; RYCINA 5). Co istotne, zarówno powikłania





**RYCINA 5.** Czynniki determinujące leczenie przeciwzakrzepowe w chorobie wieńcowej. Zmienne wewnętrzne (pola niebieskie: charakterystyka pacjenta, obraz kliniczny i choroby współistniejące) oraz zewnętrzne (pola żółte: inne leki i aspekty proceduralne) wpływające na wybór, dawkowanie i czas trwania leczenia przeciwzakrzepowego

Skróty: ACS – ostre zespoły wieńcowe, CABG – pomost(owanie) aortalno-wieńcowe, CCS – przewlekłe zespoły wieńcowe, CKD – przewlekła choroba nerek, NSTE-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, PAD – choroba tętnic obwodowych, PCI – przeszkońska interwencja wieńcowa, STEMI – zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST



**RYCINA 6.** Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST: docelowe punkty działania leków. Leki podawane drogą doustną zaznaczono na czarno, a leki podawane preferencyjnie pozajelitowo – na czerwono. Abcyksymab (w nawiasie) nie jest już dostępny

Skróty: ADP – adenosynodifosforan, ASA – kwas acetylosalicylowy, DAPT – podwójna terapia przeciw płytkowa, FXa – czynnik krzepnięcia Xa, GP – glikoproteina, TxA<sub>2</sub> – tromboksan A<sub>2</sub>, UFH – heparyna niefrakcjonowana, VKA – antagonisty witaminy K

niedokrwiennie, jak i krwotoczne istotnie rzucają na wyniki leczenia pacjentów z NSTE-ACS i ich całkowite ryzyko zgonu.<sup>167</sup> Dlatego też wybór terapii powinien w równym stopniu co ryzyko niedokrwienia uwzględniać ryzyko krwawienia u danego pacjenta.

Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwkrzepliwych i przeciw płytkowych oraz ich dawkowania (podczas i po NSTE-ACS) podsumowano na RYCIENIE 6 i w TABELI 8.

**TABELA 8.** Schematy dawkowania leków przeciwplatek i przeciwkrzepliwych u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST<sup>a</sup>

I. Leki przeciwplatekowe	
kwas acetylosalicylowy	Dawka nasycająca 150–300 mg <i>p.o.</i> lub 75–250 mg <i>i.v.</i> (jeśli podanie doustne jest niemożliwe), a następnie dawka podtrzymująca 75–100 mg 1 × dz. <i>p.o.</i>
Inhibitory receptora P2Y <sub>12</sub> ( <i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i> )	
klopidogrel	Dawka nasycająca 300–600 mg <i>p.o.</i> , a następnie dawka podtrzymująca 75 mg 1 × dz. Nie ma konieczności specjalnej modyfikacji dawki u pacjentów z CKD
prasugrel	Dawka nasycająca 60 mg <i>p.o.</i> , a następnie dawka podtrzymująca 10 mg 1 × dz. U pacjentów z masą ciała <60 kg zaleca się dawkę podtrzymującą 5 mg 1 × dz. U chorych w wieku ≥75 lat prasugrel należy stosować ostrożnie, ale jeśli leczenie uzna się za konieczne, należy go podawać w dawce 5 mg 1 × dz. Nie ma konieczności specjalnej modyfikacji dawki u pacjentów z CKD. Przebyty udar mózgu jest przeciwwskazaniem do stosowania prasugrelu
tikagrelor	Dawka nasycająca 180 mg <i>p.o.</i> , a następnie dawka podtrzymująca 90 mg 2 × dz. Nie ma konieczności specjalnej modyfikacji dawki u pacjentów z CKD
kangrelor	30 µg/kg <i>i.v.</i> w bolusie, a następnie 4 µg/kg/min we wlewie przez ≥2 h lub w czasie trwania procedury (w zależności od tego, co będzie trwało dłużej)
Inhibitory receptora GP IIb/IIIa ( <i>i.v.</i> )	
abcyxymab	0,25 mg/kg <i>i.v.</i> w bolusie i 0,125 µg/kg/min we wlewie (maks. 10 µg/min) przez 12 h
eptyfibatyd	180 µg/kg w podwójnym bolusie <i>i.v.</i> (podanym w 10-minutowym odstępie), a następnie 2,0 µg/kg/min we wlewie kontynuowanym do 18 h
tirofiban	25 µg/kg w bolusie <i>i.v.</i> przez 3 min, a następnie 0,15 µg/kg/min we wlewie kontynuowanym do 18 h
II. Leki przeciwkrzepliwie (stosowane przed i podczas PCI)	
UFH	70–100 U/kg w bolusie <i>i.v.</i> , jeśli nie planuje się podania inhibitora GP IIb/IIIa, następnie wlew <i>i.v.</i> do czasu zabiegu inwazyjnego. Dawka 50–70 U/kg w bolusie <i>i.v.</i> z inhibitorami GP IIb/IIIa
enoksaparyna	0,5 mg/kg w bolusie <i>i.v.</i>
bivalirudyna	0,75 mg/kg w bolusie <i>i.v.</i> , a następnie 1,75 mg/kg/h we wlewie do 4 h po wykonaniu procedury, jeśli jest to klinicznie uzasadnione
fondaparynuks	2,5 mg/d podskórnie (jedynie przed PCI)
III. Doustne leki przeciwkrzepliwie <sup>b</sup>	
rywaroksaban	Bardzo mała dawka podtrzymująca 2,5 mg 2 × dz. (w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym) w ramach długoterminowego rozszerzonego leczenia przeciwzakrzepowego w prewencji wtórnej u pacjentów z CAD

a Wszystkie schematy dawkowania odnoszą się do dawek odpowiednich leków podawanych w celu ochrony przed zakrzepicą w układzie tętniczym.

b W części III podano dawkowanie rywaroksabanu w prewencji wtórnej u pacjentów z CAD. Obszerne podsumowanie dawkowania OAC (NOAC i VKA) w ramach leczenia z podaniem pełnej dawki przeciwkrzepliwiej zawarto w dokumencie: *The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of NOACs in patients with AF*.<sup>168</sup>

Skróty: AF – migotanie przedsionków, CAD – choroba wieńcowa, CKD – przewlekła choroba nerek, GP – glikoproteina, *i.v.* – dożylnie, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwie niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustne leczenie/leki przeciwkrzepliwie, PCI – przeszłona interwencja wieńcowa, *p.o.* – doustnie, UFH – heparyna niefrakcjonowana, VKA – antagoniści witaminy K

### 5.1.1. Leki przeciwplatekowe i wstępne leczenie

#### 5.1.1.1. Leki przeciwplatekowe i podwójna terapia przeciwplatekowa

Aktywacja płytek krwi i kaskady krzepnięcia odgrywają kluczową rolę w początkowej fazie i dalszym przebiegu NSTEMI-ACS. Dlatego też dostatecznie silne zahamowanie płytek (ograniczone czasowo) leczenie przeciwkrzepliwie są niezbędne u pacjentów z NSTEMI-ACS, w szczególności tych poddanych rewaskularyzacji mięśnia sercowego za pomocą PCI. Kwas acetylosalicylowy uznaje się za podstawę leczenia prowadzącego do zahamowania syntezy tromboksanu A<sub>2</sub> (RYCINA 6), co zwykle w pełni następuje przy dawce leku ≥75 mg/d. Podawanie kwasu acetylosalicylowego rozpoczyna się od dawki nasycającej i kontynuuje w ramach leczenia podtrzymującego (TABELA 8). Obecne dowody potwierdzają

ją zasadność uznania za dawkę podtrzymującą 75–100 mg 1 × dz.<sup>169</sup>

Na podstawie wyników badań III fazy PLATO oraz TRITON-TIMI 38 (TRITON-TIMI 38)<sup>170,171</sup> DAPT obejmująca kwas acetylosalicylowy i silny inhibitor receptora P2Y<sub>12</sub> (tikagrelor lub prasugrel) stanowi zalecany standard leczenia u pacjentów z NSTEMI-ACS. Klopidogrel, który charakteryzuje się słabszym i zmiennym hamowaniem płytek,<sup>172,173</sup> powinno się stosować jedynie w razie przeciwwskazań do leczenia prasugrelem bądź tikagrelorem, niedostępności tych leków lub ich złej tolerancji ze względu na nieakceptowalne HBR. Inhibitory P2Y<sub>12</sub> różnią się

**TABELA 9.** Inhibitory receptora P2Y<sub>12</sub> stosowane u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST

	Podanie <i>p.o.</i>			Podanie <i>i.v.</i>
	kłopidogrel	prasugrel	tikagrelor	kangrelor
klasa leku	tienopirydyna	tienopirydyna	cyklopentylotriazolopirymidyna	analog trójfosforanu adenozyne
odwracalność działania	nieodwracalne	nieodwracalne	odwracalne	odwracalne
bioaktywacja	tak (prolek, zależna od CYP, dwuetapowa)	tak (prolek, zależna od CYP, jednoetapowa)	nie <sup>a</sup>	nie
dawka początkowa	dawka nasycająca 600 mg, dawka podtrzymująca 75 mg	dawka nasycająca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 (5) mg	dawka nasycająca 180 mg, dawka podtrzymująca 2 × 90 (60) mg	30 µg/kg w bolusie <i>i.v.</i> , 4 µg/kg/min we wlewie <i>i.v.</i> w czasie PCI
początek działania	opóźniony: 2–6 h	szybki: 0,5–4 h	szybki: 0,5–2 h	natychmiastowy: 2 min
koniec działania	3–10 dni	5–10 dni	3–4 dni	30–60 min
opóźnienie operacji	5 dni	7 dni	5 dni	bez istotnego opóźnienia
niewydolność nerek	bez modyfikacji dawki	bez modyfikacji dawki	bez modyfikacji dawki	bez modyfikacji dawki
dializy lub CrCl <15 ml/min	ograniczone dane	ograniczone dane	ograniczone dane	ograniczone dane

a Po absorpcji jelitowej tikagrelor nie wymaga dalszego metabolizmu, by hamować czynność płytek. Co istotne, metabolit tikagreloru (AR-C124910XX) również jest aktywny.

Skróty: CrCl – klirens kreatyniny, CYP – cytochrom P450, *i.v.* – dożylnie, PCI – przeszskórna interwencja wieńcowa

między sobą właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi. TABELA 9 zawiera podsumowanie kluczowych cech dostępnych leków podawanych drogą doustną i dożylną (*i.v.*). W celu uzyskania bardziej szczegółowych danych na temat najnowszych badań z DAPT odsyłamy Czytelników do dokumentu z 2017 r., w którym przedstawiono stanowisko ESC dotyczące stosowania DAPT w CAD.<sup>169</sup>

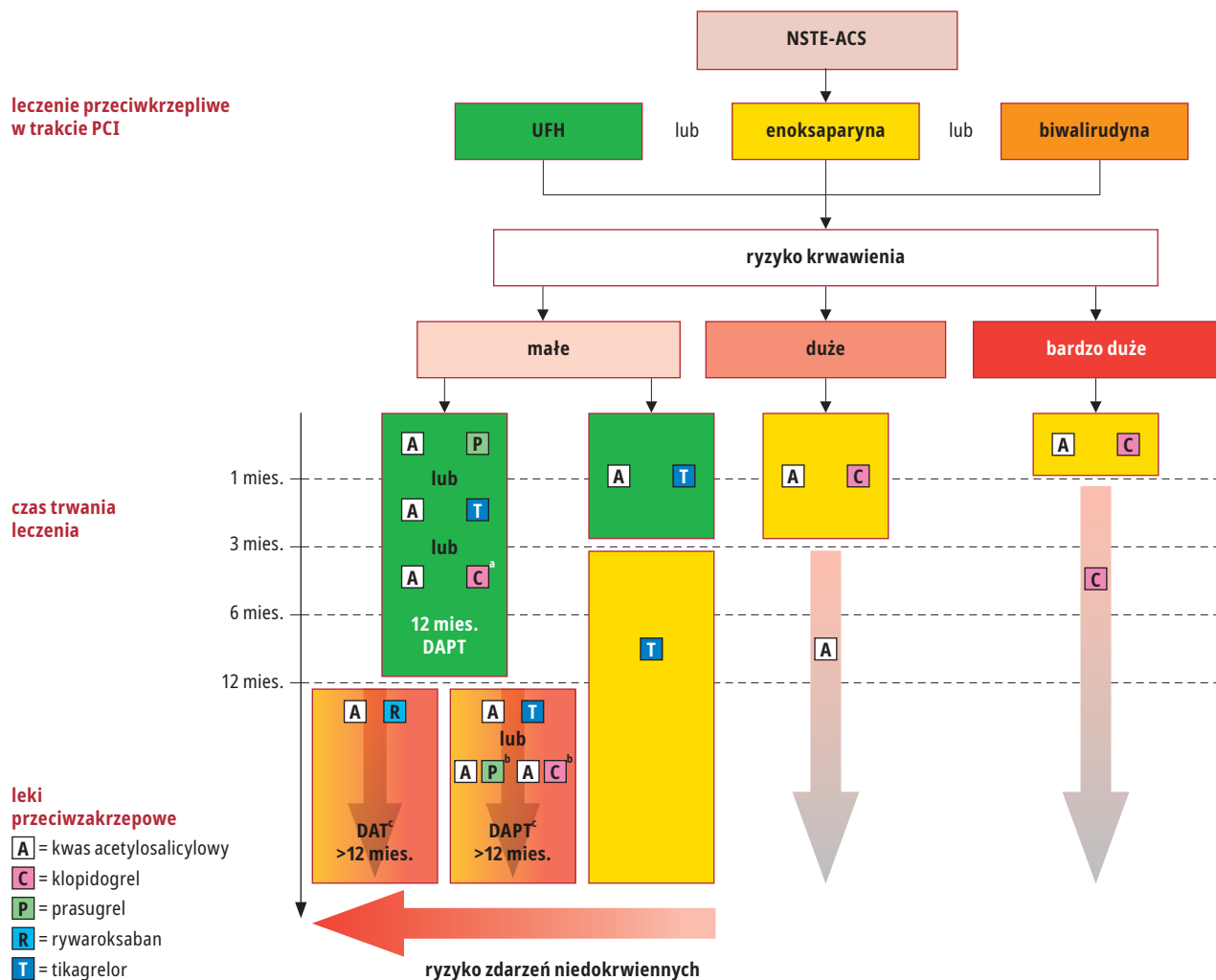
Danych dotyczących bezpośredniego porównania prasugrelu i tikagreloru dostarczyło otwarte randomizowane badanie Intracoronary stenting and Antithrombotic regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5.<sup>174</sup> Badanie to objęło 4018 pacjentów z ACS (NSTE-ACS i STEMI), u których zaplanowano postępowanie inwazyjne. Leczenie prasugrelem *vs* tikagrelorem wiązało się z istotną redukcją częstości złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, MI lub udar mózgu (6,9 *vs* 9,3%, *P* = 0,006) bez wzrostu częstości powikłań krwotocznych (4,8 *vs* 5,4%, *P* = 0,46). Ograniczeniami badania – obok wielu innych – był otwarty charakter próby, a także brak wystarczających danych dotyczących chorych leczonych zachowawczo lub poddanych CABG, które w większym stopniu wyróżniono w badaniu PLATO.<sup>170</sup>

Dodatkowo w przypadku tikagreloru więcej pacjentów przerywało przyjmowanie leku z powodu działań niepożądanych. Faktyczną strategią leczenia była PCI u >80% randomizowanych pacjentów, czyli, konsekwentnie, prasugrel powinien stanowić preferowany inhibitor P2Y<sub>12</sub> u pacjentów z NSTE-ACS kwalifikowanych do PCI. Potencjalna korzyść z prasugrelu w porównaniu z tikagrelorem lub kłopidogrelem

może wynikać z poprawy czynności śródbłonna przez prasugrel.<sup>175</sup> Zalecane algorytmy i czas trwania terapii, podobnie jak opcje przedłużonego leczenia (>12 mies.) u pacjentów z NSTE-ACS, przedstawiono na RYCINIE 7.

#### 5.1.1.2. Wstępna terapia

Wstępna terapia określa strategię, według której preparaty przeciwplatek, zwykle inhibitor receptora P2Y<sub>12</sub>, podaje się przed koronarografią i w sytuacji, gdy anatomia tętnic wieńcowych nie jest znana.<sup>176</sup> Chociaż przesłanki do takiego leczenia w NSTE-ACS mogą się wydawać oczywiste – uzyskanie dostatecznego zahamowania płytek w czasie wykonywania PCI – brakuje prowadzonych na szeroką skalę randomizowanych badań, które potwierdzałyby zasadność rutynowej strategii wstępnego leczenia kłopidogrelem lub silnymi inhibitorami receptora P2Y<sub>12</sub> – prasugrelem i tikagrelorem. Randomizowane badanie Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction (ACCOAST)<sup>177</sup> wykazało brak korzyści ze wstępnej terapii u pacjentów z NSTE-ACS w odniesieniu do zdarzeń niedokrwiennych, natomiast istotnie większe ryzyko krwawienia przy początkowym leczeniu prasugrelem. Zbieżne z tymi wynikami okazały się dane obserwacyjne dotyczące początkowego leczenia tikagrelorem, prasugrelem i kłopidogrelem u 64 857 pacjentów z NSTE-ACS, pochodzące z rejestru Swedish Coronary Angiography and Angioplasty (SCAAR).<sup>178</sup> W tym obszernym zestawieniu danych na temat początkowego leczenia autorzy stwierdzają, że



**RYCINA 7.** Algorytm leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, bez migotania przedsionków, poddanych przeszłokórnej interwencji wieńcowej. HBR traktuje się jako zwiększone ryzyko samoistnego krwawienia w trakcie DAPT (np. liczba punktów w skali PRECISE-DAPT  $\geq 25$  lub ARC-HBR<sup>158</sup>). Kolory odnoszą się do klas zaleceń ESC (zielony = klasa I, żółty = klasa IIa, pomarańczowy = klasa IIb). Bardzo HBR definiuje się jako niedawne krwawienie – w ciągu ostatniego miesiąca i/lub planowany nieodraczalny zabieg operacyjny. *Przewodnik audio dotyczący powyższej ryciny dostępny online*

- Klopidogrel w czasie 12-miesięcznej DAPT, jeśli pacjent nie kwalifikuje się do leczenia prasugrelem lub tikagrelem albo w razie deeskalacji DAPT z konwersją do klopidogrelu (klasa IIb).
- Klopidogrel lub prasugrel, jeśli pacjent nie kwalifikuje się do leczenia tikagrelem.
- Klasa IIa wskazania do DAT lub DAPT przez >12 mies.* u pacjentów obciążonych *dużym ryzykiem* zdarzeń niedokrwiennych (definicje – zob. **TABELA 11**) i bez zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia (= wywiad krwawienia wewnątrzczaszkowego lub udaru niedokrwiennego mózgu, wywiad innej patologii wewnątrzczaszkowej, niedawno przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego lub niedokrwistość spowodowana prawdopodobną utratą krwi przez przewód pokarmowy, inna patologia żołądka lub jelit związana ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, niewydolność wątroby, skaza krwotoczna lub koagulopatia, skrajnie podeszły wiek lub zespół kruchości, niewydolność nerek wymagająca dializ lub z eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). *Wskazanie klasy IIb do DAT lub DAPT przez >12 mies.* u pacjentów z *umiarkowanie zwiększonym* ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych (definicje – zob. **TABELA 11**) i bez zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia

Skróty: A – kwas acetylosalicylowy, ARC-HBR – Academic Research Consortium – High Bleeding Risk, C – klopidogrel, DAPT – podwójna terapia przeciwplateletowa, DAT – podwójna terapia przeciwkrzepliwie (tu: kwas acetylosalicylowy + rywaroksaban), eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, HBR – duże ryzyko krwawienia, NSTEMI-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, P – prasugrel, PCI – przeszłokórna interwencja wieńcowa, PRECISE-DAPT – PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy, R – rywaroksaban, T – tikagrelor, UFH – heparyna niefrakcjonowana

takie podejście u chorych z NSTEMI-ACS nie tylko nie wiązało się z poprawą wyników w kontekście zdarzeń niedokrwiennych, ale również miało związek z istotnym zwiększeniem ryzyka incydentów krwotocznych. W nawiązaniu do danych dotyczących wstępnego leczenia tikagrelem, niedawno opublikowane badanie

ISAR-REACT 5 pokazało wyższość strategii wyboru prasugrelu z odroczeniem nasycenia lekiem do czasu poznania anatomii tętnic wieńcowych u pacjentów z NSTEMI-ACS nad strategią wyboru tikagreloru, zakładającą rutynowe wstępne nasycenie tym lekiem.<sup>174</sup> Co istotne, w badaniu tym nie stwierdzono wyraźnej korzyści wynikają-



cej ze strategii wstępnego podania leku (w tym przypadku tikagreloru).

W oparciu o dostępne dowody<sup>174,177</sup> nie zaleca się rutynowego wstępnego podawania inhibitora receptora P2Y<sub>12</sub> u pacjentów z NSTE-ACS, nieznaną anatomią tętnic wieńcowych i zaplanowanym wczesnym postępowaniem inwazyjnym. W przypadku chorych kwalifikowanych do odroczonej strategii inwazyjnej można rozważyć początkowe leczenie inhibitorem receptora P2Y<sub>12</sub> w wybranych przypadkach i zależnie od ryzyka krwawienia u danego pacjenta.

Zalecany standard leczenia silnymi inhibitorami receptora P2Y<sub>12</sub> (tikagrelorem lub prasugrelem) wiąże się z wyborem leków o szybkim początku działania (TABELA 9), co umożliwia podanie ich dawek nasycających po wykonaniu diagnostycznej koronarografii i bezpośrednio przed PCI. Warto zaznaczyć, że rutynowa strategia początkowego nasycenia lekami może okazać się szkodliwa dla znaczącego odsetka pacjentów z rozpoznaniem innym niż NSTE-ACS (np. z rozwarstwieniem aorty lub powikłaniami krwotocznymi obejmującymi krwawienie wewnątrzczaszkowe) i może spowodować zwiększenie ryzyka krwawienia lub opóźnienie wykonania procedur u chorych kierowanych do CABG po diagnostycznej angiografii.

#### 5.1.2. Leczenie przeciwkrzepliwe w okresie okołozabiegowym

Okołozabiegowe leczenie u pacjentów z NSTE-ACS składa się z leczenia przeciwkrzepliwego, którego celem jest zahamowanie powstawania i działania trombiny (RYCINA 6). Leczenie przeciwkrzepliwe zaleca się u wszystkich pacjentów w połączeniu z terapią przeciwplateletową podczas leczenia inwazyjnego NSTE-ACS.<sup>192</sup> TABELA 8 zawiera przegląd odpowiednich leków i ich dawkowania u pacjentów z NSTE-ACS. Heparyna niefrakcjonowana (UFH) stanowi standard leczenia chorych z NSTE-ACS z uwagi na swój korzystny profil ryzyka i bezpieczeństwa. Zasadniczo powinno się unikać zamiany leków przeciwkrzepliwych między sobą (w szczególności UFH i heparyny drobnocząsteczkowej [LMWH]), z wyjątkiem dołączania UFH do fondaparinyksu w razie kwalifikacji do PCI pacjenta leczonego wcześniej fondaparinyksem.<sup>196,199</sup>

Leki przeciwkrzepliwe powinny się odstać natychmiast po PCI z wyjątkiem swoistych wskazań klinicznych, takich jak potwierdzona obecność tętniaka LV ze skrzepliną lub AF z koniecznością leczenia przeciwkrzepliwego, które w stanie ostrym zwykle zapewnia UFH.

Terapia uzupełniająca (np. inhibitory glikoprotein [GP] IIb/IIIa) oraz aspekty proceduralne (dostęp promieniowy vs udowy) podlegały zmianom w ostatnich latach. W przeciwieństwie do starszych badań niedawne i współczesne badania odzwierciedlają dążenie do wyważonego i bardziej selektywnego stosowania inhibitorów

GP IIb/IIIa, zarówno z bivalirudyną, jak i z UFH. Szczegółowego przeglądu tych badań dokonano w licznych metaanalizach.<sup>200-203</sup> Niedawna metaanaliza, obejmująca badanie Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX (MATRIX),<sup>197</sup> wykazała brak istotnej korzyści ze stosowania bivalirudyny vs UFH w odniesieniu do zdarzeń niedokrwiennych.<sup>202</sup> Stosowanie bivalirudyny wiązało się ze znaczącym zwiększeniem ryzyka zakrzepicy w stencie i istotnym zmniejszeniem ryzyka krwawienia, co odniesiono do nieproporcjonalnego stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa, podawanych głównie z UFH. W niedawnym badaniu The Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (VALIDATE-SWEDEHEART)<sup>204</sup> porównano UFH z bivalirudyną w warunkach wykorzystania dostępu promieniowego i ograniczonego użycia inhibitorów GP IIb/IIIa. Porównanie obu leków w tym badaniu wykazało podobne ryzyko niedokrwienia oraz krwawienia. Inna metaanaliza, zaktualizowana z uwzględnieniem wyników badania VALIDATE-SWEDEHEART, potwierdziła porównywalną częstość zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i zdarzeń niedokrwiennych po PCI w ACS przy stosowaniu bivalirudyny vs UFH.<sup>203</sup> Istotny związek między terapią bivalirudyną a zmniejszeniem ryzyka krwawienia stwierdzono jedynie przy nieproporcjonalnym użyciu inhibitorów GP IIb/IIIa w połączeniu z UFH.

Podsumowując, w oparciu o wspomniane wyżej badania UFH jest zalecana jako główny lek przeciwkrzepliwy przy PCI. Za sprawą krótkiego okresu półtrwania i korzystnych wyników niektórych badań, w wybranych przypadkach można rozważyć użycie bivalirudyny alternatywnie do UFH. W celu uzyskania informacji na temat bardziej szczegółowej charakterystyki i historycznego podsumowania starszych badań (z nieproporcjonalnym stosowaniem inhibitorów GP IIb/IIIa) porównujących UFH z bivalirudyną odsyłamy do wytycznych ESC/EACTS z 2018 r. dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego.<sup>205</sup>

Cewnikowanie tętnic wieńcowych można wykonać u pacjentów po okresie leczenia zachowawczego, w którym istnieje możliwość stosowania fondaparinyksu. Taki schemat leczenia opiera się na badaniu The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS-5).<sup>206</sup> Ponieważ ze stosowaniem fondaparinyksu wiązał się istotny problem w postaci powstawania skrzepliny w cewniku, w przypadku kwalifikacji chorego do PCI konieczne jest podanie pełnej dawki UFH, aby zapobiec temu powikłaniu.

Enoksaparynę (LMWH z przewidywalną zależnością dawka–efekt i – w porównaniu z UFH – związaną z mniejszym ryzykiem małopłytkowo-

ści wywołanej przez heparynę [HIT]) powinno się rozważyć jako lek przeciwkrzepliwy podczas PCI u pacjentów wstępnie leczonych enoksaparyną podskórnie. Korzyść z terapii tym lekiem w porównaniu z UFH, w postaci redukcji śmiertelności i częstości powikłań krwotocznych, wykazano w metaanalizie obejmującej pacjentów z NSTEMI-ACS,<sup>194</sup> jednak brakuje dużych ukierunkowanych badań porównujących enoksaparynę z UFH w NSTEMI-ACS.

### 5.1.3. Okołointerwencyjne leczenie przeciwplatetkowe

Leki stosowane w ramach okołointerwencyjnej farmakoterapii przeciwplatetkowej obejmują kanagrelor i inhibitory GP IIb/IIIa (abciximab, eptifibatyd i tirofiban). Większość badań oceniających inhibitory GP IIb/IIIa u pacjentów z ACS poddanych PCI pochodziło sprzed ery rutynowej DAPT z wczesnym rozpoczęciem DAPT i podaniem nasycającej dawki inhibitora receptora P2Y<sub>12</sub>.<sup>205,207</sup> Obecnie, w związku z rutynowym stosowaniem silnych doustnych inhibitorów receptora P2Y<sub>12</sub>, nie ma przekonujących dowodów na dodatkową korzyść z rutynowego użycia inhibitorów GP IIb/IIIa w początkowej fazie u pacjentów z NSTEMI-ACS kierowanych do koronarografii.<sup>188,189</sup> Tym bardziej w sytuacji silnego zahamowania płytek tikagrelor lub prasugrelem i ograniczonych danych z randomizowanych badań dotyczących inhibitorów GP IIb/IIIa nie można zalecać rutynowego podawania tych leków. Niemniej ich zastosowanie należy rozważyć w sytuacjach ratunkowych (*bail-out*) lub w razie powikłań zakrzepowych i można rozważyć w przypadku PCI dużego ryzyka u pacjentów niepoddanych wstępnemu leczeniu inhibitorami receptora P2Y<sub>12</sub> (w celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji – zob. wytyczne ESC/EACTS z 2018 r. dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego).<sup>205</sup>

Kangrelor jest bezpośrednim, odwracalnym, krótko działającym inhibitorem receptora P2Y<sub>12</sub>, który oceniano podczas PCI wykonywanych w CCS, a także w ACS, w ramach badań klinicznych porównujących kangrelor z kłopidogrelem, przy czym badane leki podawano przed PCI (Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition [CHAMPION]) lub po PCI (CHAMPION PLATFORM i CHAMPION PHOENIX).<sup>185-187</sup> Metaanaliza tych badań wykazała korzyść ze stosowania kangreloru w odniesieniu do poważnych niedokrwiennych punktów końcowych, równoważoną przez wzrost częstości mniej poważnych powikłań krwotocznych.<sup>184</sup> Co więcej, korzyść z kangreloru w aspekcie niedokrwiennych punktów końcowych była słabiej wyrażona w badaniu CHAMPION PCI z wcześniejszym podaniem kłopidogrelu, a dane dotyczące stosowania kangreloru w połączeniu z tikagrelor lub prasugrelem są ograniczone. Biorąc pod uwagę udokumentowaną skuteczność kangreloru w zapo-

bieganiu zakrzepicy w stencie w czasie i po wykonaniu zabiegu u pacjentów, którzy dotąd nie otrzymali inhibitora receptora P2Y<sub>12</sub>, podanie tego leku można rozważyć na podstawie indywidualnej oceny u pacjentów z NSTEMI-ACS nieleczonych inhibitorem receptora P2Y<sub>12</sub>, poddanych PCI (w celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji zob. wytyczne ESC/EACTS z 2018 r. dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego).<sup>205</sup>

### 5.1.4. Leczenie po interwencji i terapia podtrzymująca

Po PCI w NSTEMI-ACS zaleca się DAPT złożoną z silnego inhibitora receptora P2Y<sub>12</sub> w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym zasadniczo przez okres 12 mies., niezależnie od rodzaju stentu, o ile nie występują przeciwwskazania.<sup>170,171,182</sup> W szczególnych sytuacjach klinicznych DAPT można skrócić (<12 mies.), przedłużyć (>12 mies., zob. RYCINA 7 i TABELA 10 i 11) lub modyfikować schemat jej stosowania (zamiana leków w ramach DAPT, deeskalacja DAPT), a decyzje te zależą od indywidualnej oceny klinicznej, na którą wpływa ryzyko niedokrwienia i krwawienia u danego pacjenta, a także występowanie niekorzystnych zdarzeń, chorób współistniejących, pozostałe leki przyjmowane przez chorego i dostępność preparatów przeciwplatetkowych. Szczegółowy opis odpowiednich i licznych badań, w których porównano różne czasy trwania DAPT (w szczególności 3–6 vs 12 mies. u pacjentów z NSTEMI-ACS), zawarto w uaktualnionym stanowisku ESC dotyczącym stosowania DAPT w CAD z 2017 r.<sup>169</sup> oraz w niedawnych publikacjach badań.<sup>208,209</sup> U chorych z NSTEMI-ACS, po implantacji stentu, obciążonych HBR (np. ≥25 w skali PRECISE-DAPT lub spełniających kryteria ARC-HBR) powinno się rozważyć zaprzestanie terapii inhibitorem receptora P2Y<sub>12</sub> po 3–6 mies.<sup>154</sup> U pacjentów obciążonych bardzo dużym ryzykiem krwawienia definiowanym jako przebyty epizod krwawienia w ostatnim miesiącu lub planowany zabieg chirurgiczny w niedługiej przyszłości, bez możliwości jego odroczenia, należy rozważyć terapię kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem przez 1 miesiąc.

W 4 niedawnych badaniach (n = 29 089) oceniano korzyść ze skrócenia DAPT do 1–3 mies.<sup>208-211</sup> Ich uczestnikami byli pacjenci obciążeni małym lub umiarkowanym ryzykiem niedokrwienia i małym ryzykiem krwawienia, u których zastosowano wczesną monoterapię kłopidogrelem/tikagrelor. Częstość wszystkich zdarzeń krwotocznych zmniejszyła się, a jednocześnie stwierdzono korzystny trend w odniesieniu do redukcji częstości zdarzeń niedokrwiennych obejmujących MI. Co istotne, u >50% chorych stwierdzano ACS jako kryterium włączenia do badania. W wyróżniającym się badaniu The Ticagrelor With Aspirin or Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention (TWILIGHT)<sup>211</sup> analizowano wpływ tikagreloru w monoterapii vs ti-

**TABELA 10.** Opcje leczenia w ramach rozszerzonej podwójnej terapii przeciwzakrzepowej lub przeciwplatekowej

Lek	Dawka	Wskazanie	NNT (niedokrwienne punkty końcowe)	NNH (krwotoczne punkty końcowe)
Schematy DAT w ramach rozszerzonego leczenia uwzględniające kwas acetylosalicylowy 75–100 mg 1 × dz.				
rywaroksaban (badanie COMPASS)	2,5 mg 2 × dz.	pacjenci z CAD lub objawową PAD obciążeni dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiniowych	77	84
Schematy DAPT w ramach rozszerzonego leczenia uwzględniające kwas acetylosalicylowy 75–100 mg 1 × dz.				
klopidogrel (badanie DAPT)	75 mg/d	po MI u pacjentów, którzy tolerowali DAPT przez rok	63	105
prasugrel (badanie DAPT)	10 mg/d (5 mg/d u pacjentów o masie ciała <60 kg lub w wieku >75 lat)	po PCI z powodu MI u pacjentów, którzy tolerowali DAPT przez rok	63	105
tikagrelor (badanie PEGASUS-TIMI 54)	60/90 mg 2 × dz.	po MI u pacjentów, którzy tolerowali DAPT przez rok	84	81

Leki (w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym 75–100 mg/d) w ramach rozszerzonego leczenia DAPT podano w kolejności alfabetycznej. Wskazówki i definicje dużego / umiarkowanie zwiększonego ryzyka oraz ryzyka krwawienia – zob. **TABELA 8** i **RYCINA 7**. NNT odnosi się do pierwotnych niedokrwiniowych punktów końcowych w odpowiednich badaniach, a NNH – do kluczowych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa (krwawienia). Wartości NNT i NNH z badania DAPT w przypadku klopidogrelu i prasugrelu są takie same.

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, COMPASS – Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies, DAPT – podwójna terapia przeciwplatekowa, DAT – podwójna terapia przeciwzakrzepowa, MI – zawał mięśnia sercowego, NNH – *number needed to harm*, NNT – *number needed to treat*, PAD – choroba tętnic obwodowych, PCI – przeszłokrotna interwencja wieńcowa, PEGASUS-TIMI 54 – 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

**TABELA 11.** Kryteria ryzyka związanego z rozszerzeniem leczenia o drugi lek przeciwzakrzepowy

Duże ryzyko zakrzepowe (klasa IIa)	Umiarkowanie zwiększone ryzyko zakrzepowe (klasa IIb)
<b>Złożona CAD i ≥1 kryterium</b>	<b>Niezłożona CAD i ≥1 kryterium</b>
Czynniki zwiększające ryzyko	
cukrzyca wymagająca farmakoterapii	cukrzyca wymagająca farmakoterapii
kolejny MI w wywiadzie	kolejny MI w wywiadzie
każda wielonaczyniowa CAD	choroba z zajęciem wielu łożysk naczyniowych (CAD + PAD)
choroba z zajęciem wielu łożysk naczyniowych (CAD + PAD)	CKD z eGFR 15–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
przedwczesna (<45. rż.) CAD lub przyspieszony przebieg CAD (nowa zmiana w ciągu 2 lat)	
współistniejąca układowa choroba zapalna (np. zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności, toczeń układowy rumieniowaty, przewlekłe zapalenie stawów)	
CKD z eGFR 15–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
Aspekty techniczne	
implantacja ≥3 stentów	
leczenie ≥3 zmian	
całkowita długość stentów >60 mm	
złożona rewaskularyzacja w wywiadzie (pień lewej tętnicy wieńcowej, stentowanie bifurkacji z implantacją ≥2 stentów, przewlekłe całkowite zamknięcie tętnicy, stentowanie ostatniego drożnego naczynia)	
zakrzepica w stencie podczas leczenia przeciwplatekowego w wywiadzie	

Zgodnie z zaleceniami wytycznych, pacjentów z CAD przyporządkowuje się do dwóch różnych grup ryzyka (duże vs umiarkowanie zwiększone ryzyko zakrzepowe lub niedokrwienne). Przyporządkowanie pacjentów do grupy złożonej vs niezłożonej CAD opiera się na indywidualnej ocenie klinicznej wynikającej z wywiadu sercowo-naczyniowego pacjenta i/lub wiedzy na temat anatomii jego tętnic wieńcowych. Wybór i podział czynników zwiększających ryzyko oparto zarówno na dowodach z badań klinicznych dotyczących przedłużonego leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z CAD,<sup>162,212,214</sup> jak i na danych z powiązanych rejestrów.<sup>228-230</sup>

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, CKD – przewlekła choroba nerek, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, MI – zawał mięśnia sercowego, PAD – choroba tętnic obwodowych

tiagreloru z kwasem acetylosalicylowym na wystąpienie klinicznie istotnego krwawienia wśród pacjentów obciążonych HBR lub dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, których poddano PCI, zgodnie z kryteriami włączenia do badania. Chorzy ci nie byli jednak faktycznie obciążeni HBR, biorąc pod uwagę aktualne kryteria HBR i częstość zdarzeń (krwotocznych) w okresie obserwacji. W świetle powyższych danych chorzy ci stanowili kohortę mniejszego ryzyka krwawienia oraz niedokrwienia, choć >½ spośród nich miało rozpoznany ACS. Po 3 mies. leczenia tikagrelor z kwasem acetylosalicylowym pacjentom, u których nie wystąpiło poważne krwawienie lub zdarzenie niedokrwienne, kontynuowali leczenie tikagrelor i byli randomizowani do przyjmowania kwasu acetylosalicylowego lub placebo przez rok. Częstość występowania pierwotnego punktu końcowego obejmującego krwawienie typu 2, 3 lub 5 według Bleeding Academic Research Consortium (BARC) była istotnie mniejsza w przypadku niestosowania kwasu acetylosalicylowego (4,0 vs 7,1%; HR 0,56; 95% CI 0,45–0,68; P < 0,001), z istotną interakcją z rozpoznaniem ACS przy przyjęciu. Badanie nie miało dostatecznej mocy statystycznej dla złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z jakiegokolwiek przyczyny, MI niezakończony zgonem lub udar niezakończony zgonem; jakkolwiek przy dalszym testowaniu hipotezy równoważności nie stwierdzono danych na zwiększenie ryzyka niedokrwienia.<sup>211</sup> Należy zwrócić uwagę na niewielką rzeczywistą częstość zdarzeń niedokrwiennych w badaniu TWILIGHT w porównaniu z innymi badaniami zajmującymi się chorymi dużego ryzyka, poddany PCI.

W przeciwieństwie do powyższego i w oparciu o wyniki badań DAPT oraz badania Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PEGASUS-TIMI 54) u pacjentów z ACS, którzy tolerowali DAPT bez powikłań krwotocznych, powinno się rozważyć przedłużony do >12 mies. schemat DAPT w przypadku dużego ryzyka zakrzepowego i braku zwiększonego ryzyka poważnego lub zagrażającego życiu krwawienia; taki schemat można rozważyć u chorych z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem zakrzepowym (zob. RYCINA 7 oraz TABELA 10 i 11).<sup>212,213</sup> Co istotne, dawka tikagreloru 60 mg 2 × dz. była lepiej tolerowana niż 90 mg 2 × dz.<sup>214,215</sup> i została uznana w wielu (choć nie wszystkich) krajach jako właściwa w tym wskazaniu.

Zamiany między doustnymi inhibitorami receptora P2Y<sub>12</sub> są częste, a ich powodem mogą być powikłania krwotoczne (lub obawa przed ich wystąpieniem), działania niepożądane inne niż krwawienie (np. duszność po tikagrelorze, reakcje alergiczne) a także czynniki społeczno-

-ekonomiczne.<sup>216,217</sup> W wybranych przypadkach można rozważyć zamianę między doustnymi inhibitorami receptora P2Y<sub>12</sub>. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji na temat tego zagadnienia odsyłamy do międzynarodowego konsensusu ekspertów dotyczącego zamiany terapii hamujących receptor płytkowy P2Y<sub>12</sub><sup>217</sup> i do uaktualnionego stanowiska ESC dotyczącego DAPT z 2017 r.<sup>169</sup>

Jako alternatywny schemat leczenia u pacjentów z NSTEMI-ACS można rozważyć deeskalację DAPT (zamianę silnych leków, takich jak prasugrel lub tikagrelor, na kłopidogrel).<sup>216,217</sup> Należy jednak zwrócić uwagę na potencjalne zwiększenie ryzyka niedokrwienia, jakie niesie ze sobą uniwersalny schemat deeskalacji terapii hamującej inhibitor P2Y<sub>12</sub> po PCI, w szczególności jeśli zamiana następuje we wczesnym okresie (<30 dni) od zdarzenia niedokrwienego. W rzeczywistości brakuje dużych ukierunkowanych badań dotyczących uniwersalnej i niekontrolowanej deeskalacji DAPT, a dostępne dane na temat jednolitego schematu deeskalacji leczenia są sprzeczne.<sup>218,219</sup> Na podstawie wyników badania The Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (TROPICAL-ACS) i badania POPULAR Genetics<sup>220,221</sup> można rozważyć deeskalację DAPT prowadzoną w oparciu o ocenę czynności płytek (TROPICAL-ACS: pacjenci z NSTEMI-ACS i STEMI) lub o genotypowanie ukierunkowane na CYP2C19 (POPULAR Genetics: pacjenci ze STEMI) u wybranych chorych z NSTEMI-ACS jako alternatywę dla 12-miesięcznego silnego hamowania płytek. W szczególności dotyczyłoby to chorych uznanych za nieodpowiednich kandydatów do terapii utrzymującej stan silnego zahamowania płytek. W celu uzyskania dalszych informacji odsyła się czytelnika do uaktualnionego, uzgodnionego stanowiska ekspertów dotyczącego czynności płytek i wykonywania badań genetycznych w celu prowadzenia leczenia inhibitorami receptora P2Y<sub>12</sub> po PCI.<sup>222</sup>

Niedawno opublikowano dane na temat nowej strategii podwójnej terapii przeciwzakrzepowej (DAT) obejmującej hamowanie czynnika Xa za pomocą bardzo małej dawki rywaroksabanu (2,5 mg 2 × dz.) i podawanie kwasu acetylosalicylowego; taki schemat powinno się rozważyć jako opcję leczenia w ramach terapii podtrzymującej po upływie 12 mies. od ACS z PCI. W badaniu The Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies (COMPASS)<sup>163,223</sup> dotyczącym prewencji wtórnej oceniono bardzo małą dawkę rywaroksabanu (2,5 mg 2 × dz.) w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym vs monoterapię kwasem acetylosalicylowym lub rywaroksabanem 5 mg 2 × dz. Terapia rywaroksabanem 2,5 mg 2 × dz. z kwasem acetylosalicylowym w dawce 100 mg 1 × dz. zmniejszyła ryzyko złożonego



**Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, bez migotania przedsionków, poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Leczenie przeciwplatekcyjne</b>		
Podawanie kwasu acetylosalicylowego zaleca się u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań w początkowej doustnej dawce nasycającej 150–300 mg (lub 75–250 mg <i>i.v.</i> ) i dawce podtrzymującej 75–100 mg 1 × dz. w ramach leczenia długoterminowego <sup>179-181</sup>	I	A
Zaleca się podawanie inhibitora receptora P2Y <sub>12</sub> w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym, nieprzerwanie przez 12 mies., o ile nie występują przeciwwskazania lub nadmierne ryzyko krwawienia. <sup>170,171,182</sup> Dostępne opcje:	I	A
• prasugrel u pacjentów dotąd nieleczonych inhibitorem P2Y <sub>12</sub> , zakwalifikowanych do PCI (60 mg – dawka nasycająca, 10 mg/d – dawka standardowa, 5 mg/d u pacjentów w wieku ≥75 lat lub z masą ciała <60 kg) <sup>171</sup>	I	B
• tikagrelor niezależnie od planowanej strategii leczenia (inwazyjnej lub zachowawczej) (180 mg – dawka nasycająca, 90 mg 2 × dz.) <sup>170</sup>	I	B
• kłopidogrel (300–600 mg – dawka nasycająca, 75 mg – dzienna dawka), jedynie gdy prasugrel lub tikagrelor są niedostępne, nietolerowane lub przeciwwskazane <sup>182,183</sup>	I	C
Należy rozważyć podanie prasugrelu preferencyjnie względem tikagreloru u pacjentów z NSTE-ACS zakwalifikowanych do PCI <sup>174</sup>	IIa	B
Należy rozważyć podanie antagonistów GP IIb/IIIa jako leczenie ratunkowe w przypadku stwierdzenia braku powrotu przepływu ( <i>no-reflow</i> ) lub powikłania zakrzepowego	IIa	C
Można rozważyć podanie kangreloru u pacjentów dotąd nieleczonych inhibitorem receptora P2Y <sub>12</sub> , poddanych PCI <sup>184-187</sup>	IIb	A
Wstępne leczenie inhibitorem receptora P2Y <sub>12</sub> można rozważyć u pacjentów z NSTE-ACS bez HBR, u których nie planuje się wdrożenia wczesnej strategii inwazyjnej	IIb	C
Nie zaleca się leczenia antagonistami GP IIb/IIIa u pacjentów z nieznaną anatomią tętnic wieńcowych <sup>188,189</sup>	III	A
Nie zaleca się rutynowego wstępnego leczenia inhibitorem receptora P2Y <sub>12</sub> u pacjentów z nieznaną anatomią tętnic wieńcowych, jeśli zaplanowano u nich wczesne postępowanie inwazyjne <sup>174,177,178,190,191</sup>	III	A
<b>Okołozabiegowe leczenie przeciwkrzepliwe</b>		
Leczenie przeciwkrzepliwe podawane pozajelitowo zaleca się u wszystkich pacjentów w połączeniu z leczeniem przeciwplatekcyjnym z chwilą ustalenia rozpoznania, a w szczególności podczas procedur rewaskularyzacyjnych, uwzględniając ryzyko niedokrwienia i krwawienia <sup>192,193</sup>	I	A
U pacjentów poddawanych PCI zaleca się podawanie UFH (w bolusie <i>i.v.</i> dostosowanym do masy ciała podczas PCI: 70–100 IU/kg lub 50–70 IU/kg w połączeniu z inhibitorem GP IIb/IIIa; aktywowany czas krzepnięcia w przedziale 250–350 s lub 200–250 s, jeśli podano inhibitor GP IIb/IIIa)	I	A
W przypadkach leczenia zachowawczego lub ograniczeń logistycznych związanych z transferem chorego na zabieg PCI w wymaganym terminie zaleca się podanie fondaparinuxu. W takich sytuacjach zaleca się też podanie pojedynczego bolusa UFH w czasie PCI <sup>183</sup>	I	B
Zaleca się, aby wybór leczenia przeciwkrzepliwego dostosowany był zarówno do ryzyka niedokrwienia, jak i ryzyka krwawienia oraz do profilu skuteczności i bezpieczeństwa wybranego leku	I	C
Należy rozważyć podanie enoksaparyny ( <i>i.v.</i> ) u pacjentów początkowo leczonych enoksaparyną podskórną <sup>194-196</sup>	IIa	B
Należy rozważyć odstawienie leków przeciwkrzepliwych podawanych pozajelitowo natychmiast po wykonaniu procedury inwazyjnej	IIa	C
Można rozważyć podanie bivalirudyny alternatywnie do UFH <sup>189,197,198</sup>	IIb	A
Nie zaleca się zamiany między UFH a LMWH <sup>196</sup>	III	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: GP – glikoproteina, HBR – duże ryzyko krwawienia, *i.v.* – dożylnie, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, NSTE-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, PCI – przezskórna interwencja wieńcowa, UFH – heparyna niefrakcjonowana

niedokrwienego punktu końcowego, śmiertelność całkowitą (bez osiągnięcia wartości progowej P według procedury Hochberga) i śmiertelność sercowo-naczyniową, jednocześnie zwiększając ryzyko poważnych powikłań krwotocznych, bez istotnego zwiększenia ryzyka krwawień śmiertelnych, wewnątrzczaszkowych lub w krytycznych lokalizacjach. Większą redukcję

ryzyka bezwzględnego stwierdzono u chorych dużego ryzyka, w tym z cukrzycą lub z chorobą z zajęciem wielu łożysk naczyniowych (CAD plus choroba tętnic obwodowych [PAD]). Tak więc terapię rywaroksabanem (2,5 mg 2 × dz.) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym 75–100 mg/d powinno się rozważyć u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zakrzepo-

## Zalecenia dotyczące leczenia po interwencji wieńcowej i leczenia podtrzymującego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów z NSTE-ACS leczonych poprzez implantację stentu do tętnicy wieńcowej zaleca się wprowadzenie DAPT z inhibitorem receptora P2Y <sub>12</sub> (oprócz kwasu acetylosalicylowego) przez 12 mies., o ile nie ma przeciwwskazania takiego jak nadmierne ryzyko krwawienia <sup>170,171,225</sup>	I	A
<b>Przedłużenie leczenia przeciwzakrzepowego</b>		
Dołączenie kolejnego leku przeciwzakrzepowego do kwasu acetylosalicylowego w ramach rozszerzonej długoterminowej prewencji wtórnej należy rozważyć u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych i bez zwiększonego ryzyka poważnego lub zagrażającego życiu krwawienia (opcje – zob. TABELA 9 i 11) <sup>162,212,213,214,223</sup>	IIa	A
Dołączenie kolejnego leku przeciwzakrzepowego do kwasu acetylosalicylowego w ramach rozszerzonej długoterminowej prewencji wtórnej można rozważyć u pacjentów z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych i bez zwiększonego ryzyka poważnego lub zagrażającego życiu krwawienia (opcje – zob. TABELA 9 i 11) <sup>162,212,213,214,223</sup>	IIb	A
U pacjentów z ACS bez przebytego udaru mózgu / przemijającego napadu niedokrwiennego, obciążonych dużym ryzykiem niedokrwiennym i małym ryzykiem krwawienia, którzy przyjmują kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel, można rozważyć podanie małej dawki rywaroksabanu (2,5 mg 2 × dz. przez około rok) po zakończeniu leczenia przeciwkrzepliwego podawanego pozajelitowo <sup>224</sup>	IIb	B
<b>Skrócenie leczenia przeciwzakrzepowego</b>		
Po implantacji stentu w przypadku dużego ryzyka krwawienia (np. ≥25 pkt w skali PRECISE-DAPT lub spełnione kryteria ARC-HBR) należy rozważyć zaprzestanie leczenia inhibitorem receptora P2Y <sub>12</sub> po 3 mies. <sup>154,226</sup>	IIa	B
Po implantacji stentu u pacjentów poddanych DAPT należy rozważyć odstawienie kwasu acetylosalicylowego po 3–6 mies., w zależności od równowagi między ryzykiem niedokrwienia a ryzykiem krwawienia <sup>208,209,227</sup>	IIa	A
Deeskalację leczenia inhibitorem receptora P2Y <sub>12</sub> (np. z zamiarą prasugrelu lub tikagreloru na kłopidogrel) można rozważyć w ramach alternatywnej strategii DAPT, w szczególności u pacjentów uznanych za nieodpowiednich kandydatów do przyjmowania leków silnie hamujących płytki. Deeskalację można przeprowadzić jedynie na podstawie oceny klinicznej lub kierując się oceną czynności płytek bądź genotypowaniem CYP2C19, w zależności od profilu ryzyka pacjenta i dostępności odpowiednich metod <sup>218,220,221</sup>	IIb	A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: ACS – ostre zespoły wieńcowe, ARC-HBR – Academic Research Consortium – High Bleeding Risk, DAPT – podwójna terapia przeciwplatetkowa, NSTE-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, PRECISE-DAPT – Predicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual Anti Platelet Therapy

## Zalecenia dotyczące podawania leków przeciwniedokrwiennych w ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Azotany podawane podjęzykowo lub <i>i.v.</i> oraz wczesne rozpoczęcie leczenia β-adrenolitykiem zaleca się u pacjentów z utrzymującymi się objawami niedokrwienia i bez przeciwwskazań do stosowania tych leków	I	C
Zaleca się kontynuowanie przewlekłej terapii β-adrenolitykiem, o ile u pacjenta nie występuje jawna niewydolność serca	I	C
Azotany podawane <i>i.v.</i> zaleca się u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub przedmiotowymi objawami niewydolności serca	I	C
U pacjentów z podejrzeniem/potwierdzeniem dławicy naczynioskurczowej należy rozważyć podanie blokerów kanału wapniowego i azotanów, a unikać podawania β-adrenolityków <sup>231</sup>	IIa	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: *i.v.* – dożylnie

wym i bez zwiększonego ryzyka poważnego lub zagrażającego życiu krwawienia, a można rozważyć u pacjentów z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem zakrzepowym (kryteria wyboru chorych i definicję ryzyka niedokrwienia oraz krwawienia – zob. RYCINA 7 oraz TABELA 10 i 11).

Rywaroksaban oceniano również w badaniu Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome 2 – Thrombolysis In

Myocardial Infarction 51 (ATLAS ACS 2 TIMI 51) na tle leczenia kłopidogrelem. Badanie wykazało redukcję częstości zdarzeń niedokrwiennych i śmiertelności sercowo-naczyniowej równoległe ze zwiększeniem ryzyka krwawienia.<sup>224</sup> Brakuje natomiast analogicznych danych dotyczących leczenia tikagrelor lub prasugrelem, dlatego trudno byłoby ekstrapolować wyniki powyższego badania na współczesną praktykę stosowania silnych inhibitorów receptora P2Y<sub>12</sub>.

**TABELA 12.** Sugerowane strategie zmniejszania ryzyka krwawienia związanego z przeszkórną interwencją wieńcową

- Należy stosować dawki leku przeciwkrzepliwego dostosowane do masy ciała i czynności nerek pacjenta (w szczególności u kobiet i osób starszych)
- Dostęp przez tętnicę promieniową jest standardowym dostępem naczyniowym
- Inhibitory pompy protonowej należy stosować u pacjentów na DAPT obciążonych większym niż przeciętne ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego (tj. owrzodzenie żołądka lub jelit albo krwawienie w wywiadzie, doustne leczenie przeciwkrzepliwie, przewlekłe stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych/kortykosteroidów) lub spełniających  $\geq 2$  z poniższych kryteriów:
  - a) wiek  $\geq 65$  lat
  - b) dyspepsja
  - c) refluks żołądkowo-przełykowy
  - d) zakażenie *Helicobacter pylori*
  - e) przewlekłe spożywanie alkoholu
- U pacjentów na OAC:
  - a) należy przeprowadzać PCI bez przerywania terapii VKA lub NOAC
  - b) u pacjentów na VKA – nie należy podawać UFH, jeśli INR  $>2,5$
  - c) u pacjentów na NOAC, niezależnie od czasu ostatniego podania NOAC, należy dodać małą dawkę leku przeciwkrzepliwego podawanego pozajelitowo (np. enoksaparynę 0,5 mg/kg lub UFH 60 IU/kg)
- Zaleca się podawanie kwasu acetylosalicylowego, jednak należy unikać wstępnego leczenia inhibitorami receptora P2Y<sub>12</sub>
- Inhibitory GP IIb/IIIa należy podawać jedynie jako leczenie ratunkowe lub w razie powikłań okołozabiegowych

Skróty: DAPT – podwójna terapia przeciwplatek, GP – glikoproteina, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, *i.v.* – dożylnie, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwym niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustne leczenie/leki przeciwkrzepliwie, PCI – przeszkórna interwencja wieńcowa, UFH – heparyna niefrakcjonowana, VKA – antagonisty witaminy K

## 5.2. Leczenie farmakologiczne niedokrwienia

(SUPPLEMENT)

### 5.2.1. Wspomagające leczenie farmakologiczne

(SUPPLEMENT)

### 5.2.2. Azotany i $\beta$ -adrenolityki (SUPPLEMENT)

## 5.3. Prowadzenie doustnej terapii przeciwplatekowej u pacjentów wymagających długoterminowego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego

### 5.3.1. Pacjenci z migotaniem przedsionków bez mechanicznych protez zastawkowych lub umiarkowanej i ciężkiej stenozы mitralnej, poddani przeszkórnej interwencji wieńcowej lub leczeni zachowawczo (SUPPLEMENT)

U 6–8% pacjentów poddanych PCI istnieją wskazania do długoterminowej OAC, którą powinno się kontynuować również podczas procedury, gdyż przerwanie leczenia i terapia pomostowa lekami przeciwkrzepliwymi podawanymi pozajelitowo mogą prowadzić do zwiększenia częstości epizodów zakrzepowo-zatorowych oraz krwawień.<sup>232-234</sup> Nie wiadomo, czy u chorych poddanych PCI i stosujących NOAC bezpiecznym rozwiązaniem jest stosowanie w ramach terapii pomostowej leków przeciwkrzepliwych podawanych pozajelitowo, czy raczej kontynuowanie leczenia NOAC bez dodatkowego leczenia przeciwkrzepliwego podawanego pozajelitowo, to ostatnie nie jest natomiast potrzebne, jeśli międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) wynosi  $>2,5$  u chorych leczonych antagonistami witaminy K (VKA).<sup>235-237</sup> Strategie minimalizowania powikłań związanych z PCI u pacjentów przyjmujących OAC zawarto w TABELI 12.

Zasady postępowania u chorych z NSTEMI-ACS poddanych PCI i wymagających długoterminowej

OAC oparto na danych uzyskanych z analiz podgrup z RCT (zob. TABELA 13 i ROZDZIAŁ 5.3.1 SUPLEMENTU).<sup>238-242</sup>

Ogólnie u pacjentów z AF bez mechanicznych protez zastawkowych lub umiarkowanej bądź ciężkiej stenozы mitralnej dowody przemawiają za stosowaniem raczej NOAC niż VKA ze względu na bezpieczeństwo terapii NOAC (tj. mniejsze ryzyko krwawienia). DAT złożoną z NOAC w dawce rekomendowanej w prewencji udaru mózgu i pojedynczej terapii przeciwplatekowej (SAPT; preferencyjnie – klopidogrelu, wybranego w  $>90\%$  przypadków w dostępnych badaniach) zaleca się jako standardową strategię leczenia do 12 mies., po krótkim okresie (do 1 tyg.) potrójnej terapii przeciwkrzepliwowej (TAT) – z NOAC i DAPT (RYCINA 8). Chociaż żadnego z dostępnych RCT nie planowano pod kątem identyfikacji subtelnych różnic w zdarzeniach niedokrwiniennych, liczbowo większe ryzyko zakrzepicy w stencie lub MI obserwowane w niektórych badaniach może równoważyć większe ryzyko krwawienia, co skutkuje neutralnym wynikiem pod względem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) lub śmiertelności ogólnej.<sup>243,244</sup> Odmienne niż zakłada standardowa strategia, u pacjentów obciążonych HBR DAT należy skrócić do 6 mies. i odstawić po tym czasie terapię przeciwplatekową. Natomiast u chorych z dużym ryzykiem niedokrwiniennych incydentów wieńcowych powinno się przedłużyć TAT do 1 mies., a następnie stosować DAT przez okres do 12 mies. Obecnie istnieją ograniczone dane przemawiające za użyciem OAC z tikagrelorem lub prasugrelem w ramach terapii podwójnej po PCI, alter-

**TABELA 13.** Randomizowane kontrolowane badania dotyczące pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST, wymagających leczenia przeciwkrzepliwego i przeciwplateletowego

RCT	n	Porównanie	Pierwotny punkt końcowy	Drugorzędowe punkty
WOEST <sup>239</sup>	573	DAT (VKA + C) przez 12 mies. vs TAT (VKA + A + C) przez 12 mies.	mniej krwawień według TIMI przy DAT vs TAT po roku (HR 0,36; 95% CI 0,26–0,50)	MI + udar mózgu + rewaskularyzacja naczyń odpowiedzialnego za MI + zakrzepica w stencie: brak różnicy  śmiertelność całkowita niższa przy DAT vs TAT po roku (HR 0,39; 95% CI 0,16–0,93)
ISAR-TRIPLE <sup>250</sup>	614	6 tyg. TAT (VKA + A + C), a następnie DAT (VKA + A) vs 6 mies. TAT (VKA + A + C)	zgon + MI + zakrzepica w stencie + udar mózgu lub poważne krwawienie według TIMI po 9 mies.: brak różnicy	zgon sercowy + MI + zakrzepica w stencie + udar mózgu: brak różnicy; poważne krwawienia według TIMI: brak różnicy
PIONEER AF-PCI <sup>240</sup>	2124	DAT (rywaroksaban, 15 mg/d + C przez 12 mies.) vs zmodyfikowana TAT (rywaroksaban 2,5 mg 2 × dz. + A + C przez 1, 6 lub 12 mies.) vs TAT (VKA + A + C przez 1, 6 lub 12 mies.)	mniej istotnych klinicznie krwawień przy DAT (HR 0,59; 95% CI 0,47–0,76) lub zmodyfikowanej TAT (HR 0,63; 95% CI 0,50–0,80) vs TAT	zgon sercowo-naczyniowy + MI + udar mózgu: brak różnicy; niższa śmiertelność całkowita + mniej ponownych hospitalizacji przy DAT (HR 0,79; CI 0,69–0,94) lub zmodyfikowanej TAT (HR 0,75; CI 0,62–0,90) vs TAT
RE-DUAL PCI <sup>238</sup>	2725	TAT (VKA + A + C) do 3 mies. vs DAT (dabigatran 110 lub 150 mg 2 × dz. + C lub T)	mniej poważnych lub istotnych klinicznie, innych niż poważne krwawień przy DAT 110 mg (HR 0,52; 95% CI 0,42–0,63) lub DAT 150 mg (HR 0,72; 95% CI 0,58–0,88) vs TAT	MI + udar mózgu + zatorowość systemowa, zgon, nieplanowa rewaskularyzacja: brak różnicy
AUGUSTUS <sup>241</sup>	4614	DAT1 (apiksaban 5 mg 2 × dz. + C lub T lub P) vs DAT2 (VKA + C lub T lub P) vs TAT1 (apiksaban 5 mg 2 × dz. + A + C lub T lub P) vs TAT2 (VKA + A + C lub T lub P)	mniej poważnych lub istotnych klinicznie, innych niż poważne krwawień przy DAT1 (HR 0,69; 95% CI 0,58–0,81) vs inne schematy	mniej zgonów + hospitalizacji przy apiksabanie (HR 0,83; 95% CI 0,74–0,93)  brak różnicy przy kwasie acetylosalicylowym
ENTRUST-AF PCI <sup>251</sup>	1506	DAT (edoksaban 60 mg + C lub T lub P) vs TAT (VKA + A + C lub T lub P)	poważne lub istotne klinicznie, inne niż poważne krwawienia – nie mniejsza skuteczność między DAT a TAT (HR 0,83; 95% CI 0,65–1,05; P = 0,0010 dla nie mniejszej skuteczności)	zgon sercowo-naczyniowy + udar mózgu + zatorowość systemowa + MI + zakrzepica w stencie – brak różnicy między DAT a TAT

Skróty: A – kwas acetylosalicylowy, AF – migotanie przedsionków, AUGUSTUS – Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation, C – klopidogrel, CI – przedział ufności, DAT – podwójna terapia przeciwzakrzepowa, ENTRUST-AF PCI – Edoxaban Treatment versus VKA in patients with AF undergoing PCI, HR – hazard względny, ISAR-TRIPLE – Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation, MI – zawał mięśnia sercowego, OAC – doustne leczenie/leki przeciwkrzepliwie, P – prasugrel, PIONEER AF-PCI – Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention, RCT – randomizowane kontrolowane badanie, RE-DUAL PCI – Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention, T – tikagrelor, TAT – potrójna terapia przeciwzakrzepowa, TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction, VKA – antagonista witaminy K, WOEST – What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting

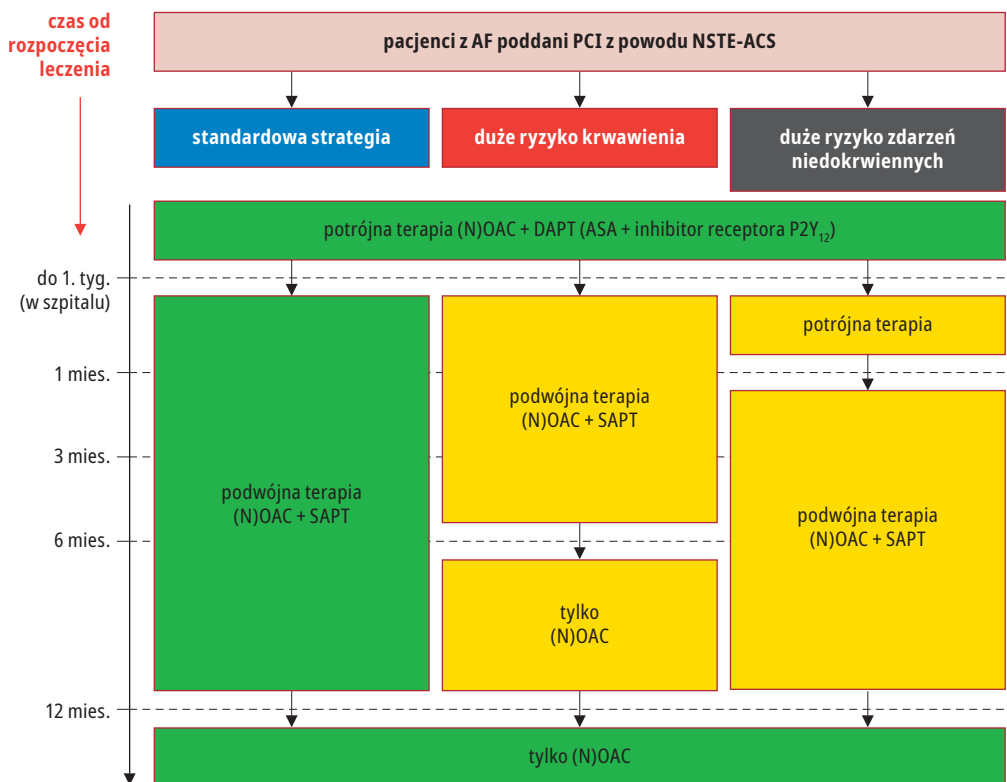
natywnie do TAT.<sup>241,245</sup> Po stentowaniu tętnic wieńcowych można rozważyć DAPT złożoną z kwasu acetylosalicylowego i tikagreloru lub prasugrelu, bez OAC, jako alternatywę dla TAT u pacjentów z NSTEMI-ACS obciążonych dużym ryzykiem niedokrwienia i współistniejącym AF z jednym (innym niż płeć) czynnikiem ryzyka udaru mózgu, w okresie pierwszych 4 tyg. W ramach oceny potrzeby kontynuowania terapii lekiem przeciwplateletowym po upływie 12 mies. w badaniu AFIRE zrandomizowano 2236 pacjentów z AF leczonych PCI lub CABG przez ponad rok wcześniej lub z udokumentowaną CAD do otrzymywania rywaroksabanu w monoterapii bądź terapii złożonej z rywaroksabanu i jednego leku przeciwplateletowego.<sup>246</sup> Monoterapia rywaroksabanem (15 mg 1 × dz. lub 10 mg 1 × dz. przy klirensie kreatyniny (CrCl) 15–49 ml/min) okazała się nie gorsza niż terapia złożona w aspekcie pierwotnego

punktu końcowego dotyczącego skuteczności, który obejmował udar, zatorowość systemową, MI, niestabilną dławicę piersiową wymagającą rewaskularyzacji lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,72; 95% CI 0,55–0,95).

Ponadto stwierdzono wyższość monoterapii rywaroksabanem dotyczącą pierwotnego punktu końcowego w odniesieniu do bezpieczeństwa, czyli ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia (HR 0,59; 95% CI 0,39–0,89).

U pacjentów z NSTEMI-ACS leczonych zachowawczo dostępne dane wskazują na przewagę DAT nad TAT, ze stosowaniem pojedynczego leku przeciwplateletowego (najczęściej klopidogrelu) przez ≥6 mies.<sup>247</sup> W opublikowanym rejestrze ryzyko krwawienia było zwiększone przy TAT w porównaniu z terapią VKA i pojedynczym lekiem przeciwplateletowym po 90 dniach, ale nie po roku; nie stwierdzono różnic pod względem wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych.<sup>248</sup>





**RYCINA 8.** Algorytm leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST i z migotaniem przedsionków, poddanych przeszłornej interwencji wieńcowej lub leczonych zachowawczo. Kolory: zielony (klasa I) i żółty (klasa IIa) oznaczają klasy zaleceń. OAC: preferencja dla NOAC względem VKA jako standardowej strategii i we wszystkich innych scenariuszach przy braku przeciwwskazań. W ramach schematów TAT, a także DAT, zaleca się następujące dawki NOAC: 1) apiksaban 5 mg 2 × dz.<sup>241</sup> 2) dabigatran 110 mg lub 150 mg 2 × dz.<sup>238</sup> 3) edoksaban 60 mg/d 4) rywaroksaban 15 mg lub 20 mg/d.<sup>240</sup>

Redukcję dawki NOAC zaleca się u pacjentów z niewydolnością nerek, a można rozważyć u chorych z ARC-HBR (zob. [TABELA 7](#)).<sup>158</sup> SAPT: preferencja dla inhibitora receptora P2Y<sub>12</sub> względem ASA. Tikagrelor można rozważyć u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych i małym ryzykiem krwawienia. Leczenie >1 mies. złożone z OAC + DAPT (TAT) można rozważyć – do 6 mies. u wybranych chorych z dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych (IIa C). Leczenie >12 mies. złożone z OAC + SAPT można rozważyć u wybranych pacjentów z dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych. ARC-HBR – zob. [TABELA 7](#) i dodatkowo liczba punktów w skali PRECISE-DAPT ≥25. Duże ryzyko zakrzepowe lub ryzyko zdarzeń niedokrwiennych zdefiniowano w [TABELI 11](#). *Przewodnik audio dotyczący powyższej ryciny dostępny online*

Skróty: AF – migotanie przedsionków, ARC-HBR – Academic Research Consortium-High Bleeding Riaks, ASA – kwas acetylosalicylowy, DAPT – podwójna terapia przeciwkrzepliwą, DAT – podwójna terapia przeciwzakrzepową, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwą niebędący antagonistą witaminy K, NSTEMI-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, OAC – doustne leczenie/leki przeciwkrzepliwą, PCI – przeszłorna interwencja wieńcowa, PRECISE-DAPT – PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual Anti Platelet Therapy, SAPT – pojedyncza terapia przeciwkrzepliwą, TAT – potrójna terapia przeciwzakrzepową, VKA – antagonistą witaminy K

Dodatkowo terapia warfaryną z klopidoogrem skutkowała nieistotną redukcją częstości poważnych krwawień w porównaniu z TAT, a także nieistotną redukcją częstości MI lub zgonu sercowo-naczyniowego.<sup>249</sup> W randomizowanym badaniu Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation (AUGUSTUS)<sup>241</sup> u ~23% włączonych pacjentów rozpoznano ACS leczony zachowawczo. U tych chorych stosowanie apiksabanu spowodowało istotną redukcję częstości zdarzeń krwotocznych w porównaniu z VKA (HR 0,44;

95% CI 0,28–0,68) i zgonu lub hospitalizacji (HR 0,71; 95% CI 0,54–0,92), nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pod względem zgonu lub zdarzeń niedokrwiennych (HR 0,71; 95% CI 0,46–1,09). Stosowanie kwasu acetylosalicylowego w porównaniu z placebo wiązało się z silnym trendem w kierunku większej częstości incydentów krwawienia (HR 1,49; 95% CI 0,98–2,26), jednak przy braku istotnych różnic dotyczących zgonu czy hospitalizacji (HR 1,16; 95% CI 0,90–1,51) lub zdarzeń niedokrwiennych (HR 1,01; 95% CI 0,66–1,55).

**Zalecenia dotyczące kojarzenia leków przeciwplatek i przeciwkrzepliwych u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, wymagających przewlekłego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego**

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Prewencję udaru mózgu zaleca się u pacjentów z AF i $\geq 1$ innym niż płeć czynnikiem ryzyka udaru w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ( $\geq 1$ pkt u mężczyzn lub $\geq 2$ pkt u kobiet). U pacjentów z $\geq 2$ czynnikami ryzyka innymi niż płeć zaleca się OAC <sup>255-259</sup>	I	A
U pacjentów z 1 czynnikiem ryzyka udaru mózgu innym niż płeć należy rozważyć OAC, leczenie można indywidualizować w oparciu o korzyść kliniczną netto z uwzględnieniem wartości i preferencji chorego <sup>260-263</sup>	IIa	B
Wczesną ICA należy rozważyć u pacjentów obciążonych HBR, niezależnie od ekspozycji na OAC, w celu przyspieszenia kwalifikacji do sposobu leczenia (zachowawczego vs PCI vs CABG) i ustalenia optymalnego schematu leczenia przeciwzakrzepowego	IIa	C
<b>Pacjenci poddani stentowaniu tętnic wieńcowych</b>		
<b>Leczenie przeciwkrzepliwie</b>		
Podczas PCI zaleca się dodatkowe leczenie przeciwkrzepliwie podawane pozajelitowo, niezależnie od czasu podania ostatniej dawki każdego NOAC i jeśli INR wynosi $< 2,5$ u pacjentów leczonych VKA	I	C
U pacjentów ze wskazaniami do OAC za pomocą VKA w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym i/lub kłopidogrelem należy starannie regulować dawkowanie VKA z docelowym INR 2,0–2,5 i czasem utrzymywania INR w zakresie terapeutycznym $> 70\%$ <sup>236,238-241</sup>	IIa	B
Należy rozważyć nieprzerwane leczenie przeciwkrzepliwie za pomocą VKA lub NOAC w okresie okołozabiegowym	IIa	C
<b>Leczenie przeciwplatekowe</b>		
U pacjentów z AF i $\geq 1$ pkt w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc u mężczyzn i $\geq 2$ pkt u kobiet, po krótkim okresie TAT (do 1 tyg. od ostrego zdarzenia) zaleca się DAT jako standardową strategię z użyciem NOAC w dawce rekomendowanej w prewencji udaru mózgu i pojedynczego doustnego leku przeciwplatekowego (preferencyjnie kłopidogrelu) <sup>238-241,244,245</sup>	I	A
Zaleca się okołozabiegową DAPT złożoną z kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu do 1 tyg. <sup>238-241,244,245</sup>	I	A
Zaleca się zakończenie leczenia przeciwplatekowego po 12 mies. u chorych otrzymujących OAC <sup>236-239,246</sup>	I	B
U pacjentów leczonych VKA (np. osób z mechanicznymi protezami zastawkowymi) należy rozważyć stosowanie samego kłopidogrelu w wybranych przypadkach ( $\geq 3$ pkt w skali HAS-BLED lub spełnione kryteria ARC-HBR i małe ryzyko zakrzepicy w stencie) przez okres do 12 mies. <sup>236</sup>	IIa	B
Jeśli stosuje się rywaroksaban, a obawy związane z HBR przeważają nad tymi, które dotyczą zakrzepicy w stencie lub udaru niedokrwiennego mózgu, należy rozważyć podawanie rywaroksabanu w dawce 15 mg 1 × dz. preferencyjnie względem dawki 20 mg 1 × dz., w czasie gdy jednocześnie prowadzona jest SAPT lub DAPT <sup>240,245</sup>	IIa	B
U pacjentów obciążonych HBR ( $\geq 3$ pkt w skali HAS-BLED) należy rozważać stosowanie dabigatranu w dawce 110 mg 2 × dz. preferencyjnie względem dawki 150 mg 2 × dz., w czasie gdy jednocześnie prowadzona jest SAPT lub DAPT, w celu ograniczenia ryzyka krwawienia <sup>238</sup>	IIa	B
U pacjentów leczonych OAC należy rozważyć stosowanie kwasu acetylosalicylowego w połączeniu z kłopidogrelem przez okres dłuższy niż tydzień i do 1 mies. w przypadku dużego ryzyka niedokrwiennego lub innych anatomicznych/proceduralnych cech, które przeważają nad ryzykiem krwawienia (zob. TABELA 11)	IIa	C
DAT (złożoną z OAC i tikagreloru lub prasugrelu) można rozważyć jako alternatywę dla TAT (złożonej z OAC, kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu) u pacjentów z umiarkowanie zwiększonym lub dużym ryzykiem zakrzepicy w stencie, niezależnie od rodzaju użytego stentu	IIb	C
Nie zaleca się stosowania tikagreloru lub prasugrelu jako części TAT	III	C
<b>Pacjenci leczeni zachowawczo</b>		
Należy rozważyć podawanie jednego leku przeciwplatekowego w połączeniu z OAC do roku <sup>241,247</sup>	IIa	C
U pacjentów z AF można rozważyć podawanie apiksabanu w dawce 5 mg 2 × dz. i SAPT (kłopidogrel) przez $\geq 6$ mies. <sup>241,247</sup>	IIb	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: AF – migotanie przedsionków, ARC-HBR – Academic Research Consortium-High Bleeding Risk, CABG – pomost(owanie) aortalno-wieńcowe, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat (2 pkt), cukrzyca, udar mózgu (2 pkt) – choroba naczyniowa, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską), DAPT – podwójna terapia przeciwplatekowa, DAT – podwójna terapia przeciwzakrzepowa, HAS-BLED – nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa czynność nerek i wątroby (każde po 1 pkt), udar mózgu, krwawienia lub skłonności do krwawienia w wywiadzie, niestabilność INR, podeszły wiek ( $> 65$  lat), stosowanie leków i nadużywanie alkoholu (każde po 1 pkt), HBR – duże ryzyko krwawienia (zob. TABELA 7), ICA – inwazyjna koronarografia, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwie niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustne leczenie/leki przeciwkrzepliwie, PCI – przeszczepna interwencja wieńcowa, SAPT – pojedyncza terapia przeciwplatekowa, TAT – potrójna terapia przeciwzakrzepowa, VKA – antagoniści witaminy K

### 5.3.2. Pacjenci wymagający terapii antagonistami witaminy K lub kwalifikowani do pomostowania aortalno-wieńcowego

U chorych z koniecznością zastosowania terapii VKA (np. u pacjentów z mechanicznymi protezami zastawkowymi) zaleca się DAT złożoną z VKA i SAPT (preferencyjnie – klopidogrelu) po krótkotrwałym wewnątrzszpitalnym okresie TAT (z kwasem acetylosalicylowym i klopidogrelem).<sup>239</sup> W porównaniu z TAT (obejmującą VKA plus kwas acetylosalicylowy plus klopidogrel) DAT (VKA plus klopidogrel) wiązała się z tendencją do redukcji częstości poważnego krwawienia według Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI; OR 0,58; 95% CI 0,31–1,08) w metaanalizie sieciowej, nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy pod względem MACE (OR 0,96; 95% CI 0,60–1,46).<sup>243</sup>

CABG u pacjentów przyjmujących pełne leczenie przeciwkrzepliwie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, dlatego w przypadkach niepilnych zaleca się przerwanie terapii VKA przed CABG. W razie pilnej operacji konieczne jest podanie koncentratu 4 inaktywowanych czynników zespołu protrombiny (25 IU/kg) i dostnej witaminy K w celu szybkiego i trwałego przywrócenia hemostazy w okresie operacji.<sup>252</sup> Doświadczenia z pilnymi poważnymi zabiegami chirurgicznymi u chorych leczonych NOAC są ograniczone, niemniej w celu normalizacji hemostazy sugeruje się zastosowanie koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny.<sup>253</sup> Czynniki odwracające działanie NOAC mogą stanowić dodatkową opcję postępowania u takich pacjentów.<sup>254</sup> W przypadku planowanego CABG zaleca się 48-godzinną przerwę w terapii NOAC (dłuższa przerwa może być konieczna u chorych z niewydolnością nerek). U pacjentów z ACS i ustalonym wskazaniem do OAC powinno się przywrócić to leczenie po CABG możliwie najszybciej, po uzyskaniu hemostazy, potencjalnie w skojarzeniu z SAPT, należy natomiast unikać TAT. Informacje dotyczące terapii przeciwzakrzepowej i CABG można znaleźć w dokumencie opracowanym przez Valgimigliego i wsp.<sup>169</sup>

### 5.4. Postępowanie w przypadku ostrych incydentów krwawienia (SUPPLEMENT)

#### 5.4.1. Ogólne działania wspomagające (SUPPLEMENT)

#### 5.4.2. Zdarzenia krwotoczne w trakcie terapii lekami przeciwpyłtkowymi (SUPPLEMENT)

#### 5.4.3. Zdarzenia krwotoczne w trakcie terapii antagonistami witaminy K (SUPPLEMENT)

#### 5.4.4. Zdarzenia krwotoczne w trakcie terapii doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi niebędącymi antagonistami witaminy K (SUPPLEMENT)

#### 5.4.5. Zdarzenia krwotoczne niezwiązane z dostępem naczyniowym (SUPPLEMENT)

#### 5.4.6. Zdarzenia krwotoczne związane z przeskórną interwencją wieńcową (SUPPLEMENT)

#### 5.4.7. Zdarzenia krwotoczne związane z pomostowaniem tętnic wieńcowych (SUPPLEMENT)

#### 5.4.8. Przetoczenia (SUPPLEMENT)

#### 5.4.9. Zalecenia dotyczące postępowania w razie krwawienia i przetaczania krwi u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST, leczonych przeciwkrzepliwie

## 6. Terapie inwazyjne

### 6.1. Inwazyjna koronarografia i rewaskularyzacja

Angiografia tętnic wieńcowych ułatwia rozstrzygnięcie, czy domniemany ból dławicowy w klatce piersiowej wynika z niedokrwienia mięśnia sercowego wskutek obecności zmiany odpowiedzialnej za niestabilność wieńcowa, czy też powyższa sytuacja nie ma miejsca. W pierwszym przypadku zmiana odpowiedzialna za niedokrwienie może podlegać leczeniu poprzez PCI wykonywaną w trakcie tej samej procedury lub przez CABG, zależnie od morfologii tej zmiany i profilu ryzyka pacjenta (zob. ROZDZIAŁ 6.4). W drugim przypadku – wykluczenie obecności zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie otwiera drogę do dalszej diagnostyki, która prowadzi do ostatecznego ustalenia przyczyny bólu w klatce piersiowej i/lub uszkodzenia mięśnia sercowego (zob. ROZDZIAŁ 7). ICA niesie za sobą jednak pewne ryzyko powikłań związanych z procedurą, które powinno się uwzględnić przy podejmowaniu decyzji dotyczących postępowania.

#### 6.1.1. Rutynowa vs selektywna strategia inwazyjna (SUPPLEMENT)

Rutynowa strategia inwazyjna oznacza kwalifikację pacjenta do ICA. W przypadku przyjęcia selektywnej strategii inwazyjnej ICA wykonuje się jedynie po nawrocie objawów, w razie objawnych danych na indukowalne niedokrwienie w badaniu nieinwazyjnym lub po stwierdzeniu istotnej CAD w CCTA. Przeprowadzono wiele RCT porównujących rutynową i selektywną strategię inwazyjną, a ich wyniki zestawiono w kilku metaanalizach.<sup>266-270</sup> Dostępne dowody (TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 2) wskazują, że rutynowa strategia inwazyjna:

- nie wpływa na redukcję ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w całej populacji pacjentów z NSTEMI-ACS;
- zwiększa ryzyko powikłań okołozabiegowych, takich jak okołozabiegowy MI i krwawienie;
- redukuje ryzyko złożonych punktów końcowych związanych z niedokrwieniem, w szczególności u chorych z grupy dużego ryzyka.

Należy jednak zauważyć, że aktualnie dostępne dane opierają się na starych RCT, które prowadzono przed wprowadzeniem kluczowych udoskonaleń w postaci dostępu promieniowego, nowoczesnych stentów uwalniających leki (DES), pełnej czynnościowej rewaskularyzacji w wielonaczyniowej CAD, nowoczesnej DAPT, zintensyfikowanej terapii hipolipemizującej oraz współczesnych metod oznaczania biomarkerów i/lub wartości odcięcia wyko-

**Zalecenia dotyczące postępowania w razie krwawienia i przetaczania krwi u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST leczonych przeciwkrzepliwie**

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów z czynnym krwawieniem zagrażającym życiu związanym z leczeniem dabigatranem należy rozważyć podanie swoistego antidotum dla dabigatranu – idarucyzumabu <sup>264</sup>	Ila	B
U pacjentów z zagrażającymi życiu zdarzeniami krwotocznymi związanymi z terapią VKA należy rozważyć szybkie odwrócenie leczenia przeciwkrzepliwego za pomocą czteroskładnikowego koncentratu czynników zespołu protrombiny bardziej niż świeżo mrożonego osocza lub rekombinowanego czynnika VII. Dodatkowo należy podawać witaminę K w powtarzanych dawkach 10 mg <i>i.v.</i> w wolnym wstrzyknięciu	Ila	C
U pacjentów z czynnym krwawieniem zagrażającym życiu związanym z leczeniem NOAC należy rozważyć podanie koncentratów czynników zespołu protrombiny lub aktywowanych koncentratów czynników zespołu protrombiny, jeśli swoiste antidotum jest niedostępne	Ila	C
U pacjentów z czynnym krwawieniem zagrażającym życiu związanym z leczeniem rywaroksabanem, apiksabanem lub edoksabanem można rozważyć podanie swoistego antidotum – andeksanetu alfa <sup>265</sup>	I Ib	B
U pacjentów z niedokrwistością bez dowodów na czynne krwawienie przetoczenie krwi można rozważyć w przypadku zaburzeń hemodynamicznych, hematokrytu <25% lub poziomu hemoglobiny <8 g/dl	I Ib	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: *i.v.* – dożylnie, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwym niebędący antagonistą witaminy K, VKA – antagoniści witaminy K

rzystywanych do rozpoznania spontanicznego/okołożabiegowego MI.

Podsumowując, wyniki RCT i ich metaanalizy wskazują na rolę stratyfikacji ryzyka w procesie decyzyjnym, a także na zasadność rutynowej strategii inwazyjnej u pacjentów dużego ryzyka.

### 6.1.2. Ramy czasowe dla strategii inwazyjnej

#### 6.1.2.1. Natychmiastowa strategia inwazyjna (<2 h)

Pacjentów z NSTEMI-ACS należących do grupy bardzo dużego ryzyka (tj. spełniających  $\geq 1$  kryterium ryzyka wymienione na RYCINIE 9) zazwyczaj wykluczano z udziału w RCT. Ze względu na niekorzystne krótko- i długoterminowe rokowanie przy zaniechaniu leczenia zaleca się natychmiastową strategię inwazyjną (tj. <2 h od przyjęcia do szpitala, analogicznie do postępowania w STEMI) z intencją rewaskularyzacji, niezależnie od zmian w EKG lub wyników oznaczenia biomarkerów. Ośrodki bez całonocowej dostępności PCI muszą zapewnić natychmiastowy transfer chorego.

#### 6.1.2.2. Wczesna strategia inwazyjna (<24 h)

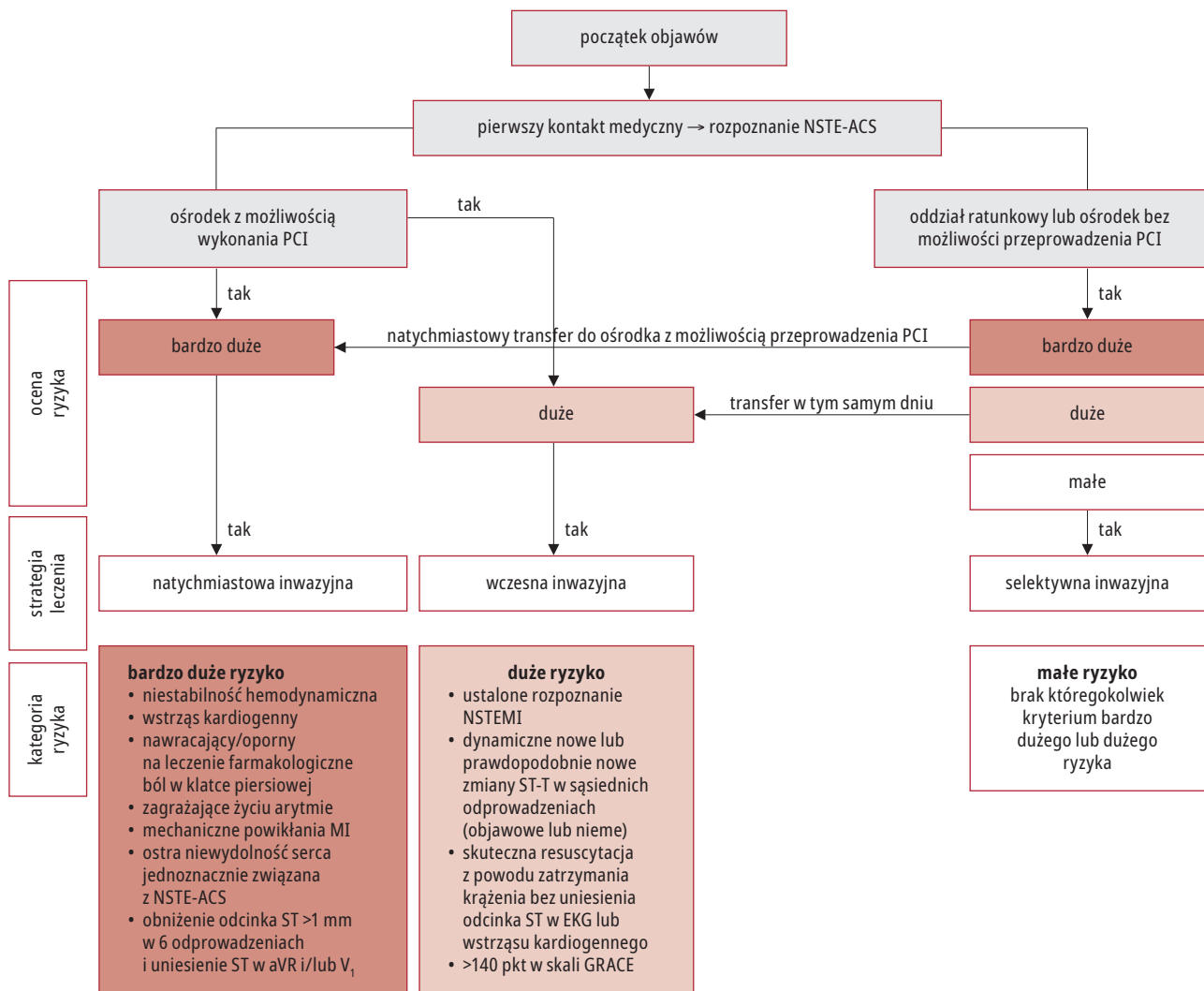
Wczesną strategię inwazyjną definiuje się jako koronarografię wykonaną w ciągu 24 h od przyjęcia do szpitala. Zaleca się ją u pacjentów dużego ryzyka według kryteriów zawartych na RYCINIE 9. W licznych RCT podejmowano próby ustalenia optymalnego czasu do wykonania ICA i rewaskularyzacji w NSTEMI-ACS (RYCINA 10, TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 3). Głównym ograniczeniem w interpretacji tych RCT jest sposób obliczania opóźnienia do wykonania ICA, który uwzględniał czas randomizacji zamiast czasu wystąpienia bólu lub przyjęcia do szpitala.

Podczas gdy ICA praktycznie zawsze wykonywano w ciągu 24 h od randomizacji w grupach wczesnej strategii inwazyjnej, czas od randomi-

zacji do wykonania ICA był bardziej zróżnicowany w grupach strategii odroczonej (RYCINA 10). Dwa największe RCT z udziałem ponad 1000 pacjentów w każdej leczonej grupie to Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes (TIMACS) i bardziej współczesne badanie VERDICT.<sup>271,272</sup> Z tych RCT wynika kilka istotnych przesłań:

1. Wśród niewyselekcjonowanych pacjentów z NSTEMI-ACS wczesna strategia inwazyjna nie ma przewagi nad strategią odroczoną pod względem złożonych klinicznych punktów końcowych (TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 3).<sup>271,272</sup>
2. Korzyść z wczesnej strategii inwazyjnej silnie wiąże się z profilem ryzyka pacjenta. W zdefiniowanej wcześniej analizie podgrup pacjentów z punktacją w skali GRACE >140 korzystali z wczesnej strategii inwazyjnej, podczas gdy ci z punktacją w skali GRACE  $\leq 140$  już nie (badanie TIMACS: HR 0,65; 95% CI 0,48–0,89 vs HR 1,12; 95% CI 0,81–1,56; P interakcji = 0,01;<sup>271</sup> badanie VERDICT: HR 0,81; 95% CI 0,67–1,00 vs HR 1,21; 95% CI 0,92–1,60; P interakcji = 0,02).<sup>272</sup> W odniesieniu do skali ryzyka GRACE należy koniecznie podkreślić, że w obu RCT ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego obliczono według oryginalnej skali GRACE (zob. RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 3).<sup>139</sup> Ze względu na różny ciężar poszczególnych zmiennych punktacja uzyskana z innych skal GRACE (bardziej szczegółowe dane – zob. TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 1) może w znacznym stopniu różnić się u tego samego pacjenta i potencjalnie skutkować podejmowaniem odmiennych decyzji terapeutycznych. Co więcej, w obu badaniach obliczanie punktacji w skali GRACE opierało się na zwiększonych wartościach CK-MB lub konwencjonalnej tropoiny. Wartość >140 punktów w skali GRACE





**RYCINA 9.** Wybór strategii leczenia ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST i czasu jej realizacji zgodnie z wyjściową stratyfikacją ryzyka. Przewodnik audio dotyczący powyższej ryciny dostępny online

Skróty: EMS – oddziały ratunkowe, GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events, MI – zawał mięśnia sercowego, NSTEMI-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, NSTEMI – zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, PCI – przeszłokrotna interwencja wieńcowa

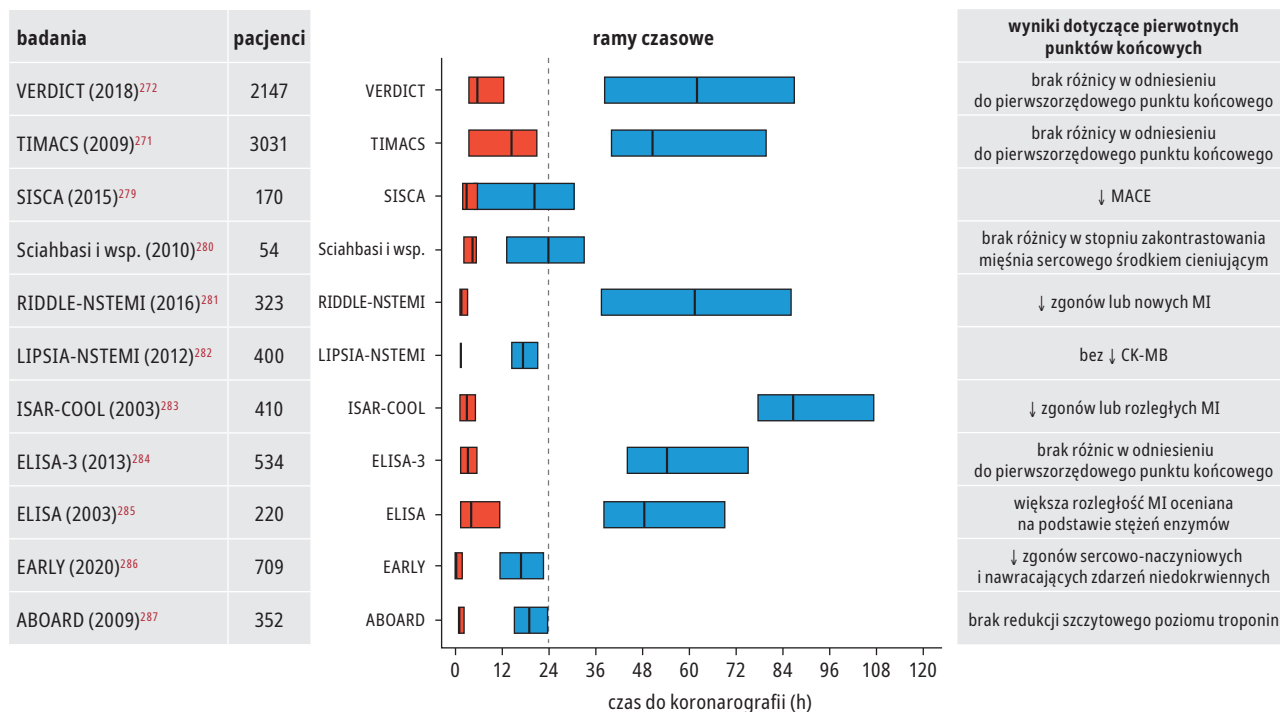
jako wskazująca na czas wykonania ICA i re-waskularyzacji nie została określona ponownie w erze hs-cTn.

3. Korzyści wynikającej z wczesnej strategii inwazyjnej nie modyfikują zmiany odcinka ST ani załamka T, mimo że obniżenie odcinka ST konsekwentnie traktuje się jako predyktor niepomyślnego zdarzenia (RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 2).

U pacjentów z przemijającym uniesieniem odcinka ST, u których ustąpiły objawy, natychmiastowa strategia inwazyjna nie ograniczała rozmiaru strefy zawału ocenianej w CMR w porównaniu z wczesną strategią inwazyjną.<sup>273</sup>

W kilku metaanalizach zgromadzono dane z licznych RCT oceniających różne przedziały czasowe do wykonania ICA (TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 4). W żadnej z nich nie zaobserwowano korzyści z wczesnej strategii inwazyjnej w odniesieniu do punktów końcowych obejmujących zgon, MI niezakończony zgonem lub udar wśród niewyselekcjonowanych pacjentów z NSTEMI-ACS.<sup>274-278</sup>

Niemniej we wspólnej metaanalizie porównującej wczesną/natychmiastową strategię inwazyjną z odroczoną strategią inwazyjną przy użyciu zmodyfikowanego podejścia wykorzystującego dane poszczególnych pacjentów zaobserwowano poprawę przeżywalności u chorych dużego ryzyka, mimo że testy interakcji były nierozstrzygujące.<sup>277</sup> Jedyne w badaniu VERDICT oceniono wpływ czasu wykonania ICA na punkt końcowy w postaci hospitalizacji z powodu niewydolności serca i stwierdzono trend w kierunku mniejszej częstości takich hospitalizacji w przypadku wczesnej strategii inwazyjnej (HR 0,78; 95% CI 0,60–1,01).<sup>272</sup> Metaanalizy spójnie wykazały, że wczesna strategia inwazyjna wiąże się z mniejszym ryzykiem nawrotu/opornego na leczenie niedokrwienia i krótszym pobylem w szpitalu.<sup>274-276,278</sup> Po łącznym uwzględnieniu tych danych wczesną strategią inwazyjną zaleca się u pacjentów spełniających  $\geq 1$  kryterium dużego ryzyka (RYCINA 9).



**RYCINA 10.** Czas do wykonania koronarografii w grupach wczesnej/natychmiastowej i odroczonej interwencji w uwzględnionych badaniach.<sup>271,272,279-287</sup> Paski wyznaczają przedziały międzykwartylowe i średni czas od randomizacji do koronarografii we wczesnej grupie inwazyjnej (pola czerwone) i w grupie z odroczonej interwencją (pola niebieskie). Obok przedstawiono główny wynik w odniesieniu do pierwotnego punktu końcowego we wczesnej vs odroczonej strategii inwazyjnej. Zaadaptowane i uaktualnione na podstawie publikacji Jobsa i wsp.<sup>277</sup> Na podstawie metaanalizy obejmującej dane indywidualnych pacjentów chorzy z podwyższonym poziomem biomarkerów, uzyskujący >140 pkt w skali GRACE, w wieku >75 lat i z cukrzycą odnoszą korzyść z wczesnego podejścia inwazyjnego w postaci redukcji śmiertelności<sup>277</sup>

Skróty: ABOARD – Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention, CK-MB – izoforma MB kinazy kreatynowej, EARLY – Early or Delayed Revascularization for Intermediate- and High-Risk Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes?, ELISA – Early or Late Intervention in unStable Angina, GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events, ISAR-COOL – Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen – Cooling off strategy, LIPSIA-NSTEMI – Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI, MACE – poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe, MI – zawał mięśnia sercowego, PCI – przeszłokrotna interwencja wieńcowa, RIDDLE-NSTEMI – Randomized Study of Immediate Versus Delayed Invasive Intervention in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, SISCA – Comparison of Two Treatment Strategies in Patients With an Acute Coronary Syndrome Without ST Elevation, TIMACS – Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes, VERDICT – Very Early vs Deferred Invasive evaluation using Computerized Tomography

### 6.1.2.3. Selektywna strategia inwazyjna

Pacjentów bez nawrotu objawów i niespełniających żadnego spośród kryteriów bardzo dużego lub dużego ryzyka, które umieszczono w tabeli zaleceń dotyczących przedziałów czasowych dla strategii inwazyjnej, można uznać za obciążonych małym ryzykiem ostrych zdarzeń niedokrwiennych w perspektywie krótkoterminowej (RYCINA 9). U takich chorych należy postępować według wytycznych ESC z 2019 r. dotyczących rozpoznawania i leczenia CCS.<sup>231</sup> W powyższych okolicznościach można preferować echokardiografię lub CMR obciążeniowe w stosunku do nieinwazyjnych badań anatomicznych.<sup>109</sup> Poprzez rutynowe korzystanie z oznaczeń hs-cTn i ustalonych algorytmów diagnostycznych dla NSTEMI-ACS można zidentyfikować utrzymujące się uszkodzenie mięśnia sercowego – nawet na niewielkim poziomie. Dlatego też pacjentów uprzednio uznawanych za obciążonym umiarkowanym ryzykiem (np. tych z rewaskularyzacją lub z cukrzycą w wywiadzie), u których wykluczono NSTEMI-ACS według algoryt-

mu diagnostycznego z użyciem hs-cTn, powinno się uznać za chorych małego ryzyka i zastosować u nich selektywną strategię inwazyjną.<sup>1</sup>

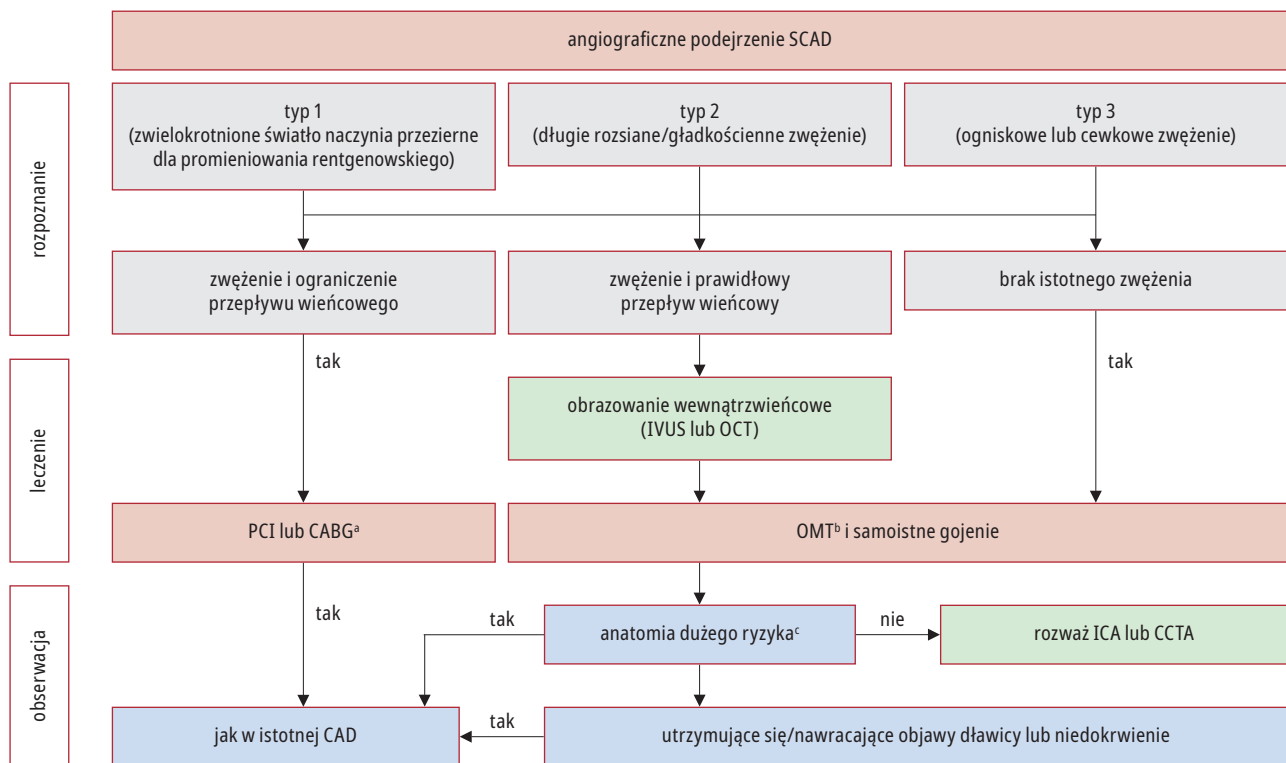
### 6.1.3. Postaci choroby tętnic wieńcowych w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (SUPLEMENT)

#### 6.1.4. Jak zidentyfikować zmianę odpowiedzialną za niedokrwienie? (SUPLEMENT)

#### 6.1.5. Samoistne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej

SCAD definiuje się jako odwarstwienie błon wchodzących w skład ściany tętnicy wieńcowej, niewynikające z miażdżycy, urazu ani czynników jatrogennych, wtórne do krwawienia z naczyń naczyń (*vasa vasorum*) lub przerwania ciągłości błony wewnętrznej, które prowadzi do powstania światła rzekomego, ucisku tętnicy wieńcowej i niedokrwienia mięśnia sercowego w obszarze zaopatrywanym przez to naczynie.<sup>288,289</sup>

SCAD odpowiada za nawet 4% wszystkich ACS, ale odnotowywana częstość tego zjawiska jest zdecydowanie większa (22–35% ACS) u kobiet w wieku <60 lat, w przypadku MI związa-



**RYCINA 11.** Diagnostyka i leczenie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST związanym z samoistnym rozwarstwieniem tętnicy wieńcowej. Przewodnik audio dotyczący powyższej ryciny dostępny online

- a wybór strategii rewaskularyzacji przy anatomii dużego ryzyka – zgodnie z lokalnym doświadczeniem ośrodka
- b β-adrenolityki zalecane, natomiast korzyść z DAPT jest kwestionowana.
- c pień lewej tętnicy wieńcowej lub proksymalny odcinek gałęzi przedniej zstępującej lub gałąź okalająca albo prawa tętnica wieńcowa, wielonaczyniowe SCAD

Skróty: CABG – pomost(owanie) aortalno-wieńcowe, CAD – choroba wieńcowa, CCTA – angiografia tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej, DAPT – podwójna terapia przeciwplatek, ICA – inwazyjna koronarografia, IVUS – ultrasonografia wewnątrznaczyniowa, OCT – optyczna koherentna tomografia, OMT – optymalne leczenie zachowawcze, PCI – przeszłona interwencja wieńcowa, SCAD – samoistne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej

nego z ciążą, u pacjentów z dysplazją włóknisto-mięśniową, lękiem, depresją i wcześniejszymi zaburzeniami neuropsychicznymi w wywiadzie.<sup>290,291</sup> Obraz kliniczny może być bardzo zróżnicowany, jednak najczęstszą manifestacją jest wzrost poziomu biomarkerów sercowych skojarzony z dyskomfortem w klatce piersiowej.<sup>292</sup> Wyróżnia się 3 angiograficzne typy SCAD, z zakresem zmian od braku zwężenia do całkowitego zamknięcia zajętych tętnic wieńcowych. Typ 1 SCAD (wysycenie środkiem kontrastowym ściany tętnicy ze zwielokrotnieniem światła przeziernym dla promieniowania rentgenowskiego) oraz typ 2 SCAD (długie, rozlane i gładkościenne zwężenie) tętnic wieńcowych bez angiograficznie istotnego zwężenia (ze zwężeniem <50%) opisuje się jako możliwe przyczyny MI bez istotnych zmian tętnic wieńcowych (MINOCA) (zob. ROZDZIAŁ 7), natomiast typ 2 z obecnością poważnego zwężenia tętnicy wieńcowej (>50%) i typ 3 SCAD (ogniskowe lub cewkowe zwężenie imitujące miażdżycę) powinno się rozpatrywać osobno. Ponieważ SCAD można przeoczyć lub można nie być w stanie zidentyfikować go w CCTA, negatywny wynik tego badania nie powinien stanowić podstawy do wykluczenia rozpoznania

SCAD.<sup>293</sup> Obrazowanie wewnątrzwieńcowe (optyczna koherentna tomografia [OCT] i ultrasonografia wewnątrznaczyniowa [IVUS]) mogą stanowić najbardziej odpowiednie metody diagnostyczne w niejednoznacznych sytuacjach, pozwalające stwierdzić obecność krwiaka śródściennego lub podwójnego światła naczynia,<sup>294</sup> a tym samym mające potencjalnie fundamentalne znaczenie dla ustalenia prawidłowego rozpoznania.<sup>294</sup>

Optymalne postępowanie w SCAD pozostaje nadal nierozstrzygnięte, gdyż w żadnych RCT nie dokonano porównania terapii zachowawczej i strategii rewaskularyzacji. Według dostępnych danych, jako strategię postępowania powinno się preferować podejście zachowawcze, z wyjątkiem pacjentów bardzo dużego ryzyka.<sup>295-297</sup> Decyzję dotyczącą leczenia zachowawczego lub wykonania PCI bądź CABG należy koniecznie indywidualizować i opierać na kryteriach klinicznych oraz angiograficznych. Możliwy algorytm leczenia przedstawiono na RYCYNIE 11. Dotychczas nie określono sposobu optymalnego leczenia farmakologicznego u chorych z rozpoznaniem SCAD, ale ponieważ nadciśnienie tętnicze stanowi niezależny czynnik predykcyjny nawro-

tów SCAD,<sup>292,295,298</sup> należy rozważyć agresywną terapię przeciwnadciśnieniową w celu zapewnienia optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego.  $\beta$ -adrenolityki, w odniesieniu do których odnotowano istotny związek z redukcją ryzyka nawrotów zdarzeń, powinny stanowić preferowaną klasę leków przeciwnadciśnieniowych w tej grupie pacjentów.<sup>298</sup> Istnieją kontrowersje dotyczące korzyści z terapii przeciwzakrzepowej,<sup>292,298</sup> niemniej wśród pacjentów poddanych PCI należy stosować algorytmy DAPT zawarte w ROZDZIALE 5. U osób z rozpoznaniem SCAD leczonych zachowawczo i z utrzymującymi się lub nawracającymi objawami, nawet przy braku kolejnego MI lub niedokrwienia należy rozważyć wykonanie CCTA w ramach dalszej kontroli.

### 6.1.6. Częstkowa rezerwa przepływu, chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu i inne wskaźniki oparte na pomiarach w warunkach spoczynkowych (SUPPLEMENT)

#### 6.1.6.1. Częstkowa rezerwa przepływu

Częstkowa rezerwa przepływu (FFR) jest obecnie standardem czynnościowej oceny istotności zwężenia u pacjentów ze zwężeniem pośredniego stopnia (40–90%) przy braku dowodów na niedokrwienie w badaniach nieinwazyjnych lub u chorych z wielonaczyniową chorobą wieńcową. Ze względu na zwiększony opór w mikrokrążeniu<sup>299</sup> możliwe jest niedoszacowanie znaczenia hemodynamicznego zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie.<sup>300</sup> Niemniej technika ta wydaje się wiarygodną metodą oceny zmian innych niż odpowiedzialne za NSTEMI-ACS, na co wskazuje jej porównanie z odroczonej powtórny pomiar FFR, badaniem perfuzji w CMR lub SPECT.<sup>301-304</sup> U pacjentów z ACS odroczonej rewaskularyzacja w oparciu o wynik FFR lub chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu (iFR) wiąże się z gorszymi wynikami klinicznymi w porównaniu z chorymi ze stabilną CAD.<sup>305-308</sup> Utrzymująca się niestabilność nieistotnych hemodynamicznie zwężeń lub obecność >1 niestabilnej zmiany może wpływać na zwiększenie ryzyka.

Większość danych odnoszących się do wartości FFR w NSTEMI-ACS pochodzi z analizy małych podgrup z rejestrów i badań randomizowanych (TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 5). W niewielkim randomizowanym badaniu Fractional flow reserve versus angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-elevation myocardial infarction (FAMOUS-NSTEMI)<sup>309</sup> istotnie więcej pacjentów z NSTEMI było leczonych zachowawczo w strategii opartej o FFR w porównaniu ze strategią opartą na angiografii (22,7 vs 13,2%,  $P = 0,022$ ). Taka strategia rewaskularyzacji czynnościowej wydaje się bezpieczna i pozbawiona wpływu na zdarzenia kliniczne w NSTEMI-ACS. Niemniej jednak nadal brakuje ukierunkowanych randomizowanych badań z odpowiednią mocą statystyczną.

#### 6.1.6.2. Chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu i inne wskaźniki oparte na pomiarach w warunkach spoczynkowych

W ostatnim czasie powróciło zainteresowanie wskaźnikami uzyskiwanymi z pomiarów samych gradientów spoczynkowych (stosunek ciśnienia w dystalnym odcinku tętnicy wieńcowej do ciśnienia w aorcie [Pd/Pa], iFR, rezerwa przepływu wieńcowego [CFR], wskaźnik różnicy ciśnienia dla skurczu i rozkurczu w spoczynku [RFR] lub wskaźnik oporu mikrokrążenia [IMR]). W 2 obszernych randomizowanych badaniach wykazano w dużym stopniu porównywalne wyniki strategii rewaskularyzacji wykonywanej na podstawie pomiarów FFR i iFR u pacjentów ze zwężeniem pośredniego stopnia.<sup>310,311</sup> W tych badaniach odsetek pacjentów z ACS wynosił 15–17, oceniano zmiany inne niż odpowiedzialne za ACS, a okres obserwacji był ograniczony do roku. Nie ma randomizowanych danych dotyczących wyników klinicznych związanych ze wskaźnikami spoczynkowymi innymi niż iFR.

#### 6.1.7. Obrazowanie wewnątrzwieńcowe

Obie metody obrazowania wewnątrzwieńcowego – IVUS i OCT – umożliwiają ocenę tomograficzną w czasie rzeczywistym średnicy naczynia, powierzchni jego światła, składu i objętości blaszki miażdżycowej, a także pokrycia zmiany przez stent i jego rozprężenia.<sup>312</sup>

Dane z randomizowanego badania The Intravascular Ultrasound Guided Drug Eluting Stents Implantation in „All-Comers” Coronary Lesions (ULTIMATE) wskazują na redukcję częstości zaburzeń drożności w naczyniu poddanym interwencji 12 mies. od PCI w przypadku wykonywania PCI pod kontrolą IVUS w porównaniu ze strategią PCI na podstawie obrazu angiograficznego: odpowiednio 2,9 vs 5,4% (HR 0,53; 95% CI 0,31–0,90;  $P = 0,019$ ).<sup>313</sup> Częstość umotywowanej klinicznie ponownej rewaskularyzacji tej samej zmiany bądź pewnej zakrzepicy w stencie była mniejsza przy strategii z użyciem IVUS [1,2 vs 2,6%, ryzyko względne (RR) 0,46; 95% CI 0,21–1,03;  $P = 0,05$ ]. Jednak tylko u 12% włączonych pacjentów rozpoznano STEMI lub NSTEMI-ACS, co ogranicza wiarygodność wyników w odniesieniu do sytuacji związanych z NSTEMI-ACS.<sup>313</sup>

PCI pod kontrolą OCT jest bezpieczna i prowadzi do uzyskania podobnej minimalnej powierzchni przekroju poprzecznego zastentowanego światła naczynia do osiąganego przy PCI wykonywanej pod kontrolą IVUS.<sup>314</sup> Dodatkowo udokumentowano wyższe wartości FFR po PCI przy przeprowadzaniu zabiegu pod kontrolą OCT w porównaniu z kontrolą angiograficzną u pacjentów z NSTEMI-ACS.<sup>315</sup> Brakuje badań z odpowiednią mocą statystyczną dla klinicznych punktów końcowych. U pacjentów z MINOCA (zob. ROZDZIAŁ 7) OCT stanowi narzędzie diagnostyczne do oceny SCAD, nadżerek i pęknięć blaszki miażdżycowej.<sup>312</sup>



## 6.2. Leczenie zachowawcze

Uznane korzyści z rewaskularyzacji wieńcowej u pacjentów z NSTE-ACS doprowadziły do istotnej redukcji częstości stosowania jedynie leczenia zachowawczego, z 60% przed dwiema dekadami do 10–30% we współczesnej epoce PCI.<sup>170,225,316-319</sup>

Leczenie zachowawcze obejmuje zarówno pacjentów niepoddanych koronarografii, jak i chorych z zaawansowaną CAD bez możliwości rewaskularyzacji, oraz pacjentów z CAD bez istotnych zwężeń (zob. MINOCA, ROZDZIAŁ 7).

### 6.2.1. Pacjenci niebędący kandydatami do inwazyjnej koronarografii

Tę populację reprezentuje niewielka podgrupa pacjentów, w odniesieniu do której dane wskazujące na hipotetyczną korzyść ze strategii inwazyjnej są ograniczone. Zależnie od kraju i swoistych różnic między regionami to zaawansowany wiek, płeć żeńska, przewlekła choroba nerek (CKD), cukrzyca, rozpoznana niewydolność serca / przebyta rewaskularyzacja, choroba nowotworowa oraz zespół kruchości stanowią główne wymieniane przyczyny odstępowania od diagnostycznej ICA.<sup>170,225,316,318,319</sup> Czynniki te w dużej mierze pokrywają się z predyktorami zdarzeń krwotocznych oraz niekorzystnych zdarzeń niedokrwiennych<sup>320</sup> i tłumaczą niepomysłne rokowanie w tej populacji, ze śmiertelnością wewnątrzszpitalną 6–9%, wzrastającą do 20 oraz 50% odpowiednio po 6 mies. i 3 latach.<sup>321</sup> Wybór farmakoterapii powinna poprzedzić staranna ocena ryzyka z uwzględnieniem tego, że ICA z dostępu promieniowego stanowi procedurę małego ryzyka, dysfunkcja LV zwiększa ryzyko zgonu oraz że zarówno anatomia tętnic wieńcowych, jak i obecność cukrzycy mogą wpłynąć na stratyfikację ryzyka czy wybór farmakoterapii (zob. RYCINY 5–7). Zaawansowany wiek lub płeć żeńska jako jedyne czynniki nie powinny stanowić wystarczającej przyczyny zaniechania ICA; podobnie nie należy odstępować od ICA z powodów logistycznych.<sup>322,323</sup>

### 6.2.2. Pacjenci z chorobą wieńcową bez możliwości rewaskularyzacji

Pacjenci z rozpoznaną ciężką CAD bez możliwości jakiegokolwiek rewaskularyzacji są obciążeni dużym ryzykiem nawrotu zdarzeń niedokrwiennych.<sup>324</sup> Często są to kobiety, osoby starsze i/lub z ciężką CKD, wielonaczyniową CAD, po przebytych MI bądź wcześniejszej rewaskularyzacji. Decyzja o zaniechaniu PCI stanowi niezależny czynnik predykcyjny zwiększonej śmiertelności sercowo-naczyniowej, zarówno wewnątrzszpitalnej, jak i długoterminowej.<sup>188,318</sup> Dlatego też odstąpienie od rewaskularyzacji powinno dotyczyć jedynie dokładnie wyselekcjonowanych pacjentów, przy pełnej zgodności, że z punktu widzenia przesłanek klinicznych lub anatomicznych ryzyko przewyższa korzyści. Takich chorych należy poddać agresywnemu lecze-

niu w ramach prewencji wtórnej z silną terapią przeciwplatekową (zob. RYCINY 5–8) i przeciwdławicową, uwzględniając choroby współistniejące.<sup>325,326</sup>

## 6.3. Aspekty techniczne

### 6.3.1. Aspekty techniczne i wyzwania

Zasadnicze aspekty techniczne PCI u pacjentów z NSTE-ACS nie różnią się od leczenia inwazyjnego i strategii rewaskularyzacji w innych postaciach klinicznych CAD. U chorych z NSTE-ACS, których uznano za odpowiednich kandydatów do PCI w jednym lub większej liczbie naczyń, implantacja nowej generacji DES stanowi standard postępowania,<sup>159,327,328</sup> nie udowodniono natomiast korzyści z rutynowego wykonywania trombektomii w takich przypadkach.<sup>329,330</sup> Połączenia leków i czas trwania terapii przeciwzakrzepowej omówiono w ROZDZIALE 5.

### 6.3.2. Dostęp naczyniowy

Wykonywanie w odpowiednim czasie PCI i stosowanie silnych leków przeciwzakrzepowych u pacjentów z NSTE-ACS spowodowało redukcję ryzyka niedokrwienia. Jednocześnie taka strategia nieodłącznie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, które wpływa niekorzystnie na rokowanie co najmniej w takim samym stopniu jak powikłania niedokrwienne i negatywnie rzutuje na przeżycie.<sup>331-333</sup> Wśród pacjentów poddanych PCI krwawienia związane z dostępem naczyniowym stanowią 30–70% wszystkich zdarzeń krwotocznych.<sup>334</sup> Zgromadzono dane, które wskazują, że zmniejszenie częstości zdarzeń krwotocznych w okolicy dostępu naczyniowego przekłada się na istotne korzyści kliniczne. Dwa obszerne randomizowane badania, The RadIAL Vs femoral access for coronary intervention (RIVAL; n = 7021 pacjentów z ACS) i The MATRIX (n = 8404 pacjentów z ACS)<sup>335,336</sup> wykazały istotnie mniejszą częstość krwawienia związanego z dostępem naczyniowym, interwencji chirurgicznej w miejscu dostępu i przetoczeń krwi przy dostępie promieniowym w porównaniu z udowym. Sparowana metaanaliza, w której porównano dostęp promieniowy z udowym w szerokiej populacji pacjentów z CAD, obejmująca 30-dniowy okres monitorowania z badania MATRIX, wykazała istotną redukcję częstości poważnych krwawień, zgonu, MI lub udaru mózgu oraz redukcję śmiertelności całkowitej i wskazała na przewagę dostępu promieniowego nad udowym.<sup>337</sup> Chociaż efekt ten uległ osłabieniu po roku obserwacji, częstość niekorzystnych zdarzeń klinicznych netto pozostawała mniejsza w przypadku użycia dostępu promieniowego w porównaniu z udowym.<sup>336</sup> Dlatego też wykorzystanie dostępu promieniowego zaleca się jako preferowane podejście u pacjentów z NSTE-ACS poddanych ocenie inwazyjnej z lub bez PCI. Zależnie od stanu hemodynamicznego chorego i technicznych aspektów procedury można jednak w wy-

branych przypadkach użyć dostępu udowego w czasie pierwszego zabiegu PCI.

### 6.3.3. Strategie rewaskularyzacji

Na podstawie badań obserwacyjnych pacjentów z NSTEMI-ACS, korzyść z wczesnej interwencji, w porównaniu z podejściem zachowawczym, może uzasadniać wybór strategii pełnej rewaskularyzacji, niezależnie od potencjalnej identyfikacji i/lub leczenia zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie.<sup>268,277,338–340</sup> Ostatnie analizy bazy danych The British Cardiac Intervention Society PCI wykazały istotnie mniejsze skumulowane wskaźniki śmiertelności przy jednoetapowej pełnej rewaskularyzacji w porównaniu z PCI ograniczoną do zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie (22,5 vs 25,9%;  $P = 0,0005$ ) w średnim okresie obserwacji obejmującym 4,1 lat (przedział międzykwartylowy 2,2–5,8) wśród 21 857 pacjentów z NSTEMI-ACS i wielonaczyniową CAD poddanych PCI. Tę długoterminową korzyść zaobserwowano pomimo początkowego wzrostu śmiertelności przy jednoetapowej całkowitej rewaskularyzacji (2,3 vs 1,5%;  $P = 0,002$ ).<sup>341</sup> Kwestia redukcji tego wyjściowo zwiększonego ryzyka przez zastosowanie strategii kilkietapowej pełnej rewaskularyzacji wymaga dalszej oceny.

W przeciwieństwie do STEMI<sup>342–344</sup> u pacjentów z NSTEMI-ACS tylko w pojedynczym ukierunkowanym randomizowanym badaniu oceniono rolę jednoetapowej vs wieloetapowej wielonaczyniowej PCI (Impact of Different Treatment in Multivessel Non ST Elevation Myocardial Infarction Patients: One Stage Versus Multistaged Percutaneous Coronary Intervention [SMILE]).<sup>345</sup> Pełna jednoetapowa rewaskularyzacja wieńcowa skutkowała mniejszą częstością poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowo- i mózgowo-naczyniowych (definiowanych jako zgon sercowy, zgon, ponowny MI, ponowna hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, ponowna rewaskularyzacja wieńcowa i udar mózgu w ciągu 1 roku) w porównaniu z pełną rewaskularyzacją wieńcową w trakcie wieloetapowej PCI wykonywanej podczas pierwszego pobytu w szpitalu (HR 0,55; 95% CI 0,36–0,83;  $P = 0,004$ ).<sup>345</sup> Ta korzyść w dużej mierze wynikała z istotnej redukcji częstości ponownej rewaskularyzacji w przypadku jednoetapowej wielonaczyniowej PCI (HR 0,52; 95% CI 0,31–0,88;  $P = 0,01$ ).<sup>345</sup> Jednak w związku z tym, że dążenie do pełnej rewaskularyzacji u niektórych pacjentów ze złożoną anatomią tętnic wieńcowych może podnosić ryzyko PCI lub wiązać się z koniecznością CABG, wydaje się racjonalne, aby – przy braku twardych danych klinicznych – dostosowywać zarówno wskazania do kompletnej rewaskularyzacji, jak i jej ramy czasowe do istotności czynnościowej wszystkich zwężeń, wieku, stanu ogólnego oraz chorób współistniejących pacjenta, a także funkcji LV. Co więcej, wybór metody rewaskularyzacji powinien w dużym

stopniu uwzględniać preferencje chorego. U pacjentów z NSTEMI-ACS przyjętych w CS randomizowane dane nie wskazują na zasadność rutynowej natychmiastowej wielonaczyniowej PCI (szczegóły – zob. ROZDZIAŁ 8.1).<sup>346</sup>

### 6.4. Pomostowanie aortalno-wieńcowe

Około 5–10% pacjentów z NSTEMI-ACS wymaga wykonania CABG;<sup>347</sup> ta podgrupa chorych stanowi wyzwanie ze względu na charakteryzującą ją duże ryzyko w porównaniu z pacjentami operowanymi w trybie planowym. W sytuacji braku randomizowanych danych, optymalny czas wykonania niepilnego zabiegu CABG u pacjentów z NSTEMI-ACS powinno się określać indywidualnie.<sup>348</sup> Ryzyko wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych, przypuszczalnie związanych z suboptymalną terapią przeciwplatekową w okresie oczekiwania na operację, wynosi <0,1%, natomiast ryzyko okołoperacyjnych powikłań krwotocznych skojarzonych ze stosowaniem inhibitorów płytek >10%.<sup>349</sup> U chorych z utrzymującym się niedokrwieniem lub niestabilnością hemodynamiczną i wskazaniem do CABG powinno się wykonać pilną operację, bez opóźnienia spowodowanego ekspozycją pacjenta na leczenie przeciwplatekowe.

W razie konieczności przeprowadzenia CABG należy dołożyć wszelkich starań, aby minimalizować manipulacje na aorcie, wykonać zabieg bez krążenia pozaustrojowego w przypadku zwężenia aorty lub u chorego dużego ryzyka, uzyskać pełną rewaskularyzację i dokonać pomiarów przepływu w pomostach.

### 6.5. Przeszkórna interwencja wieńcowa vs pomostowanie aortalno-wieńcowe

Nie ma randomizowanego porównania PCI vs CABG w szczególnym wskazaniu, jakie stanowi NSTEMI-ACS. W analizie danych dotyczących jednostkowego pacjenta z badań: The Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease (BEST), Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease (PRECOMBAT) i Synergy between PCI with Taxus and cardiac surgery (SYNTAX), które porównywały PCI z CABG, spośród 3280 pacjentów z wielonaczyniową CAD lub chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej, jedynie u 77 (2,2%) występowało NSTEMI, a u 1169 (35,7%) niestabilna dławica piersiowa.<sup>350</sup> Wśród chorych z NSTEMI-ACS po 5 latach obserwacji ryzyko zgonu, MI lub udaru uległo istotnemu zmniejszeniu w przypadku CABG w porównaniu z PCI (HR 0,74; 95% CI 0,56–0,98;  $P = 0,036$ ), a różnica wynikała z redukcji częstości MI w grupie po CABG (3,8% vs 7,5%; HR 0,50; 95% CI 0,31–0,82;  $P = 0,006$ ).<sup>350</sup> W analizie populacyjnej korzyść z CABG w po-

równaniu z PCI potwierdzono u chorych z cukrzycą przyjętych z powodu ACS. Po 3-letniej obserwacji łączna częstość zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, MI lub udarów niezakończonych zgonem była mniejsza w grupie CABG w porównaniu z PCI (20,8 vs 33,4%;  $P < 0,01$ ).<sup>351</sup> Z łącznej analizy wyżej wymienionych RCT wynika, że dowody wskazujące na przewagę jednej strategii rewaskularyzacji nad drugą, w szczególności u pacjentów z NSTEMI, pozostają ograniczone.

Dlatego też aktualnie dostępne dane pośrednio wskazują, że kryteria wyboru metody rewaskularyzacji u pacjentów ze stabilną CAD (zob. wytyczne ESC dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego z 2018 r.)<sup>205</sup> powinno się stosować również w odniesieniu do ustabilizowanych chorych z NSTEMI-ACS, zwłaszcza ze współistniejącą cukrzycą.<sup>350-354</sup>

W złożonych przypadkach zaleca się dyskusję z udziałem Kardiogrupy i użycie skali SYNTAX, gdyż umożliwia ona ocenę ryzyka zgonu, MI i rewaskularyzacji u pacjentów z NSTEMI-ACS i wielonaczyniową CAD poddanych PCI.<sup>355</sup> Ponadto zaleca się obliczanie punktacji w skali Society of Thoracic Surgeons (STS) w celu oszacowania wewnątrzszpitalnej lub 30-dniowej śmiertelności oraz chorobowości wewnątrzszpitalnej po CABG u pacjentów dużego ryzyka.<sup>356</sup> Za kliniczne i anatomiczne cechy wskazujące na przewagę CABG uznaje się cukrzycę, obniżoną frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) (<40%), przeciwskazania do DAPT, nawracającą rozsianą restenozę w stencie, czynniki anatomiczne i techniczne prawdopodobnie wpływające na niepełną rewaskularyzację za pomocą PCI i współistnienie innych wskazań do operacji kardiologicznej. Z kolei za wyborem PCI przemawiają kliniczne i anatomiczne cechy, takie jak obecność poważnych chorób towarzyszących (nieujętych w skalach ryzyka), zaawansowany wiek / zespół kruchości lub przewidywany krótki okres przeżycia, ograniczona możliwość poruszania się, okoliczności niekorzystnie wpływające na możliwość rehabilitacji, aspekty anatomiczne i techniczne, które mogą skutkować niepełną rewaskularyzacją za pomocą CABG z powodu złej jakości lub braku pomostów, poważne zniekształcenie klatki piersiowej lub skolioza, następstwa radioterapii i aorta porcelanowa.

## 6.6. Sytuacje szczególne

### 6.6.1. Postępowanie u pacjentów z utrzymującym się niedokrwieniem mięśnia sercowego

Pacjenci z utrzymującym się niedokrwieniem mięśnia sercowego obciążeni są bardzo dużym ryzykiem rozwinięcia STEMI, wystąpienia zagrożających życiu arytmii, ostrej niewydolności serca i CS. Chorych tych powinno się poddać koronarografii z intencją rewaskularyzacji w ciągu 2h od przyjęcia do szpitala. W świetle opublikowanych danych takie podejście ogranicza zarówno śmiertelność wewnątrzszpitalną, jak

i we wczesnym oraz średnioterminowym okresie obserwacji,<sup>281,357</sup> a także redukuje ryzyko kolejnego MI w okresie poprzedzającym cewnikowanie i skraca czas pobytu w szpitalu.<sup>278</sup>

### 6.6.2. Postępowanie u pacjentów z zatrzymaniem krążenia

Postępowanie u chorych przyjętych po resuscytacji z powodu zatrzymania krążenia i ze współistniejącym NSTEMI-ACS wymaga indywidualizacji, zależnie od stanu hemodynamicznego i neurologicznego tych osób.

W zewnątrzszpitalnym zatrzymaniu krążenia przy braku uniesienia odcinka ST i CS rutynowa natychmiastowa strategia inwazyjna nie wykazuje wyższości nad strategią odroczonej, jak niedawno wykazano w randomizowanym badaniu Coronary Angiography after Cardiac Arrest (COACT).<sup>278</sup> Do badania włączono 552 pacjentów, których skutecznie zresuscytowano po zewnątrzszpitalnym zatrzymaniu krążenia i którzy nie mieli objawów STEMI. Przeżycie 90-dniowe nie różniło się między strategiami, wynosiło 64,5% w grupie natychmiastowej angiografii i 67,2% w grupie odroczonej angiografii (OR 0,89; 95% CI 0,62–1,27;  $P = 0,51$ ).<sup>358</sup> Dlatego też rozsądne wydaje się odroczenie wykonania ICA u pacjentów z NSTEMI-ACS,<sup>358</sup> choć kilka toczących się aktualnie badań bardziej dokładnie określi możliwe korzyści wynikające z wczesnego podejścia inwazyjnego.<sup>359</sup>

U chorych, którzy po resuscytacji pozostają w śpiączce, powinno się natychmiastowo wykonać echokardiografię w ramach dalszej diagnostyki różnicowej. Przy podejrzeniu rozwarstwienia aorty lub zatorowości płucnej zaleca się CT.<sup>360,361</sup>

## 6.7. Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji wieńcowej

Zob. s. 48.

## 7. Zawał mięśnia sercowego bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych i rozpoznania alternatywne

Chociaż początkowe doniesienia dotyczące występowania AMI bez istotnej CAD pochodzą sprzed 80 lat,<sup>367</sup> a rokowanie ostatecznie opisano przed 13 laty,<sup>368</sup> dopiero niedawno sformułowano termin MINOCA w odniesieniu do pacjentów z takim rozpoznaniem.<sup>369</sup> Zgodnie z definicją użycie terminu MINOCA rozważa się wyjściowo podczas wykonywania angiografii, w charakterze rozpoznania roboczego, dopóki dalsza ocena nie doprowadzi do wykluczenia innych możliwych przyczyn wzrostu stężenia tropoin. Termin ten obejmuje heterogenną grupę czynników leżących u podłoża uszkodzenia serca z uwzględnieniem zarówno wieńcowych, jak i niewieńcowych czynników patogenetycznych, z których te ostatnie stanowią choroby serca oraz zaburzenia pozasercowe.<sup>370</sup> W porównaniu

## Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji wieńcowej

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Ramy czasowe dla strategii inwazyjnej		
Natychmiastową strategię inwazyjną (<2 h) zaleca się u pacjentów spełniających $\geq 1$ z następujących kryteriów bardzo dużego ryzyka: niestabilność hemodynamiczna lub CS nawracający lub utrzymujący się mimo leczenia ból w klatce piersiowej zagrożające życiu arytmie mechaniczne powikłania MI niewydolność serca jednoznacznie powiązana z NSTEMI-ACS obniżenie odcinka ST >1 mm w $\geq 6$ odprowadzeniach towarzyszące uniesieniu odcinka ST w aVR i/lub V <sub>1</sub>	I	C
Wczesną strategię inwazyjną (w ciągu 24 h) zaleca się u pacjentów spełniających którykolwiek z następujących kryteriów dużego ryzyka: rozpoznanie NSTEMI sugerowane przez algorytm diagnostyczny zalecany w ROZDZIALE 3 dynamiczne lub prawdopodobnie nowe zmiany odcinka ST-T w sąsiednich odprowadzeniach sugerujące utrzymujące się niedokrwienie przemijające uniesienie odcinka ST <sup>273,362</sup> >140 pkt w skali GRACE <sup>271,272,277</sup>	I	A
Selektywną strategię inwazyjną po wykonaniu odpowiednich badań w kierunku niedokrwienia lub stwierdzeniu anatomicznie istotnych zwężeń w CCTA zaleca się u pacjentów uznanych za obciążonych małym ryzykiem <sup>267,268,263</sup>	I	A
Odroczoną angiografię zamiast natychmiastowej należy rozważyć u stabilnych hemodynamicznie pacjentów bez uniesienia odcinka ST skutecznie zresuscytowanych po zewnątrzszpitalnym zatrzymaniu krążenia <sup>358,364</sup>	IIa	B
Aspekty techniczne		
Dostęp przez tętnicę promieniową zaleca się jako standardowy dostęp naczyniowy, chyba że względy proceduralne nakazują inaczej <sup>336,337</sup>	I	A
DES zaleca się preferencyjnie względem stentów metalowych w każdym przypadku PCI, niezależnie od: obrazu klinicznego typu zmiany planowanej operacji niekardiochirurgicznej przewidywanego czasu trwania DAPT jednoczesnego leczenia przeciwkrzepliowego <sup>354,365,366</sup>	I	A
Zaleca się oparcie strategii rewaskularyzacji (PCI <i>ad hoc</i> zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie / wielonaczyniowa PCI / CABG) na statusie klinicznym pacjenta i chorobach współistniejących, jak również na zaawansowaniu choroby, tj. rozkładzie i charakterystyce angiograficznej zmian (np. punktacji w skali SYNTAX), według zasad dotyczących stabilnej CAD, <sup>350</sup> aczkolwiek decyzja o natychmiastowej PCI zwężenia odpowiedzialnego za MI nie wymaga konsultacji Kardiologii	I	B
Pełną rewaskularyzację należy rozważyć u pacjentów z NSTEMI-ACS bez CS i z wielonaczyniową CAD	IIa	C
Obrazowanie wewnątrzśrodkowe należy rozważyć w celu rozpoznania SCAD, w razie jego podejrzenia	IIa	C
Pełną rewaskularyzację podczas pierwszej PCI można rozważyć u pacjentów z NSTEMI-ACS z chorobą wielonaczyniową <sup>345</sup>	IIb	B
Rewaskularyzację z wykorzystaniem pomiaru FFR dotyczącą zmiany innej niż odpowiedzialna za niedokrwienie można rozważyć podczas pierwszej PCI <sup>302</sup>	IIb	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CABG – pomost(owanie) aortalno-wieńcowa, CAD – choroba wieńcowa, CCTA – angiografia tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej, CS – wstrząs kardiogeny, DAPT – podwójna terapia przeciwplatek, DES – stent uwalniający lek, FFR – cząstkowa rezerwa przepływu, GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events, MI – zawał mięśnia sercowego, NSTEMI – zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, NSTEMI-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, PCI – przeszkońska interwencja wieńcowa, SCAD – samoistne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej, SYNTAX – Synergy between PCI with Taxus and cardiac surgery

z pacjentami z CAD z istotnymi zwężeniami tętnic, chorzy z NSTEMI-ACS i rozpoznaniem MINOCA to częściej kobiety i osoby w młodszym wieku, a rzadziej osoby obciążone cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub dyslipidemią,<sup>371,372</sup> co sugeruje dominujące znaczenie etiologii niezwiązanej z miażdżycą i nietypowych czynników ryzyka bądź typowych czynników ryzyka, takich jak aspekty psychospołeczne, insulinooporność i stan zapalny.<sup>373</sup> Wszystkie badania

oceniające rokowanie u pacjentów z MINOCA uznano za niejednorodne pod względem kryteriów włączenia, punktów końcowych i czasu trwania obserwacji; niektóre z nich zawierały dane dotyczące twardych punktów końcowych, takich jak śmiertelność lub ponowny MI,<sup>374,375</sup> jednak tylko nieliczne uwzględniły punkty końcowe zarówno w populacji chorych z MINOCA, jak i z CAD.<sup>376</sup> Chociaż w porównaniu z pacjentami z ACS i istotnymi zwężeniami



**TABELA 14. Kryteria diagnostyczne zawału mięśnia sercowego bez angiograficznie istotnych zwężeń tętnic wieńcowych****Rozpoznanie MINOCA odnosi się do pacjentów z AMI spełniających następujące kryteria:**

1. AMI (zmodyfikowane kryteria zaczerpnięte z Czwartej Uniwersalnej Definicji Zawału Mięśnia Sercowego):
  - stwierdzenie wzrostu lub spadku poziomu troponin sercowych, z co najmniej jedną wartością powyżej 99. percentyla górnej granicy zakresu referencyjnego i
  - kliniczne potwierdzenie zawału, wyrażające się co najmniej jednym z poniższych:
    - a) objawy niedokrwienia mięśnia sercowego
    - b) nowe niedokrwienne zmiany elektrokardiograficzne
    - c) powstanie patologicznych załamków Q
    - d) dowody w obrazowaniu na nową utratę żywotnego miokardium lub nowe regionalne nieprawidłowości ruchomości ścian o wzorcu odpowiadającym przyczynie niedokrwiennej
    - e) identyfikacja skrzepliny w tętnicy wieńcowej, angiograficznie lub sekcyjnie
2. Tętnice wieńcowe nieobjęte istotnymi zwężeniami w angiografii:
  - nieobecność choroby z istotnymi zwężeniami tętnic w angiografii (tj. bez  $\geq 50\%$  zwężenia tętnicy wieńcowej) w którymkolwiek dużym naczyniu niasierdziowym<sup>a</sup>
 Obejmuje pacjentów z:
  - prawidłowymi tętnicami wieńcowymi (bez angiograficznego zwężenia)
  - łagodnie wyrażoną nieregularnością zarysu światła naczynia (angiograficzne zwężenia  $< 30\%$ )
  - pośrednimi zmianami miażdżycowymi tętnic wieńcowych (zwężenia  $> 30\%$  ale  $< 50\%$ )
3. Brak swoistego alternatywnego rozpoznania przy danym obrazie klinicznym:
  - alternatywne rozpoznania obejmują inne przyczyny niż niedokrwienne, takie jak sepsę, zatorowość płucna i zapalenie mięśnia sercowego, choć nie ograniczają się jedynie do nich

a Należy podkreślić, że dodatkowy kontrolny angiogram może być potrzebny w celu upewnienia się, że nie występuje choroba z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych.

Skróty: AMI – ostry zawał mięśnia sercowego, MINOCA – zawał mięśnia sercowego bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych

tętnic wieńcowych<sup>371,372,376-379</sup> chorzy z MINOCA mają lepsze rokowanie, ich przeżywalność jest mniejsza niż osób zdrowych dopasowanych pod względem wieku i płci.<sup>371,372,376-379</sup> Co istotne, ten wzrost częstości niekorzystnych zdarzeń stwierdzano zarówno we wczesnym, jak i w późnym okresie obserwacji.<sup>371,372,376-379</sup>

Termin MINOCA stosowano w przeszłości w szerokim zakresie i często nietrafnie, co wpływało ograniczając na wszystkie aspekty związane z definiowaniem choroby, postępowania i leczenia.<sup>380,381</sup> Pomimo dostępnego, współcześnie przyjętego stanowiska ESC i AHA istnieją znaczące różnice w sposobie dalszej oceny i leczenia pacjentów z podejrzeniem MINOCA. Zakres stosowanych strategii diagnostycznych i terapeutycznych zależy od lokalnych niewystandaryzowanych praktyk i wykazuje dużą zmienność.

W stanowisku ESC dotyczącym MINOCA zaproponowano następujące kryteria tego rozpoznania:<sup>380</sup>

- 1) spełnione kryteria AMI zdefiniowane w Trzeciej Uniwersalnej Definicji MI<sup>369</sup>
- 2) tętnice wieńcowe bez stwierdzonych istotnych zwężeń według wytycznych angiograficznych – bez  $\geq 50\%$  zwężeń w dużym naczyniu niasierdziowym
- 3) brak innej jawnej klinicznie, swoistej przyczyny, która mogłaby stanowić alternatywną przyczynę obrazu klinicznego.

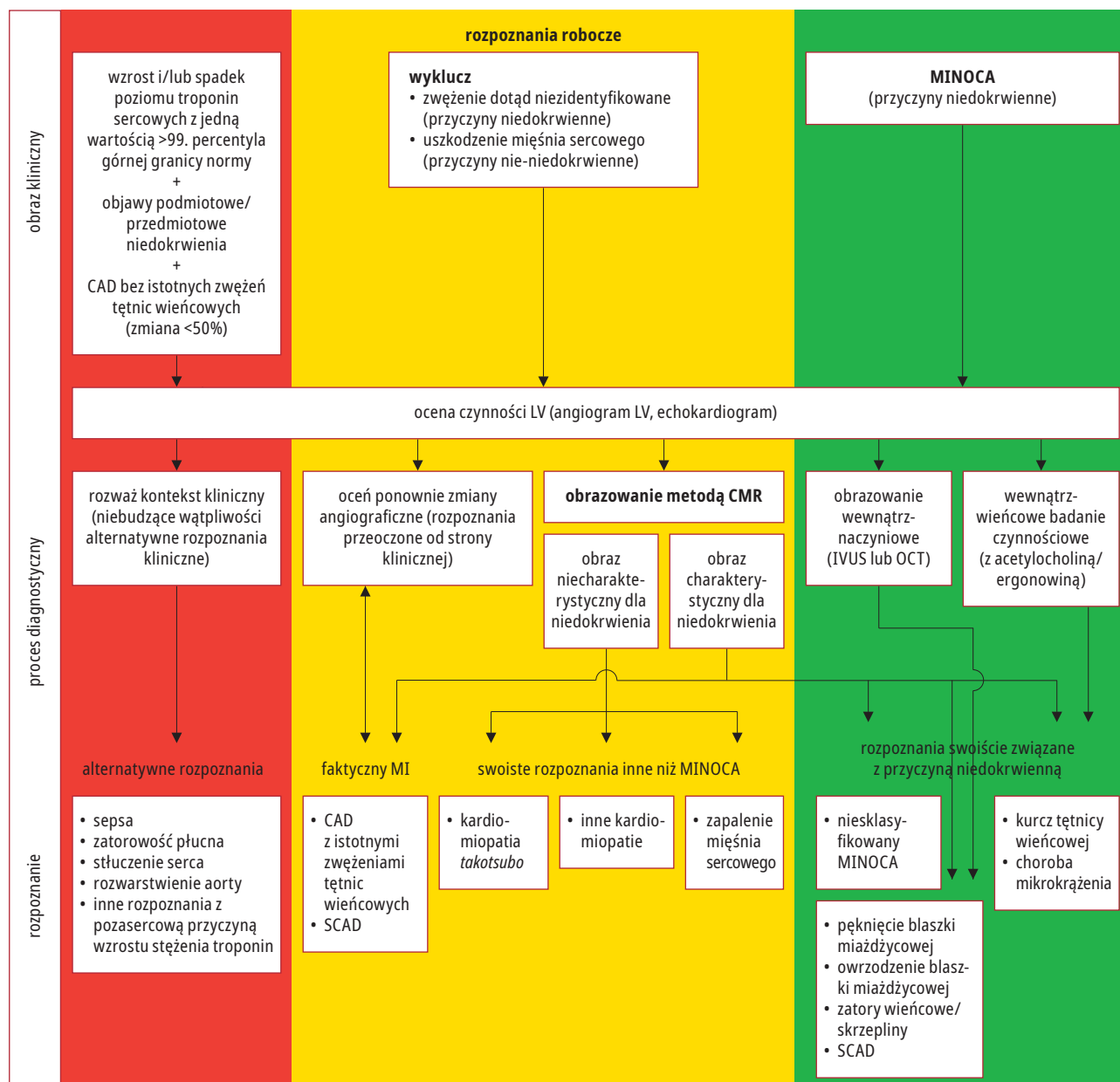
Na podstawie tej definicji ESC, pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego i kardiomiopatią *takotsubo*, obok innych czynników sprawczych

niż niedokrwienne, uznawano za chorych z rozpoznaniem MINOCA.<sup>380</sup>

Fundamentalnym aspektem definicji MINOCA jest rozpoznanie MI z podwyższonym stężeniem biomarkerów sercowych, typowo troponin sercowych  $> 99.$  percentyla górnej granicy zakresu referencyjnego i wzrostem lub obniżeniem poziomu tych biomarkerów w seryjnych oznaczeniach. Chociaż podwyższone stężenia troponiny są wskaźnikiem uszkodzenia mięśnia z wtórnym uwolnieniem tego wewnątrzkomórkowego białka do krążenia systemowego, powyższy proces nie ma charakteru swoistego dla choroby i może wynikać z mechanizmów niedokrwienych lub innych niż niedokrwienie.

Dlatego też, najnowsze stanowisko naukowe AHA, które zawiera formalną i zaktualizowaną definicję szeroko stosowanego terminu MINOCA, uwzględnia w niej Czwartą Uniwersalną Definicję Zawału Serca.<sup>381</sup> W TABELI 14 przedstawiono aktualne kryteria definicji MINOCA, które jednoznacznie wykluczają zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatię *takotsubo* z kategorii rozpoznania końcowego MINOCA.<sup>381</sup> Co ciekawe, u niektórych pacjentów NSTEMI lub STEMI<sup>382</sup> mogą wyzwolić kardiomiopatię *takotsubo*. Dodatkowo w przypadku kardiomiopatii *takotsubo* nie ma RCT, których wyniki przemawiałyby za stosowaniem swoistego leczenia, tak więc wszystkie zalecenia opierają się na opiniach ekspertów.<sup>383</sup>

Opracowano klinicznie użyteczny schemat decyzyjny oraz algorytmy dotyczące diagnostyki i postępowania u tych pacjentów, przede



**RYCINA 12.** Algorytm diagnostyczny dla zawału mięśnia sercowego bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, wykorzystujący schemat z użyciem kolorów sygnalizacji świetlnej w ruchu drogowym. Kolor czerwony oznacza alternatywne rozpoznania ustalone natychmiastowo, bez dalszych dodatkowych badań. Kolor żółty oznacza wstępne robocze rozpoznania, które może doprowadzić do rozpoznania końcowego MINOCA lub rozpoznania alternatywnego. Kolor zielony wskazuje na końcowe rozpoznanie MINOCA. *Przewodnik audio dotyczący powyższej ryciny dostępny online*

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, IVUS – ultrasonografia wewnątrz-naczyniowa, MINOCA – zawał mięśnia sercowego bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych, CMR – rezonans magnetyczny serca, LV – lewa komora, OCT – optyczna koherentna tomografia, SCAD – samoistne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej

wszystkim w postaci algorytmu klinicznego przedstawionego graficznie z wykorzystaniem kolorów sygnalizacji świetlnej w ruchu drogowym (RYCINA 12).

Zgodnie z roboczym rozpoznaniem wstępnym w ostrym okresie należy niezwłocznie dokonać poprawnej, wstępnej oceny kurczliwości ścian LV za pomocą angiografii LV, zależnie od czynności nerek, lub echokardiografii. Odcinkowe zaburzenia kurczliwości ścian mogą wskazywać na nasierdziową przyczynę MINOCA lub inne swoiste przyczyny, których stwierdzenie doprowadzi do wykluczenia tego rozpoznania.

W tym algorytmie CMR stanowi jedno z kluczowych narzędzi diagnostycznych do różnicowania kardiomiopatii *takotsubo*,<sup>384</sup> zapalenia mięśnia sercowego<sup>385,386</sup> i rzeczywistego MI.<sup>387</sup> CMR wykazuje zdolność do identyfikowania przyczyny leżącej u podłoża uszkodzenia serca u 87% pacjentów z MINOCA.<sup>388</sup> Lokalizacja podwsierdziowa późnego wzmocnienia po podaniu gadoliny może wskazywać na przyczynę niedokrwieną, zaś podnasierdziowa – na kardiomiopatię lub zapalenie mięśnia sercowego, a brak odpowiedniego późnego wzmocnienia po podaniu kontrastu, z obrzękiem i towarzyszącymi swo-

## Zalecenia dotyczące zawału mięśnia sercowego bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U wszystkich pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem roboczym MINOCA zaleca się postępowanie zgodne z algorytmem diagnostycznym w celu odróżnienia rzeczywistego MINOCA od alternatywnego rozpoznania	I	C
Zaleca się wykonanie CMR u wszystkich pacjentów z MINOCA bez innej oczywistej przyczyny choroby <sup>370</sup>	I	B
U pacjentów ze wstępnym rozpoznaniem MINOCA i ustaloną przyczyną końcową leżącą u podłoża choroby zaleca się leczenie zgodne z wytycznymi dotyczącymi tej choroby	I	C
Pacjentów z rozpoznaniem końcowym MINOCA o nieznanym przyczynie można leczyć zgodnie z wytycznymi prewencji wtórnej miażdżycy	Iib	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CMR – rezonans magnetyczny serca, MINOCA – zawał mięśnia sercowego bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych

stanowi cechę rozpoznawczą kardiomiopatii *takotsubo*.<sup>387,388</sup> W metaanalizie 5 badań obejmującej 556 pacjentów z rozpoznaniem wstępnym MINOCA CMR umożliwiło identyfikację zapalenia mięśnia sercowego jako pierwotnej przyczyny uszkodzenia serca u 33% chorych.<sup>389</sup>

Badanie z dowięcowym podaniem acetylocholinylu lub ergonowiny można wykonać w razie podejrzenia kurczu tętnic wieńcowych lub w obszarze mikrokrażenia.<sup>390,391</sup> Wewnątrzwieńcowe obrazowanie za pomocą IVUS<sup>392</sup> lub OCT<sup>393,394</sup> także może się okazać wartościowe pod względem identyfikacji przyczyn uszkodzenia nierozpoznanych w trakcie koronarografii, w szczególności jeśli podejrzewa się skrzeplinę, pęknięcie blaszki miażdżycowej, nadżerkę albo SCAD.

Jako alternatywne rozpoznanie i możliwą przyczynę uszkodzenia mięśnia sercowego należy również uwzględnić zatorowość płucną i to rozpoznanie można wykluczyć za pomocą oznaczenia dodatkowo poziomu dimeru D, BNP i/lub wykonanie angiografii płucnej metodą tomografii komputerowej,<sup>361</sup> jeśli jest wskazana. Ponadto jako potencjalne przyczyny uszkodzenia mięśnia sercowego należy także wziąć pod uwagę inne okoliczności związane z zaburzeniem równowagi między podażą tlenu a zapotrzebowaniem na tlen lub skojarzone ze wzrostem poziomu troponin sercowych, m.in. przełom nadciśnieniowy, tachyarytmie, sepsę, głęboką niedokrwistość i stłuczenie serca.

Pacjentów z rozpoznaniem wstępnym MINOCA i zidentyfikowaną w toku diagnostyki przyczyną leżącą u podłoża uszkodzenia serca powinno się leczyć i monitorować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi swojego rozpoznania. Na przykład chorych z MINOCA wypisanych z rozpoznaniem końcowym NSTEMI-ACS lub MINOCA o nieznanym przyczynie należy monitorować jak chorych po ACS z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych.

Mimo optymalnego postępowania diagnostycznego przyczyna MINOCA pozostaje nierozstrzygnięta w 8–25% przypadków.<sup>5,380,395</sup> Taka sytuacja, określana jako zawał mięśnia sercowego na tle nieznanego/niejasnego przyczyny, stanowi wyzwanie terapeutyczne. Leczenie należy ukierunkować w stronę najbardziej prawdopo-

dobianych przyczyn MINOCA z negatywnymi badaniami prowokacyjnymi i CMR, mianowicie w kierunku dławicy naczynioskurczowej, pęknięcia blaszki miażdżycowej w tętnicy wieńcowej i etiologii zatorowo-zakrzepowej. Korzyść z DAPT (kwas acetylosalicylowy + inhibitor receptora P2Y<sub>12</sub>) powinno się rozważyć w oparciu o przesłanki patofizjologiczne, jednak dowody są ograniczone. W ramach rutynowego leczenia można sugerować stosowanie kwasu acetylosalicylowego, statyn, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) / blokerów receptora angiotensyny (ARB) i blokerów kanału wapniowego (w przypadku utrzymującego się podejrzenia kurczu naczyniowego).<sup>396</sup> W krajowym rejestrze leki te wykazały istotne długoterminowe korzystne efekty w odniesieniu do śmiertelności ogólnej (statyny, β-adrenolityki), sercowo-naczyniowej (statyny), AMI (β-adrenolityki), udaru mózgu (statyny) i MACE (statyny, inhibitory ACE/ARB) po 12 mies. obserwacji.<sup>397</sup> Jednak w rejestrze tym nie uwzględniano aktualnych kryteriów rozpoznawania MINOCA,<sup>397</sup> dlatego wnioski sformułowane na podstawie jego analizy powinno się interpretować ostrożnie.

## 8. Szczególne populacje

### 8.1. Niewydolność serca i wstrząs kardiogeny

Ostra niewydolność serca stanowi częste powikłanie NSTEMI-ACS i wiąże się z 2–4-krotnie większym ryzykiem zgonu wewnątrzszpitalnego w porównaniu z NSTEMI-ACS bez tego powikłania.<sup>398-401</sup>

Rozpoznanie NSTEMI-ACS w kontekście ostrej niewydolności serca stanowi niekiedy wyzwanie, gdyż u pacjentów z ostrą niewydolnością serca może wystąpić dyskomfort w klatce piersiowej, uszkodzenie mięśnia sercowego ze wzrostem troponin może występować przy braku istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych,<sup>3</sup> a zapis EKG bywa niemożliwy do interpretacji (blok odnogi, stymulacja).<sup>402</sup> W konsekwencji koronarografia może się okazać konieczna do ustalenia rozpoznania NSTEMI-ACS.

Leczenie ostrej niewydolności serca powinno przebiegać zgodnie z aktualnymi wytycznymi.<sup>403,404</sup> Należy wykonać pilną echokardiografię w celu uzyskania informacji dotyczących LVEF,

## Zalecenia dotyczące pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST i niewydolnością serca lub wstrząsem kardiogenym

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Pilne wykonanie koronarografii zaleca się u pacjentów w CS wklajającym ACS <sup>205,416,417</sup>	I	B
Pilne wykonanie PCI zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie zaleca się u pacjentów w CS spowodowanym przez NSTEMI-ACS, niezależnie od opóźnienia od początku objawów, jeśli tylko anatomia tętnic wieńcowych pozwala na wykonanie PCI <sup>205,417</sup>	I	B
Pilne wykonanie CABG zaleca się u pacjentów w CS, jeśli anatomia tętnic wieńcowych nie pozwala na wykonanie PCI <sup>205,417</sup>	I	B
Zaleca się niezwłoczne wykonanie pilnej echokardiografii w celu oceny czynności LV i funkcji zastawek oraz wykluczenia powikłań mechanicznych	I	C
W przypadkach niestabilności hemodynamicznej zaleca się pilną naprawę (chirurgiczną lub przezcewnikową) powikłań mechanicznych ACS, zgodnie z decyzją Kardiogrupy	I	C
W razie powikłań mechanicznych związanych z NSTEMI-ACS należy rozważyć użycie IABP	Ila	C
U wybranych pacjentów z ACS i CS można rozważyć krótkoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia, zależnie od wieku pacjenta, chorób współistniejących, stanu neurologicznego, perspektywy długoterminowego przeżycia i przewidywanej jakości życia	Iib	C
Nie zaleca się rutynowego użycia IABP u pacjentów w CS i bez mechanicznych powikłań związanych z ACS <sup>413,414,415</sup>	III	B
Nie zaleca się wykonywania rutynowej natychmiastowej rewaskularyzacji zmian nieodpowiedzialnych za MI u pacjentów z NSTEMI-ACS i wielonaczyniową chorobą wieńcową, przyjętych w CS <sup>346,408</sup>	III	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: ACS – ostre zespoły wieńcowe, CABG – pomost(owanie) aortalno-wieńcowe, CS – wstrząs kardiogeny, IABP – kontrapulsacja wewnątrzaoortalna, LV – lewa komora, NSTEMI-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, PCI – przeszłokrotna interwencja wieńcowa

odcinkowych zaburzeń kurczliwości ścian, czynności prawej komory, obecności wady zastawkowej i obciążenia objętościowego.<sup>96,205,405</sup> Strategia rewaskularyzacji powinna uwzględniać anatomie tętnic wieńcowych, funkcję LV, choroby współistniejące, czynnościową istotność zwężeń oraz szacowane ryzyko operacji według opinii Kardiogrupy i na podstawie aktualnych zaleceń.<sup>205</sup>

CS może dotyczyć do 4% pacjentów z NSTEMI-ACS.<sup>406,407</sup> Niewydolność serca związana z niedokrwieniem, ostra, ciężka niedomykalność mitralna i powikłania mechaniczne stanowią główne przyczyny prowadzące do CS. Takich pacjentów należy przetransportować możliwie najszybciej do ośrodka referencyjnego z dostępną ICA. W ośrodku zaleca się natychmiastową koronarografię i PCI. U prawie 80% tych pacjentów stwierdza się wielonaczyniową CAD. Na podstawie badania The Culprit Lesion Only PCI versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock (CULPRIT-SHOCK)<sup>408</sup> nie powinno się rutynowo leczyć w trybie natychmiastowej PCI zmian innych niż zmiana odpowiedzialna za niedokrwienie; strategię natychmiastowej PCI należy ograniczyć jedynie do zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie. W badaniu CULPRIT-SHOCK procedura PCI ograniczona wyłącznie do zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie doprowadziła do istotnej redukcji częstości zgonów z jakiegokolwiek przyczyny lub częstości terapii nerkozastępczej w okresie 30-dniowej obserwacji, co przemawiałoby za wykonywaniem jedynie PCI zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie, z możliwą dalszą etapową rewaskularyzacją (RR 0,83; 95% CI 0,71–0,96).<sup>408</sup> Ryzyko zgonu z jakiegokol-

wiek przyczyny w obserwacji 30-dniowej w przypadku strategii PCI ograniczonej do zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie było istotnie mniejsze w porównaniu z natychmiastową wielonaczyniową PCI (RR 0,84; 95% CI 0,72–0,98; P = 0,03). Wyniki dotyczące złożonego punktu końcowego były podobne po roku obserwacji, natomiast różnice w śmiertelności ograniczyły się głównie do pierwszych 30 dni.<sup>346,408</sup>

U pacjentów z anatomią tętnic wieńcowych wykluczającą możliwość PCI zaleca się pilne CABG.

Można rozważyć zastosowanie urządzeń do przeszłokrotnego mechanicznego wspomaganie krążenia i/lub żylna-tętnicznej pozaustrojowej oksygenacji przezbłonowej u wybranych pacjentów, zależnie od ich wieku, chorób współistniejących, stanu neurologicznego i stopnia nasilenia CS. Prowadzonych jest kilka RCT (TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 6). W odniesieniu do przeżycia obecnie nie udokumentowano korzyści ze stosowania tych urządzeń w porównaniu z kontrapulsacją wewnątrzaoortalną (IABP).<sup>409,410</sup> Co więcej, w dużym retrospektywnym rejestrze obejmującym 48 306 niestabilnych hemodynamicznie pacjentów (44% z NSTEMI) poddanych PCI stwierdzono większą śmiertelność i większą częstość krwawienia w przypadku wspomaganie urządzeniem Impella w porównaniu z IABP.<sup>411</sup> Podobne wyniki obserwowano w innym rejestrze ograniczonym do pacjentów z CS, gdzie wspomaganie systemem Impella również wiązało się z częstszymi powikłaniami i większą śmiertelnością, nawet po użyciu metody statystycznej dopasowania skłonności.<sup>412</sup>



Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się przesiewową ocenę wszystkich pacjentów z NSTE-ACS pod kątem cukrzycy oraz częste monitorowanie glikemii u chorych z wcześniej rozpoznaną cukrzycą lub hiperglikemią przy przyjęciu	I	C
Zaleca się unikanie hipoglikemii <sup>424-427</sup>	I	B
Terapię hipoglikemizującą należy rozważyć u pacjentów z ACS i poziomem glukozy we krwi >10 mmol/l (>180 mg/dl), z docelową glikemią dostosowaną do chorób współistniejących, przy czym należy unikać epizodów hipoglikemii <sup>422,428-430</sup>	IIa	B
Należy rozważyć wieloczynnikowe podejście do leczenia cukrzycy, z określeniem celów leczenia u pacjentów z cukrzycą i CVD <sup>431-436</sup>	IIa	B
Mniej rygorystyczną kontrolę glikemii należy rozważyć zarówno w ostrej fazie choroby, jak i w okresie obserwacji u pacjentów z bardziej zaawansowaną CVD, w starszym wieku, z dłuższym czasem trwania cukrzycy i licznymi chorobami współistniejącymi	IIa	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: ACS – ostre zespoły wieńcowe, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, NSTE-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST

Jak przedstawiono w badaniu The Intra-aortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II), IABP nie wpływa na redukcję 30-dniowej, rocznej lub 6-letniej śmiertelności.<sup>413-415</sup> Dlatego też nie zaleca się rutynowego stosowania IABP; użycie balonu powinno się rozważyć w sytuacji mechanicznych powikłań związanych z ACS.

W NSTE-ACS i ustabilizowanej niewydolności serca należy zastosować farmakoterapię opartą na dowodach, obejmującą β-adrenolityki, inhibitory ACE lub ARB i antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA), zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.<sup>404</sup>

### 8.2. Cukrzyca

Chorzy z cukrzycą częściej prezentują nietypowe objawy niż pacjenci bez cukrzycy. Częściej stwierdza się u nich wieloogniskową CAD,<sup>418</sup> rzadziej są objęci opieką zgodną ze standardami i mają więcej niekorzystnych zdarzeń klinicznych.<sup>419</sup> Niemniej wybór leków przeciwzakrzepowych i strategii inwazyjnej nie powinien się różnić w stosunku do chorych bez cukrzycy. W porównaniu z kłopotogrelem u pacjentów z cukrzycą silniejsze inhibitory płytek wykazują większy stopień redukcji ryzyka bezwzględnego zdarzeń niedokrwiennych.<sup>420,421</sup>

Przy przyjęciu do szpitala zaleca się ocenę statusu glikemii u wszystkich pacjentów z NSTE-ACS, niezależnie od cukrzycy w wywiadzie, oraz częste monitorowanie glikemii u chorych z cukrzycą lub hiperglikemią. Ze względu na to, że podczas ostrej fazy NSTEMI może występować hiperglikemia, istnieje pewne prawdopodobieństwo fałszywego rozpoznania cukrzycy. Dlatego też rozpoznanie to powinno się potwierdzić po zakończeniu pobytu w szpitalu. U chorych w ciężkim stanie poddanych intensywnej insulinoterapii istnieje ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń związanych z hipoglikemią.<sup>422</sup> Rozsądnym postępowaniem jest

kontrola hiperglikemii u pacjentów z NSTE-ACS poprzez utrzymywanie stężenia glukozy we krwi <11,0 mmol/l (lub <200 mg/dl) z jednoczesnym unikaniem hipoglikemii, nie powinno się natomiast rutynowo prowadzić intensywnej insulinoterapii, jeśli nie jest klinicznie wskazana. W ramach prewencji wtórnej zaleca się intensywną modyfikację lipidogramu.<sup>423</sup> Powinno się rozważyć wieloczynnikowe podejście do leczenia cukrzycy, z określeniem celów terapii u pacjentów z tym schorzeniem i chorobą sercowo-naczyniową (CVD).

### 8.3. Przewlekła choroba nerek

U wszystkich pacjentów z NSTE-ACS zaleca się ocenę czynności nerek za pomocą eGFR zarówno w celach prognostycznych, jak i w celu identyfikacji pacjentów obciążonych ryzykiem nefropatii pokontrastowej. Chociaż chorzy z CKD mają gorsze rokowanie w przypadku NSTE-ACS niż osoby z prawidłową funkcją nerek, rzadziej stosuje się u nich terapię opartą na dowodach, obejmującą leczenie przeciwzakrzepowe i wcześniejszą strategię inwazyjną.<sup>437,438</sup>

Rozpoznanie NSTE-ACS u pacjentów z CKD może stanowić wyzwanie, jako że łagodnie podwyższone stężenia troponin sercowych oraz nieprawidłowości w zapisie EKG (np. związane z zaburzeniami elektrolitowymi lub chorobą nadciśnieniową serca) są częstym zjawiskiem. Dlatego też nowe zmiany w EKG powinno się różnicować z istniejącymi wcześniej nieprawidłowościami, a w celu różnicowania MI ze stanami skojarzonymi z przewlekłym uszkodzeniem serca należy oceniać bezwzględne zmiany poziomu troponin sercowych (tj. wzrost i/lub spadek).

hs-cTn zachowują dużą dokładność diagnostyczną i rokowniczą, a tym samym użyteczność kliniczną u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek.<sup>35,89,439</sup> Wartość progowa <5 ng/l może pozwolić na wykluczenie uszkodzenia mięśnia sercowego w tej populacji.<sup>89</sup> Co więcej, chorzy

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Stratyfikacja ryzyka w przewlekłej chorobie nerek</b>		
Zaleca się stosowanie takich samych strategii diagnostycznych i terapeutycznych u pacjentów z CKD (może być konieczne dostosowanie dawki leku) jak u chorych z prawidłową czynnością nerek	I	C
Zaleca się ocenę czynności nerek za pomocą oznaczenia eGFR u wszystkich pacjentów	I	C
<b>Rewaskularyzacja mięśnia sercowego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek</b>		
Zaleca się użycie nisko- lub izoosmolarnego środka kontrastowego (w najmniejszej możliwej objętości) w ramach strategii inwazyjnych <sup>205,441,442,445,446</sup>	I	A
W ramach strategii inwazyjnych należy rozważyć nawodnienie pacjenta solą izotoniczną przed zabiegiem i po nim, jeśli przewidywana objętość środka kontrastowego wynosi >100 ml	Iia	C
Alternatywnie do schematu nawodnienia przed zabiegiem i po nim można rozważyć indywidualnie dostosowane schematy nawodnienia <sup>441,448</sup>	Iib	B
CABG bardziej niż PCI należy rozważyć u pacjentów z wielonaczyniową CAD, których profil ryzyka chirurgicznego jest akceptowalny, a przewidywana długość przeżycia >1 rok <sup>449,450</sup>	Iia	B

- a klasa zaleceń
- b poziom wiarygodności danych

Skróty: CABG – pomost(owanie) aortalno-wieńcowe, CAD – choroba wieńcowa, CKD – przewlekła choroba nerek, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, PCI – przezskórna interwencja wieńcowa

ze stężeniami troponin >99. percentyla obciążeni są 2-krotnie większym ryzykiem zdarzeń sercowych po roku, niezależnie od rozpoznania.<sup>89</sup>

U pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek rzadziej stosuje się strategię inwazyjną.<sup>440</sup> Podczas gdy całkowita roczna śmiertelność jest mniejsza przy strategii inwazyjnej, korzyść związana z tą strategią słabnie w miarę pogłębiania się dysfunkcji nerek, z brakiem wpływu leczenia inwazyjnego na śmiertelność wśród chorych z eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i dializowanych.

W razie wyboru strategii inwazyjnej powinno się dołożyć starań, by zapobiec nefropatii pokontrastowej, przede wszystkim poprzez odpowiednie nawodnienie pacjenta<sup>441-446</sup>. W prewencji wtórnej zaleca się duże dawki statyn, niezależnie od ryzyka nefropatii pokontrastowej.<sup>442</sup> Szczegółowe zalecenia dotyczące zapobiegania temu powikłaniu zawarto w rozdziale 10.2 wytycznych ESC/EACTS dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego.<sup>205</sup>

Rodzaj i dawkę leków przeciwzakrzepowych u pacjentów z CKD powinno się starannie rozważyć, jako że ci chorzy obciążeni są zwiększonym ryzykiem krwawienia. Podczas gdy większość leków przeciwkrzepliwych wymaga dostosowania dawki u pacjentów z niewydolnością nerek, nie dotyczy to doustnych leków przeciwplatektykowych.<sup>447</sup> Niemniej u chorych z 5. stadiem CKD (tj. z eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności inhibitorów receptora P2Y<sub>12</sub> są niewystarczające.

#### 8.4. Niedokrwistość

Niedokrwistość jest częsta u pacjentów z NSTEMI-ACS.<sup>451</sup> Przewlekła lub pogłębiająca się niedokrwistość u chorych z NSTEMI-ACS wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, ryzykiem ko-

lejnego MI i poważnego krwawienia.<sup>452</sup> Jednak kwestią nierozstrzygniętą pozostaje, czy sama niedokrwistość stanowi czynnik determinujący gorsze rokowanie, czy też jest ona raczej wskaźnikiem chorobowości.

Ze względu na to, że leczenie NSTEMI-ACS obejmuje terapię przeciwzakrzepową (która może nasilić krwawienie), istotna jest identyfikacja przyczyny niedokrwistości i – w szczególności – utajonego krwawienia u pacjentów z NSTEMI-ACS. Wskazania do wykonania ICA, wybór miejsca dostępu naczyniowego (preferowany dostęp promieniowy) i potrzeba rewaskularyzacji powinno się starannie rozważyć, by uniknąć dalszej utraty krwi.<sup>453,454</sup> Analogicznie wybór terapii przeciwzakrzepowej wymaga uwzględnienia ryzyka niedokrwienia, a także krwawienia z preferowaniem użycia leków o krótszym okresie półtrwania lub odwracalnym działaniu. W sytuacji niedokrwistości spowodowanej nieznaną/niepoddającą się leczeniu przyczyną, użycie DES należy ograniczyć do stentów nowej generacji z udowodnionym profilem bezpieczeństwa przy krótkoterminowej DAPT.<sup>455</sup> Przetaczanie krwi omówiono w ROZDZIALE 5.4.9.

#### 8.5. Małopłytkowość (SUPPLEMENT)

8.5.1. Małopłytkowość związana z inhibitorami glikoprotein IIb/IIIa (SUPPLEMENT)

8.5.2. Małopłytkowość wywołana przez heparynę (SUPPLEMENT)

#### 8.6. Starszy wiek

Obraz kliniczny NSTEMI-ACS u osoby w starszym wieku częściej jest nietypowy. Spośród atypowych prezentacji klinicznych wiodącym objawem jest duszność, podczas gdy omdlenie, złe samopoczucie i zaburzenia świadomości wystę-

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się stosowanie takich samych strategii diagnostycznych i terapeutycznych u starszych pacjentów jak u młodszych <sup>458</sup>	I	B
Zaleca się stosowanie takich samych strategii interwencyjnych u starszych pacjentów jak u młodszych <sup>463,467</sup>	I	B
Wybór i dawkowanie leku przeciwzakrzepowego, podobnie jak prewencję wtórną, powinno się dostosować do czynności nerek, a także do indywidualnych przeciwwskazań pacjenta <sup>461</sup>	I	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

pują rzadziej.<sup>456</sup> Uniesienie ST w EKG spotyka się rzadziej u starszych niż u młodszych pacjentów.<sup>457</sup> Metody oznaczania hs-cTn charakteryzują znakomity stopień dokładności diagnostycznej w odniesieniu do rozpoznawania wczesnego MI u osób starszych. Niemniej czułość testu jest mniejsza niż u młodszych chorych, a podwyższone poziomy troponin częściej wiąże się z patologiami innymi niż ACS.<sup>458</sup>

W przypadku NSTEMI-ACS wiek jest czynnikiem predykcyjnym śmiertelności wewnątrzszpitalnej i 6-miesięcznej.<sup>140,457</sup> Decyzje dotyczące sposobu leczenia starszych pacjentów powinny się opierać na ocenie ryzyka niedokrwienia, a także krwawienia, oraz uwzględniać przewidywany czas przeżycia chorego, choroby współistniejące, wskazania do operacji niekardiologicznej, jakość życia, zespół kruchości, upośledzenie funkcji poznawczych i sprawności, wartości i preferencje pacjenta, a także oszacowane ryzyko i korzyści związane z rewaskularyzacją.<sup>459,460</sup>

Wybór leku przeciwzakrzepowego i jego dawki należy dostosować do czynności nerek i swobodnych przeciwwskazań.<sup>461</sup>

Pomimo mniejszej częstości rewaskularyzacji u osób starszych, takie postępowanie wydaje się nadal korzystne w starszym wieku,<sup>462,463</sup> chociaż ocena skuteczności strategii inwazyjnej w kontekście starszego pacjenta z NSTEMI-ACS jest przedmiotem toczących się badań, w tym SENIOR-RITA RCT (NCT03052036). Ostatnie dane wykazały, że u chorych w wieku  $\geq 80$  lat z NSTEMI-ACS strategia inwazyjna miała przewagę nad strategią zachowawczą pod względem redukcji częstości MI, pilnej rewaskularyzacji, udaru mózgu i zgonu, przy braku zwiększenia częstości powikłań krwotocznych.<sup>464</sup> W tym RCT na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy wpłynęła przede wszystkim mniejsza liczba MI i pilnych rewaskularyzacji, a badanie nie miało dostatecznej mocy do oceny skuteczności poszczególnych punktów końcowych. Co więcej, w kontekście rewaskularyzacji powikłania związane zarówno z procedurą PCI, jak i CABG, obejmujące MI, niewydolność serca, udar mózgu, niewydolność nerek i krwawienie były częstsze u chorych w starszym wieku.<sup>457,465</sup>

Zaleca się wysoce intensywną modyfikację lipidogramu w ramach prewencji wtórnej.<sup>466</sup>

### 8.7. Zespół kruchości

Zespół kruchości jest zespołem charakteryzującym się obniżoną rezerwą biologiczną, co prowadzi do niewydolności mechanizmów homeostazy uruchamianych w odpowiedzi na stres.<sup>468,469</sup> Zwiększenie częstości występowania tego zespołu jest wynikiem starzenia się populacji, wydłużenia przeżycia w chorobie, możliwości leczenia różnych stanów i zwiększenia świadomości zdrowotnej.<sup>470</sup> Pacjenci z zespołem kruchości i NSTEMI-ACS rzadziej otrzymują farmakoterapię zalecaną przy tym rozpoznaniu, a także rzadziej są poddani leczeniu inwazyjnemu, mają bardziej złożoną CAD,<sup>471,472</sup> dłużej przebywają w szpitalu i są obciążeni większym ryzykiem zgonu.<sup>459,473</sup> U chorych z zespołem kruchości stwierdzono większą częstość złożonego punktu obejmującego śmiertelność całkowitą, MI, udar mózgu, nieplanową rewaskularyzację i poważne krwawienie w ciągu pierwszego roku.<sup>474</sup> Wobec braku twardych danych, które sugerowałyby wykwalifikowanym pracownikom ochrony zdrowia sposób postępowania u chorych z NSTEMI-ACS i cechami zespołu kruchości,<sup>475</sup> zaleca się wyważenie indywidualnego ryzyka związanego z terapią i ryzyka niekorzystnych skutków leczenia oraz jednoczesne uwzględnienie potencjalnej niechęci pracowników medycznych do podjęcia leczenia, która wynika z błędnego postrzegania ryzyka. Po stratyfikacji ryzyka racjonalne wydaje się zaproponowanie optymalnej terapii zachowawczej i strategii inwazyjnej pacjentom z zespołem kruchości, obciążonym dużym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz małym ryzykiem powikłań, a zastosowanie samego leczenia zachowawczego u chorych z małym ryzykiem zdarzeń w przyszłości i dużym ryzykiem powikłań okołozabiegowych. W przeglądzie systematycznym de Vries i wsp. zidentyfikowali szereg narzędzi do oceny zespołu kruchości (TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 7).<sup>476</sup>

### 8.8. Różnice uwarunkowane płcią

Dane z rejestrów i badań pokazują rozbieżne wyniki w kwestii dostępu do opieki medycznej, a także stosowania terapii opartej na dowodach i wyników leczenia między kobietami a mężczyznami z ACS.<sup>477-483</sup> Co więcej, kobiety są często niedostatecznie reprezentowane w wielu RCT.

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Pożądane modyfikacje czynników warunkujących styl życia w połączeniu z odpowiednim leczeniem farmakologicznym zaleca się w celu ograniczenia śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz chorobowości, a także w celu poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem <sup>487-497</sup>	I	A
Zaleca się interwencje poznawczo-behawioralne, jako pomoc choremu we wprowadzeniu zdrowego stylu życia <sup>498-500</sup>	I	A
Zaleca się wielodyscyplinarną rehabilitację kardiologiczną opartą na ćwiczeniach fizycznych u pacjentów z CAD, jako efektywną metodę zarówno wprowadzania zdrowego stylu życia, jak i korzystnej modyfikacji czynników ryzyka, w celu ograniczenia śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz chorobowości, a także w celu poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem <sup>487,497,501</sup>	I	A
Zaleca się zaangażowanie w opiekę nad pacjentami pracowników ochrony zdrowia z wielu dziedzin (kardiologów, lekarzy ogólnych, pielęgniarek, dietetyków, fizjoterapeutów, psychologów, farmaceutów), w celu ograniczenia śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz chorobowości, a także w celu poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem <sup>492,499,502,503</sup>	I	A
Zaleca się interwencje psychologiczne w celu złagodzenia objawów depresji u pacjentów z CAD i tym samym uzyskania poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem <sup>504,505</sup>	I	B
Coroczne szczepienia przeciw grypie zaleca się u pacjentów z CAD, w szczególności u osób w starszym wieku, w celu zmniejszenia chorobowości <sup>505-511</sup>	I	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CAD – choroba wieńcowa

Chociaż istnieje wiele nieinwazyjnych technik badawczych, które mogą być odpowiedniejsze do rozpoznania CAD w zakresie drobnych naczyń u kobiet,<sup>484</sup> cewnikowanie pozostaje badaniem referencyjnym w NSTE-ACS dużego ryzyka, a wytyczne zalecają jednakowy sposób postępowania u obu płci. W szczególności kobietom z NSTE-ACS powinno się zapewnić taki sam dostęp do opieki, szybkie rozpoznanie oraz taką samą częstość i intensywność leczenia jak u mężczyzn. Należy zaznaczyć, że u kobiet z NSTE-ACS dawki leków przeciwzakrzepowych bywają większe w stosunku do zalecanych na podstawie masy ciała i/lub czynności nerek, co może częściowo odpowiadać za większe niż u mężczyzn ryzyko krwawień wewnątrzszpitalnych i powikłań związanych z dostępem naczyniowym po PCI.<sup>485</sup> Zalecenia dotyczące postępowania u ciężarnych z NSTE-ACS zawarto w wytycznych ESC z 2018 r. dotyczących postępowania w CVD podczas ciąży.<sup>486</sup>

## 9. Długoterminowe postępowanie w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST

### 9.1. Postępowanie związane ze stylem życia (SUPLEMENT)

- 9.1.1. Palenie tytoniu (SUPLEMENT)
- 9.1.2. Dieta i alkohol (SUPLEMENT)
- 9.1.3. Kontrola masy ciała (SUPLEMENT)
- 9.1.4. Aktywność fizyczna (SUPLEMENT)
- 9.1.5. Rehabilitacja kardiologiczna (SUPLEMENT)
- 9.1.6. Czynniki psychospołeczne (SUPLEMENT)
- 9.1.7. Czynniki środowiskowe (SUPLEMENT)
- 9.1.8. Aktywność seksualna (SUPLEMENT)
- 9.1.9. Przestrzeganie zaleceń i systematyczność (SUPLEMENT)
- 9.1.10. Szczepienie przeciw grypie (SUPLEMENT)

### 9.2. Leczenie farmakologiczne (SUPLEMENT)

#### 9.2.1. Leki przeciwniedokrwienne

Często u pacjentów po NSTEMI i rewaskularyzacji bóle w klatce piersiowej nie nawracają. Farmakoterapię przeciwdławicową omówiono w wytycznych ESC z 2019 r. dotyczących CCS.<sup>231</sup>

#### 9.2.1.1. β-adrenolityki (SUPLEMENT)

#### 9.2.2. Leki przeciwzakrzepowe

Czas trwania leczenia przeciwplatekowego i/lub przeciwkrzepliowego przedstawiono w ROZDZIALE 5.1.4.

#### 9.2.3. Inhibitory pompy protonowej (SUPLEMENT)

#### 9.2.4. Statyny i inne leki hipolipemizujące

Dyslipidemię należy leczyć według wytycznych dotyczących zaburzeń lipidowych z uwzględnieniem interwencji farmakologicznych i modyfikacji stylu życia.<sup>512</sup> Pacjentów z rozpoznaną CAD uznaje się za obciążonych bardzo dużym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych i leczenie statynami należy koniecznie rozważyć, niezależnie od poziomu cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C). Celem leczenia jest obniżenie LDL-C do <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) i o ≥50%, jeśli wyjściowy poziom LDL-C wynosi 1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl). Wykazano, że w przypadku braku możliwości uzyskania tego celu dołączenie ezetimibu prowadzi do zmniejszenia poziomu cholesterolu i częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po ACS i u chorych z cukrzycą,<sup>513</sup> bez dalszego wpływu na śmiertelność.<sup>514</sup> W skojarzeniu z wysiłkiem fizycznym, dietą i kontrolą masy ciała, które powinno się zalecać u wszystkich chorych, suplementy diety obejmujące fitosterole mogą spowodować dodatkowe obniżenie poziomu LDL-C, nie wykazano jednak, by wpływały korzystnie na kliniczne punkty koń-



**Zalecenia dotyczące długoterminowego leczenia farmakologicznego po ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (z wyłączeniem terapii przeciwzakrzepowych)**

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Leki hipolipemizujące</b>		
Zaleca się stosowanie statyn u wszystkich pacjentów z NSTEMI-ACS. Celem jest obniżenie poziomu LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej i uzyskanie stężenia LDL-C $< 1,4$ mmol/l ( $< 55$ mg/dl) <sup>533,534</sup>	I	A
Jeśli nie uzyskano docelowego poziomu LDL-C <sup>c</sup> po 4–6 tyg. stosowania statyn w maksymalnej tolerowanej dawce, zaleca się ich połączenie z ezetymibem <sup>514,535</sup>	I	B
Jeśli nie uzyskano docelowego poziomu LDL-C <sup>c</sup> po 4–6 tyg. mimo stosowania maksymalnej tolerowanej terapii statynami i ezetymibem, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 <sup>520,535</sup>	I	B
Jeśli obecny NSTEMI-ACS jest kolejnym takim epizodem w okresie krótszym niż 2 lata od pierwszego ACS i wystąpił podczas stosowania maksymalnej tolerowanej terapii opartej na statynach, można rozważyć docelowe stężenie LDL-C $< 1,0$ mmol/l ( $< 40$ mg/dl) <sup>520,535</sup>	IIb	B
<b>Inhibitory ACE lub ARB</b>		
Stosowanie inhibitorów ACE (lub ARB w przypadkach nietolerancji inhibitorów ACE) zaleca się u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną LVEF ( $< 40\%$ ), cukrzycą lub CKD, o ile nie ma przeciwwskazań (ciężkiej niewydolności nerek, hiperkaliemii, itd.), w celu redukcji śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej oraz chorobowości sercowo-naczyniowej <sup>536-538</sup>	I	A
<b><math>\beta</math>-adrenolityki</b>		
Stosowanie $\beta$ -adrenolityków zaleca się u pacjentów ze skurczową dysfunkcją LV lub niewydolnością serca z obniżoną LVEF ( $< 40\%$ ) <sup>539-541</sup>	I	A
U pacjentów po przebytych MI należy rozważyć długoterminowe doustne leczenie $\beta$ -adrenolitykiem w celu redukcji śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej oraz chorobowości sercowo-naczyniowej <sup>542-547</sup>	IIa	B
<b>MRA</b>		
Stosowanie MRA zaleca się u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną LVEF ( $< 40\%$ ) w celu redukcji śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej oraz chorobowości sercowo-naczyniowej <sup>548,549</sup>	I	A
<b>Inhibitory pompy protonowej</b>		
Jednoczesne stosowanie inhibitora pompy protonowej zaleca się u pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy w monoterapii, DAPT, DAT, TAT lub OAC w monoterapii, obciążonych dużym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego, w celu redukcji ryzyka krwawień z żołądka <sup>169</sup>	I	A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c U pacjentów obciążonych bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (takich jak chorzy z ACS) zaleca się redukcję poziomu LDL-C o  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowej i docelowy poziom LDL-C  $< 1,4$  mmol/l ( $< 55$  mg/dl).<sup>512</sup>

Skróty: ACE – konwertaza angiotensyny, ACS – ostre zespoły wieńcowe, ARB – bloker receptora angiotensyny, CKD – przewlekła choroba nerek, DAPT – podwójna terapia przeciwplatekowa, DAT – podwójna terapia przeciwzakrzepowa, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, LV – lewa komora, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, MI – zawał mięśnia sercowego, MRA – antagonist receptorów mineralokortykoidowych, NSTEMI-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, OAC – doustne leczenie/leki przeciwkrzepliwe, PCSK9 – proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typu 9, TAT – potrójna terapia przeciwzakrzepowa

cowe.<sup>515</sup> Ich stosowanie można rozważyć (klasa IIb) w uzupełnieniu do terapii farmakologicznej u pacjentów dużego i bardzo dużego ryzyka, u których nie powiodła się próba uzyskania docelowych poziomów LDL w trakcie terapii statynami, oraz u chorych, których nie można leczyć statynami.<sup>516</sup> Badania publikowane od 2015 r. wykazały, że inhibitory proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9; ewolokumab<sup>517</sup> i alirokumab)<sup>518-520</sup> są bardzo skuteczne w redukcji stężenia cholesterolu, ponieważ powodują obniżenie LDL-C do stałego poziomu wynoszącego blisko 50 mg/dl (1,3 mmol/l) lub mniej.<sup>521</sup> W badaniach z punktami końcowymi leki te wykazały zdolność do redukcji częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych z niewielkim lub w ogóle nie stwierdzanym wpływem na śmiertelność.<sup>522</sup> Bardzo niskie poziomy cholesterolu są ogólnie dobrze tolerowane i wiążą się z mniej-

szą częstością zdarzeń,<sup>523</sup> jednak wysoki koszt inhibitorów PCSK9, nieosiągalny dla wielu systemów ochrony zdrowia<sup>524</sup> i nieznane bezpieczeństwo długoterminowe tych leków ograniczyły, jak dotąd, ich stosowanie na szeroką skalę.

Afereza LDL oraz nowe terapie, takie jak mipomersen i lomitapid wymagają dalszych badań. Wykazano, że u pacjentów poddanych PCI duża dawka atorwastatyny wiązała się z redukcją częstości zdarzeń okołozabiegowych, zarówno u chorych nieleczonych dotąd statynami, jak i u otrzymujących te leki w ramach przewlekłej terapii.<sup>525</sup> W badaniu Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial (REDUCE-IT),<sup>526</sup> które objęło 8179 pacjentów (w 70,7% – w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych) ze średnim okresem obserwacji 4,9 lat wykazano istotny – bezpośrednio zależny od intensywności przepisywania leku – wpływ kwasu tłuszczowego

eikozapentaenowego  $\omega$ -3, ikozapentu etylowego, na punkt końcowy złożony ze zgonu sercowo-naczyniowego, MI niezakończonych zgonem, udaru niezakończonych zgonem, rewaskularyzacji wieńcowej lub niestabilnej dławicy piersiowej w porównaniu z placebo (17,2 vs 22,0%; HR 0,75; 95% CI 0,68–0,83). Co istotne, stosowano bardzo duże dawki ikozapentu etylowego (2 g 2 × dz.).<sup>526</sup> W wytycznych ESC/EAS z 2019 r. dotyczących dyslipidemii klasa zalecenia dla tego preparatu wynosi IIa.<sup>512</sup>

**9.2.5. Terapia hipoglikemizująca u pacjentów z cukrzycą**  
Temat ten wykracza poza zakres niniejszego dokumentu, omówiono go w niedawno opublikowanych stosownych wytycznych.<sup>231</sup> Jako ogólną zasadę należy przyjąć, że im bardziej zaawansowana CVD, im starszy wiek pacjenta, dłuższy czas trwania cukrzycy i im liczniejsze choroby współistniejące, tym mniej rygorystyczna powinna być kontrola glikemii.

Po raz pierwszy w historii cukrzycy pojawiły się dane z kilku RCT wskazujące na korzyści sercowo-naczyniowe ze stosowania leków hipoglikemizujących u pacjentów z CVD lub obciążonych bardzo dużym/dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wyniki uzyskane w tych badaniach z użyciem antagonistów receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1<sup>527-529</sup> i inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2<sup>530-532</sup> silnie sugerują, że leki te powinny się zalecać u pacjentów z cukrzycą typu 2 i CVD na podłożu miażdżycy.

**9.2.6. Inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron (SUPPLEMENT)**

**9.2.7. Terapia antagonistami receptora mineralokortykoidowego (SUPPLEMENT)**

**9.2.8. Terapia przeciwnadciśnieniowa (SUPPLEMENT)**

**9.2.9. Hormonalna terapia zastępcza (SUPPLEMENT)**

## 10. Wskaźniki jakości

Wskaźniki jakości (QI) obejmują zbiór parametrów umożliwiających dokonanie ilościowej analizy realizacji zaleceń z wytycznych. Wskaźniki te stanowią składowe mechanizmu, który polega na wymiernej ocenie możliwości/metod doskonalenia opieki sercowo-naczyniowej i poprawy wyników leczenia.<sup>550</sup> QI powstają na bazie dowodów i powinna je charakteryzować wykonalność, precyzja interpretacji oraz przydatność.<sup>551</sup> QI utożsamiają poprawę jakości poprzez identyfikowanie praktyk, które składają się na wysokiej jakości opiekę oraz wskazują sposób realizowania tej opieki. Wskaźniki te w coraz szerszym zakresie są stosowane przez autorytety medyczne, profesjonalne organizacje, systemy opieki zdrowotnej, a także opinię publiczną.<sup>552-555</sup>

QI typowo dzieli się na wskaźniki strukturalne, procesowe i wskaźniki dotyczące wyników, zależnie od aspektu opieki, który podlega wymiernej ocenie.<sup>556</sup> Chociaż wysokiej jakości dane

przemawiają za wyróżnieniem wartości QI procesowych, uwzględnienie zarówno wskaźników procesowych, jak i wskaźników dotyczących wyników pozwala na pełniejszą ocenę.<sup>558</sup> Dodatkowo wskaźniki dotyczące wyników (PROM), w odniesieniu do których źródłem informacji są sami pacjenci, dla których brak dowodów pozwalających na uwzględnienie w wytycznych w postaci silnych klas zaleceń, mogą stanowić uzupełniającą wartość obok innych QI.<sup>559</sup>

W 2016 r. Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), powołana przez ESC, zwana uprzednio Acute Cardiovascular Care Association, opracowała zbiór QI, które odnoszą się do postępowania w AMI z lub bez uniesienia odcinka ST.<sup>560</sup> Wskaźniki te poddano walidacji zewnętrznej w międzynarodowych rejestrach klinicznych i większość z nich wykazywała odwrotną korelację ze śmiertelnością.<sup>561-563</sup> Dla celów niniejszych wytycznych QI zaktualizowano tak, by dostosować je do obecnych zaleceń, ale również by objąć nimi szerzej pojęty model opieki w NSTEMI-ACS. W skrócie – QI ESC ACVC dla AMI dotyczą 7 aspektów, które uwzględniają ocenę: 1) organizacji ośrodka, 2) reperfuzji/strategii inwazyjnej, 3) ryzyka wewnątrzszpitalnego, 4) leczenia przeciwzakrzepowego podczas hospitalizacji, 5) terapii w ramach prewencji wtórnej przy wypisie, 6) satysfakcji pacjenta i 7) złożonego QI dotyczącego 30-dniowej śmiertelności skorygowanej względem ryzyka. Złożone QI stanowią kombinację pojedynczych wskaźników, których pochodną jest jedna liczba, co pozwala na syntetyczne uwzględnienie licznych aspektów, ułatwia prowadzenie analiz porównawczych i kategoryzację ośrodków, a także może być wykorzystywane przez badaczy do podejmowania decyzji i jako punkt odniesienia. W tym dokumencie opisano i przedstawiono w **TABELI 15** jedynie QI odnoszące się do postępowania w NSTEMI-ACS.

Zdefiniowane tu QI mają służyć poprawie jakości i dokonywaniu oceny wyników pod uważnym nadzorem. Wskaźniki te mogą być również włączane do rejestrów swoiście przeznaczonych do identyfikowania obszarów wymagających usprawnień w praktyce klinicznej. Zarówno główne, jak i drugorzędowe QI reprezentują odpowiednio zasadnicze i uzupełniające składowe jakości opieki w NSTEMI-ACS, a ich celem nie jest szeregowanie wykwalifikowanych pracowników ochrony zdrowia/świadczących czy sposobów finansowania.

Konieczne jest ciągłe monitorowanie i uaktualnianie tych QI w oparciu o informacje zwrotne i dane „oddolne” z rejestrów klinicznych, a także zgodnie ze zmianami w dowodach i zaleceniach z wytycznych.

## 11. Strategia postępowania

**TABELA 15.** Wskaźniki jakości opieki nad pacjentami z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST

1. Organizacja ośrodka	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Główny QI:</b> używanie przez szpital hs-cTn		
<b>QI:</b> w ośrodku diagnostycznym jest dostępna hs-cTn		
<b>Analogiczne zalecenie ESC CPG:</b> zaleca się wykonanie pomiaru troponin sercowych za pomocą wysokoczułych metod natychmiast po przyjęciu i uzyskanie wyników w ciągu 60 min od pobrania krwi	I	B
<b>Drugorzędowy QI:</b> ośrodek powinien uczestniczyć w tworzeniu standardowego rejestru lub w programie oceny jakości		
<b>QI:</b> ośrodki uczestniczące w tworzeniu rejestru		
<b>Analogiczne zalecenie ESC CPG:</b> brak zalecenia	niedostępne	niedostępne
<b>2. Strategia inwazyjna</b>		
<b>Główny QI (1):</b> odsetek pacjentów z NSTEMI poddanych ICA w ciągu 24 h od ustalenia rozpoznania		
<b>Licznik:</b> liczba pacjentów z NSTEMI poddanych ICA w ciągu 24 h od ustalenia rozpoznania		
<b>Mianownik:</b> wszyscy pacjenci z NSTEMI bez przeciwwskazań do ICA		
<b>Analogiczne zalecenie ESC CPG:</b> wczesną strategię inwazyjną w ciągu 24 h zaleca się u pacjentów ze spełnionym którymkolwiek kryterium dużego ryzyka, obejmującym rozpoznanie NSTEMI w sposób sugerowany przez algorytm diagnostyczny	I	A
<b>Główny QI (2):</b> użycie dostępu promieniowego w przypadku strategii inwazyjnej		
<b>Licznik:</b> liczba pacjentów z NSTEMI-ACS poddanych ICA z dostępu promieniowego		
<b>Mianownik:</b> liczba pacjentów z NSTEMI-ACS poddanych ICA bez nadrzędnych przesłanek proceduralnych przemawiających przeciwko wykorzystaniu dostępu promieniowego		
<b>Analogiczne zalecenie ESC CPG:</b> dostęp przez tętnicę promieniową zaleca się jako standardowy dostęp naczyniowy, chyba że względy proceduralne nakazują inaczej	I	A
<b>3. Wewnątrzszpitalna ocena ryzyka</b>		
<b>Główny QI (1):</b> odsetek pacjentów, u których dokonano oceny LVEF przed wypisem ze szpitala. LVEF powinno się ocenić, a jej wartość liczbową odnotować u wszystkich pacjentów przyjętych z powodu NSTEMI-ACS		
<b>Licznik:</b> liczba pacjentów z NSTEMI-ACS, u których dokonano pomiaru LVEF przed wypisem ze szpitala		
<b>Mianownik:</b> liczba pacjentów z NSTEMI-ACS		
<b>Analogiczne zalecenie ESC CPG:</b> wykonanie echokardiografii zaleca się w celu oceny regionalnej i globalnej czynności LV i potwierdzenia lub wykluczenia rozpoznania różnicowych	I	C
<b>Główny QI (2):</b> oceny LDL-C powinno się dokonać w trakcie hospitalizacji		
<b>Licznik:</b> liczba pacjentów z NSTEMI-ACS, u których dokonano pomiaru poziomu LDL-C w trakcie hospitalizacji		
<b>Mianownik:</b> liczba pacjentów z NSTEMI-ACS		
<b>Analogiczne zalecenie ESC CPG:</b> stosowanie statyn zaleca się u wszystkich pacjentów z NSTEMI-ACS. Celem ich podawania jest redukcja poziomu LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej i/lub uzyskanie stężenia LDL-C $< 1,4$ mmol/l ( $< 55$ mg/dl)	I	A
<b>4. Leczenie przeciwzakrzepowe podczas hospitalizacji</b>		
<b>Główny QI:</b> odsetek pacjentów z „adekwatnym zahamowaniem receptora P2Y <sub>12</sub> ”		
<b>Licznik:</b> liczba pacjentów z NSTEMI-ACS, którym zalecono adekwatne leczenie inhibitorami P2Y <sub>12</sub> przy wypisie ze szpitala		
<b>Mianownik:</b> liczba pacjentów z NSTEMI-ACS, którzy przeżyli do chwili wypisu ze szpitala i mają wskazanie do stosowania prasugrelu, tikagreloru lub kłopidogrelu		
<b>Analogiczne zalecenie ESC CPG:</b> zaleca się stosowanie inhibitora receptora P2Y <sub>12</sub> w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym przez 12 mies., o ile nie występują przeciwwskazania lub nadmierne ryzyko krwawienia	I	A
<b>5. Leki zalecane przy wypisie ze szpitala w ramach prewencji wtórnej</b>		
<b>Główny QI:</b> odsetek pacjentów wypisanych ze szpitala w trakcie wysoce intensywnej terapii statynami (definiowanej jako przyjmowanie $\geq 40$ mg atorwastatyny lub $\geq 20$ mg rozuwastatyny), o ile nie jest ona przeciwwskazana		
<b>Licznik:</b> liczba pacjentów z NSTEMI-ACS w trakcie wysoce intensywnej terapii statynami przy wypisie ze szpitala		
<b>Mianownik:</b> liczba pacjentów z NSTEMI-ACS, którzy przeżyli do chwili wypisu ze szpitala i u których nie stwierdzono przeciwwskazań, odmowy leczenia, działań niepożądanych, uczulenia lub nietolerancji wysoce intensywnej terapii statynami w wywiadzie		

**TABELA 15.** Wskaźniki jakości opieki nad pacjentami z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, cd.

5. Leki zalecane przy wypisie ze szpitala w ramach prewencji wtórnej	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Analógiczne zalecenie ESC CPG:</b> stosowanie statyn zaleca się u wszystkich pacjentów z NSTE-ACS. Celem ich podawania jest redukcja poziomu LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej i/lub uzyskanie stężenia LDL-C $< 1,4$ mmol/l ( $< 55$ mg/dl)	I	A
<b>Drugorzędowy QI (1):</b> odsetek pacjentów z LVEF $< 40\%$ wypisanych ze szpitala w trakcie terapii inhibitorem ACE (lub ARB w razie nietolerancji inhibitorów ACE)		
<b>Licznik:</b> liczba pacjentów z NSTE-ACS i LVEF $< 40\%$ , którym zalecono przyjmowanie inhibitora ACE/ARB przy wypisie ze szpitala		
<b>Mianownik:</b> liczba pacjentów z NSTE-ACS z LVEF $< 40\%$ , którzy przeżyli do chwili wypisu ze szpitala i kwalifikują się do terapii inhibitorem ACE/ARB (bez ciężkiej niewydolności nerek, hiperkalemii, innych przeciwwskazań, odmowy leczenia, działań niepożądanych lub uczulenia)		
<b>Analógiczne zalecenie ESC CPG:</b> stosowanie inhibitorów ACE (lub ARB w razie nietolerancji inhibitorów ACE) zaleca się u pacjentów z NSTE-ACS i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, LVEF $< 40\%$ , cukrzycą lub CKD, o ile nie występują przeciwwskazania (np. ciężka niewydolność nerek, hiperkalemia, itd.)	I	A
<b>Drugorzędowy QI (2):</b> odsetek pacjentów z LVEF $< 40\%$ wypisanych ze szpitala w trakcie terapii $\beta$ -adrenolitykami		
<b>Licznik:</b> liczba pacjentów z LVEF $< 40\%$ , którym zalecono stosowanie $\beta$ -adrenolityków w chwili wypisu ze szpitala		
<b>Mianownik:</b> pacjenci z LVEF $< 40\%$ , którzy przeżyli do wypisu ze szpitala i kwalifikują się do terapii $\beta$ -adrenolitykami		
<b>Analógiczne zalecenie ESC CPG:</b> stosowanie $\beta$ -adrenolityków zaleca się u pacjentów ze skurczową dysfunkcją LV lub niewydolnością serca z obniżoną LVEF ( $< 40\%$ )	I	A
<b>6. Zadowolenie pacjenta</b>		
<b>Główny QI:</b> informację zwrotną dotyczącą doświadczeń pacjenta powinno się systematycznie, w zorganizowany sposób zbierać od wszystkich chorych. Powinna ona zawierać następujące punkty: – objaśnienia lekarzy i pielęgniarek (dotyczące choroby wieńcowej, korzyści/ryzyka leczenia zaleconego przy wypisie ze szpitala i dalszej obserwacji medycznej) – informację przy wypisie ze szpitala zawierającą terminy wizyt i wskazówki na temat postępowania w razie nawrotu objawów		
<b>Licznik:</b> liczba pacjentów z NSTE-ACS, którzy przeżyli do wypisu ze szpitala i od których otrzymano informację zwrotną		
<b>Mianownik:</b> liczba pacjentów z NSTE-ACS, którzy przeżyli i zostali wypisani ze szpitala		
<b>Analógiczne zalecenie ESC z CPG (1):</b> brak zalecenia	niedostępne	niedostępne
<b>Drugorzędowy QI:</b> usystematyzowana ocena jakości życia związanej ze stanem zdrowia u wszystkich pacjentów, przeprowadzona przy pomocy zweryfikowanego narzędzia		
<b>Licznik:</b> liczba pacjentów z NSTE-ACS, którzy przeżyli do wypisu ze szpitala i u których podczas hospitalizacji dokonano oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia za pomocą zweryfikowanego narzędzia		
<b>Mianownik:</b> liczba pacjentów z NSTE-ACS, którzy przeżyli i zostali wypisani ze szpitala		
<b>Analógiczne zalecenie ESC CPG:</b> brak zalecenia	niedostępne	niedostępne
<b>7. CQI</b>		
<b>Główny CQI (oparty o analizę możliwości):</b> z następującymi indywidualnymi QI (wszystkie wskaźniki mają jednakową wagę): – ośrodek powinien uczestniczyć w tworzeniu standardowego rejestru lub w programie oceny jakości – odsetek pacjentów z NSTEMI poddanych koronarografii w ciągu 24 h od rozpoznania – odsetek pacjentów, u których dokonano oceny LVEF przed wypisem ze szpitala – odsetek pacjentów z „adekwatnym zahamowaniem receptora P2Y <sub>12</sub> ” – odsetek pacjentów wypisanych ze szpitala w trakcie wysoce intensywnej terapii statynami – odsetek pacjentów z LVEF $< 40\%$ wypisanych ze szpitala w trakcie terapii inhibitorem ACE/ARB – odsetek pacjentów z LVEF $< 40\%$ wypisanych ze szpitala w trakcie terapii $\beta$ -adrenolitykami – informacja zwrotna dotycząca doświadczeń pacjenta systematycznie, w zorganizowany sposób zbierana od wszystkich chorych		
<b>Licznik:</b> wszyscy pacjenci z NSTE-ACS, którzy przeżyli do wypisu ze szpitala: suma punktów (1 pkt za każdy indywidualny wskaźnik)		
<b>Mianownik:</b> wszyscy pacjenci z NSTE-ACS, którzy przeżyli do wypisu ze szpitala: suma punktów (1 pkt za każdy wskaźnik odpowiadający charakterystyce danego pacjenta i ośrodka)		
<b>Analógiczne zalecenie CPG:</b> brak zalecenia	niedostępne	niedostępne



**TABELA 15.** Wskaźniki jakości opieki nad pacjentami z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, cd.

7. CQI	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<p><b>Drugorzędowe CQI (wszystkie lub żaden):</b> oparte na trzech lub pięciu komponentach, według LVEF:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obliczone na podstawie trzech indywidualnych QI u pacjentów z LVEF <math>\geq 40\%</math>:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) odsetek pacjentów z NSTEMI poddanych ICA w ciągu 24 h od ustalenia rozpoznania</li> <li>2) odsetek pacjentów z „adekwatnym zahamowaniem receptora P2Y<sub>12</sub>”</li> <li>3) odsetek pacjentów wypisanych ze szpitala w trakcie wysoce intensywnej terapii statynami</li> </ol> </li> <li>• obliczone na podstawie pięciu indywidualnych QI u pacjentów z LVEF <math>&lt; 40\%</math>:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) odsetek pacjentów z NSTEMI poddanych ICA w ciągu 24 h od ustalenia rozpoznania</li> <li>2) odsetek pacjentów z „adekwatnym zahamowaniem receptora P2Y<sub>12</sub>”</li> <li>3) odsetek pacjentów wypisanych ze szpitala w trakcie wysoce intensywnej terapii statynami</li> <li>4) odsetek pacjentów z LVEF <math>&lt; 40\%</math> wypisanych ze szpitala w trakcie terapii inhibitorem ACE/ARB</li> <li>5) odsetek pacjentów z LVEF <math>&lt; 40\%</math> wypisanych ze szpitala w trakcie terapii <math>\beta</math>-adrenolitykami</li> </ol> </li> </ul>		
<p><b>Licznik:</b> wszyscy pacjenci z NSTEMI-ACS, którzy przeżyli do wypisu ze szpitala: suma punktów (1 pkt za każdy indywidualny wskaźnik)</p>		
<p><b>Mianownik:</b> wszyscy pacjenci z NSTEMI-ACS, którzy przeżyli do wypisu ze szpitala: suma punktów (1 pkt za każdy odpowiedni wskaźnik, zgodnie z charakterystyką pacjenta i ośrodka)</p>		
<p><b>8. QI dotyczące punktów końcowych</b></p>		
<p><b>Drugorzędowy QI:</b> wskaźnik 30-dniowej śmiertelności dostosowany do ryzyka<sup>c</sup></p>		
<p><b>Licznik:</b> wszyscy pacjenci, którzy zmarli w ciągu 30 dni od przyjęcia do szpitala</p>		
<p><b>Mianownik:</b> wszyscy pacjenci z NSTEMI-ACS w 30. dniu obserwacji</p>		
<b>Analogiczne zalecenie ESC CPG:</b> brak zalecenia	niedostępne	niedostępne

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c dostosowane do ryzyka wskaźniki 30-dniowej śmiertelności, tj. z użyciem modelu regresji logistycznej dostosowanego do skali ryzyka (poprzez ocenę za pomocą walidowanej skali ryzyka), z 30-dniową śmiertelnością jako zmienną zależną

Skróty: ACE – konwertaza angiotensyny, ARB – bloker receptora angiotensyny, CAD – choroba wieńcowa, CCS – przewlekłe zespoły wieńcowe, CKD – przewlekła choroba nerek, CPG – Komisja ds. Wytycznych Postępowania, CQI – złożony wskaźnik jakości, ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, hs-cTn – troponina sercowa oznaczona metodą wysokoczułą, ICA – inwazyjna koronarografia, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, LV – lewa komora, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, NSTEMI-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, NSTEMI – zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, QI – wskaźnik jakości

**RYCINA 13** przedstawia ogólny zarys i ścieżkę postępowania u pacjentów z NSTEMI-ACS.

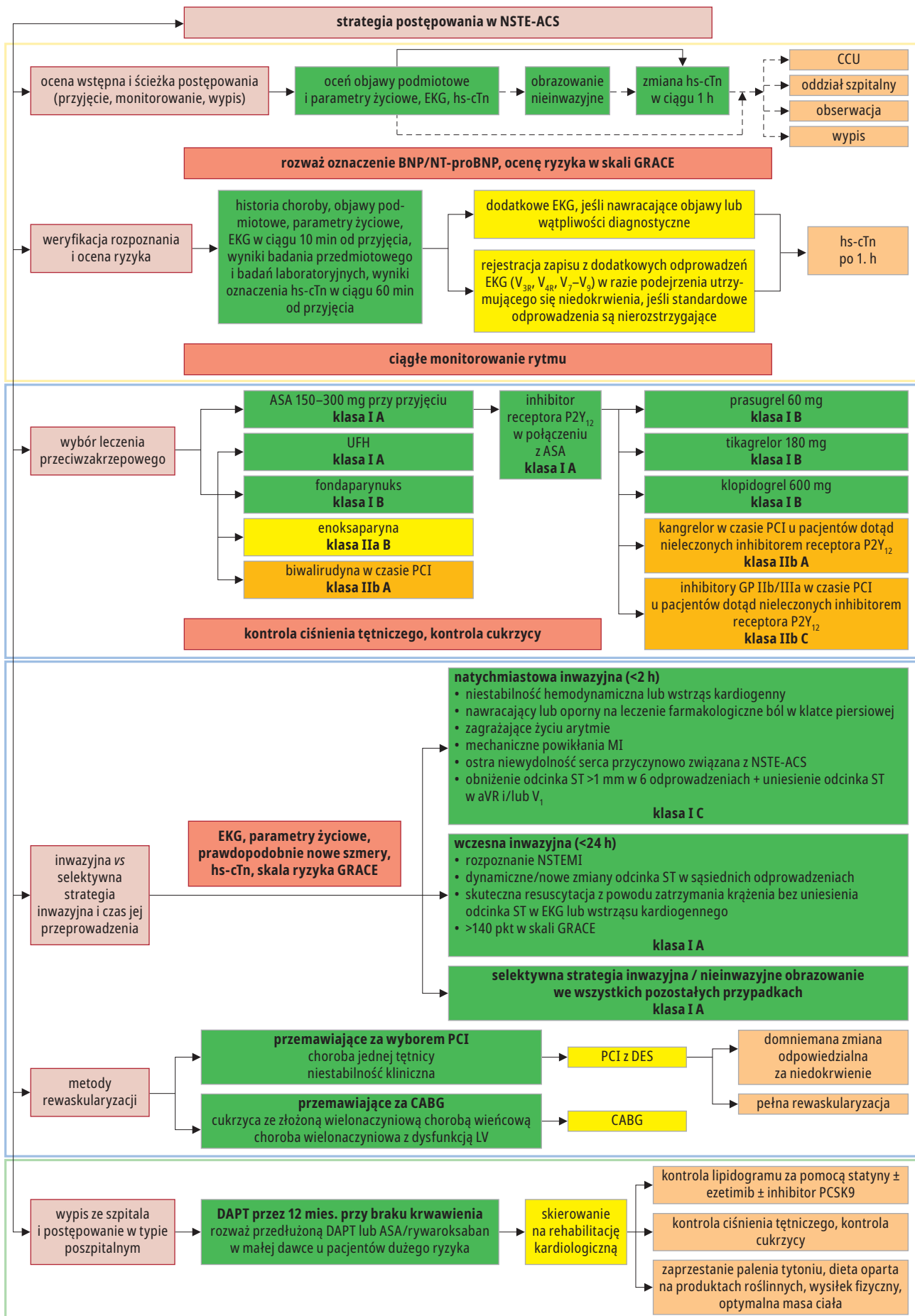
## 12. Najważniejsze informacje

**Rozpoznanie.** Dyskomfort w klatce piersiowej bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) stanowi wiodący objaw, który zapoczątkowuje kaskadę diagnostyczną i leczniczą. Jego odpowiednikiem patologicznym na poziomie mięśnia sercowego jest martwica kardiomiocytów, mierzona przez uwalnianie troponin; rzadziej jest nim niedokrwienie mięśnia sercowego bez uszkodzenia komórek (niestabilna dławica piersiowa). Osoby z niestabilną dławicą piersiową są obciążone istotnie mniejszym ryzykiem zgonu i odnoszą mniejszą korzyść z agresywnego podejścia farmakologicznego i inwazyjnego.

- **Testy troponinowe.** Pomiary z wykorzystaniem wysokoczułych testów troponinowych zaleca się preferencyjnie względem metod o mniejszej czułości, gdyż zapewniają większą dokładność diagnostyczną przy jednakowo niskim koszcie. Należy zaznaczyć, że wiele patologii sercowych innych niż MI również skutkuje uszkodzeniem mięśnia sercowego i tym samym wzrostem poziomu troponin.

- **Inne biomarkery.** Mogą odgrywać rolę w określonych okolicznościach klinicznych, jeśli ich oznaczenie wykona się w skojarzeniu z nie hs-cTn T/I. CK-MB wykazuje szybszy spadek po MI i może stanowić wartość dodaną z punktu widzenia rozpoznania wczesnego dorzutu MI. Rutynowe użycie kopeptyny jako dodatkowego markera umożliwiającego wczesne wykluczenie MI zaleca się w coraz rzadziej spotykanej sytuacji niedostępności testów do oznaczania hs-cTn.

- **Algorytmy szybkiego „potwierdzenia” i „wykluczenia”.** Biorąc pod uwagę większą czułość i dokładność diagnostyczną w rozpoznaniu MI przy przyjęciu, odstęp czasowy do drugiego oznaczenia troponin sercowych można skrócić, jeśli zastosuje się testy do oznaczania hs-cTn. Zaleca się korzystanie z algorytmu 0 h/1 h (najlepsza opcja, pobranie krwi wyjściowo i po 1. h) lub z algorytmu 0 h/2 h (druga najlepsza opcja, pobranie krwi wyjściowo i po 2. h). Optymalne wartości progowe dla wykluczenia i potwierdzenia rozpoznania wyznaczono tak, by minimalna czułość i NPV testu wynosiła 99%, a minimalna PPV 70%. W połączeniu z objawami klinicznymi i zmianami w EKG algorytmy 0 h/1 h



**RYCINA 13.** Główna ilustracja. Strategia postępowania u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST. *Przewodnik audio dotyczący powyższej ryciny dostępny online*

Skróty: ASA – kwas acetylosalicylowy, BNP – peptyd natriuretyczny typu B, CABG – pomost(owanie) tętnic wieńcowych, CCU – jednostka intensywnej opieki kardiologicznej specjalizującej się w leczeniu choroby wieńcowej, DAPT – podwójna terapia przeciwplatek, DES – stent uwalniający lek, EKG – elektrokardiogram/elektrokardiografia, GP – glikoproteina, GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events, hs-cTn – troponina sercowa mierzona metodą wysokoczułą NSTEMI-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, NSTEMI – zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B, PCI – przeszłona interwencja wieńcowa, PCSK9 – proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typu 9, UFH – heparyna niefrakcjonowana

i 0 h/2 h umożliwiają identyfikację odpowiednich kandydatów do wczesnego wypisu oraz dalszej diagnostyki i leczenia w warunkach ambulatoryjnych.

- **Czynniki zakłócające interpretację oznaczeń hs-cTn.** Poza MI 4 zmienne kliniczne rzutują na stężenia hs-cTn. Wpływ wieku (różnice stężenia między zdrowymi bardzo młodymi a „zdrowymi” osobami w bardzo zaawansowanym wieku dochodzą do 300%), niewydolności nerek (różnice stężenia między poza tym zdrowymi pacjentami z bardzo dużym vs bardzo małym eGFR dochodzą do 300%) i czasu upływającego od początku bólu w klatce piersiowej (>300%) jest znaczący, natomiast płci – niewielki (~40%).
- **Ocena ryzyka niedokrwienia.** Wyjściowe poziomy troponin sercowych są źródłem dodatkowej – poza zmiennymi klinicznymi i EKG – informacji dotyczącej rokowania w aspekcie krótko- i długoterminowej śmiertelności. Im wyższe poziomy hs-cTn, tym większe ryzyko zgonu. Należy również określić stężenie kreatyniny w surowicy i wartość eGFR u wszystkich pacjentów z NSTEMI-ACS, ponieważ te parametry wpływają na rokowanie i stanowią kluczowe składowe skali ryzyka GRACE. Obliczenie punktacji w tej skali ma wyższość względem (subiektywnej) oceny lekarza w odniesieniu do przewidywania zgonu lub MI. Peptydy natriuretyczne mogą dostarczać dodatkowej informacji prognostycznej i ułatwić stratyfikację ryzyka.
- **Ocena ryzyka krwawienia.** ARC-HBR odzwierciedla pragmatyczne podejście uwzględniające najbardziej współczesne badania wykonane u pacjentów obciążonych HBR, których uprzednio wykluczano z badań klinicznych dotyczących czasu trwania DAPT lub jej intensywności. Skalę PRECISE-DAPT można wykorzystywać jako pomocnicze narzędzie i źródło danych do podejmowania decyzji dotyczących czasu trwania DAPT, przy niewielkiej zdolności przewidywania poważnego krwawienia. Wartość tych skal z punktu widzenia poprawy wyników leczenia pacjenta pozostaje niepewna.
- **Nieinwazyjne obrazowanie.** Nawet po wykluczeniu MI planowe nieinwazyjne lub inwazyjne obrazowanie może być wskazane na podstawie oceny klinicznej. CCTA stanowi opcję u pacjentów z małym lub pośrednim prawdopodobieństwem niestabilnej dławicy piersiowej, jako że prawidłowy obraz CT wyklucza CAD. CCTA wykazuje dużą NPV dla wykluczenia ACS (poprzez wykluczenie CAD), a pacjenci przyjmowani na oddział ratunkowy z małym lub pośrednim prawdopodobieństwem ACS przed testem i prawidłowym wynikiem CCTA mają bardzo dobre rokowanie. Dodatkowo, obrazowanie za pomocą CCTA ogranicza potrzebę wykonania ICA u pacjentów

- dużego ryzyka. Również obrazowanie obciążeniowe serca za pomocą CMR, echokardiografia obciążeniowa czy obrazowanie radioizotopowe mogą stanowić opcję diagnostyczną, wykorzystywaną w oparciu o ocenę ryzyka.
- **Stratyfikacja ryzyka w odniesieniu do podejścia inwazyjnego.** Wczesne rutynowe podejście inwazyjne w ciągu 24 h od przyjęcia zaleca się w NSTEMI na podstawie pomiarów stężenia hs-cTn, punktacji w skali GRACE wynoszącej >140 i dynamicznych, nowych lub prawdopodobnie nowych zmian odcinka ST, jako że taka strategia ogranicza częstość poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowych i – być może – poprawia wczesne przeżycie. Natychmiastowa inwazyjna angiografia jest konieczna u wysoce niestabilnych pacjentów ze względu na ich status hemodynamiczny, arytmie, ostrą niewydolność serca lub utrzymujący się ból w klatce piersiowej. We wszystkich innych scenariuszach klinicznych można przyjąć selektywne podejście inwazyjne, dostosowane do wyników badań nieinwazyjnych lub klinicznej oceny ryzyka.
- **Strategie rewaskularyzacji.** Główne aspekty techniczne PCI u pacjentów z NSTEMI-ACS nie różnią się od oceny inwazyjnej i strategii rewaskularyzacji w innych postaciach CAD. Zaleca się dostęp promieniowy jako preferowany u pacjentów z NSTEMI-ACS, poddanych ocenie inwazyjnej z następową PCI lub bez niej. Wielonaczyniowa choroba jest częstym rozpoznaniem w NSTEMI-ACS. Decyzja o czasie przeprowadzenia i pełnym zakresie rewaskularyzacji powinna zapaść w oparciu o ocenę istotności czynnościowej wszystkich zwężeń i po uwzględnieniu wieku, ogólnego stanu pacjenta, chorób współistniejących oraz czynności LV.
- **Zawał mięśnia sercowego bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych.** U podłoża MINOCA leży heterogenna grupa przyczyn, na które mogą się składać zarówno wieńcowe, jak i pozawieńcowe stany patologiczne, przy czym te ostatnie obejmują choroby serca oraz choroby pozasercowe. Z rozpoznania MINOCA wykluczono drogą konsensusu zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatię *takotsubo*. CMR stanowi jedno z kluczowych narzędzi diagnostycznych, jako że identyfikuje przyczynę i określa odpowiednie, wynikające z niej leczenie u >85% pacjentów.
- **Samoistne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej.** Definiowane jest jako niewynikające z miażdżycy, urazu ani przyczyn jatrogennych oddzielenie się błon tętnicy wieńcowej, wtórne do krwawienia z naczyń naczyń lub przerwania ciągłości błony wewnętrznej, odpowiada za maksymalnie 4% wszystkich ACS, ale dane wskazują na znacznie większą (22–35% wszystkich ACS) częstość występowania tego zjawiska u kobiet w wieku <60 lat.

Wewnątrzświetłowe obrazowanie jest przydatne do ustalenia rozpoznania i ukierunkowania leczenia. Farmakoterapia wymaga dalszych ustaleń.

- **Wstępne leczenie inhibitorami receptora P2Y<sub>12</sub>.** Ze względu na brak stwierdzonych korzyści nie zaleca się rutynowego wstępnego leczenia za pomocą inhibitora receptora P2Y<sub>12</sub> u pacjentów z NSTEMI-ACS bez znanej anatomii tętnic wieńcowych i u których planuje się wczesne leczenie inwazyjne. Leczenie to można rozważyć w wybranych przypadkach i w zależności od ryzyka krwawienia u danego pacjenta.
- **Terapia przeciwplatek po leczeniu inwazyjnym.** DAPT złożoną z silnego inhibitora receptora P2Y<sub>12</sub> w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym zaleca się zasadniczo przez 12 mies., o ile nie ma przeciwwskazań, niezależnie od rodzaju stentu. Wprowadzono nowe scenariusze terapii. Czas trwania DAPT można skrócić (<12 mies.) bądź wydłużyć (>12 mies.); terapię tę można również zmodyfikować poprzez zmianę jej składowych albo deeskalację. Decyzje te zależą od indywidualnej oceny klinicznej, którą warunkuje ryzyko niedokrwienia i krwawienia u danego pacjenta, występowanie niekorzystnych

zdarzeń, choroby współistniejące, jednocześnie stosowane inne leki oraz dostępność odpowiednich preparatów.

- **Potrójna terapia przeciwzakrzepowa.** U ≥6–8% pacjentów poddanych PCI istnieją wskazania do długoterminowego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego. Ze względów bezpieczeństwa preferuje się NOAC w stosunku do VKA, o ile pacjenci spełniają warunki do terapii NOAC. DAT obejmującą NOAC – w dawce rekomendowanej w prewencji udaru mózgu – i SAPT (preferencyjnie – kłopidogrel, który wybrano w >90% przypadków dostępnych badań) zaleca się w ramach standardowej strategii leczenia do 12 mies. po krótkim, maksymalnie tygodniowym okresie stosowania TAT (z NOAC i DAPT). TAT można przedłużyć do miesiąca, jeśli ryzyko niedokrwienia przewyższa ryzyko krwawienia.

### 13. Luki w danych naukowych dotyczące opieki nad pacjentami z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST i odpowiadające im potrzeby badawcze

#### 14. Co należy, a czego nie należy robić – przesłania z wytycznych

Zob. s. 72–76.

Luki w danych naukowych dotyczące opieki w NSTEMI-ACS	Pożądane RCT
<b>Modele predykcyjne ryzyka</b>	
Nie jest jasne, czy stratyfikacja ryzyka u pacjentów z NSTEMI-ACS oparta na wielozmiennych modelach predykcyjnych ryzyka poprawia wyniki kliniczne	Pacjenci randomizowani do algorytmu leczenia opartego na przyłózkowych skalach liczbowych lub do standardowego leczenia
W żadnym RCT poświęconym NSTEMI-ACS nie oceniono wartości strategii postępowania opartej na modelu predykcyjnym ryzyka (tj. skali PRECISE-DAPT, kryteriach ARC-HBR) w odniesieniu do czasu trwania DAPT po PCI wykonanej z powodu NSTEMI-ACS	Pacjenci randomizowani do strategii leczenia opartych na modelach predykcyjnych dotyczących czasu trwania DAPT lub do standardowej opieki
<b>Strategie leczenia farmakologicznego</b>	
Skuteczność i bezpieczeństwo wstępnego leczenia pacjentów z NSTEMI-ACS doustnymi inhibitorami receptora P2Y <sub>12</sub> przed ICA pozostaje nieznaną	RCT poświęcone wstępnemu leczeniu tikagrelmem (i niezależnie kłopidogrelem) vs placebo w opozycji do nasycenia lekami po angiografii u pacjentów poddanych PCI
Skuteczność i bezpieczeństwo wczesnego podania β-adrenolityków <i>i.v.</i> przed wczesną lub późną strategią inwazyjną u pacjentów z NSTEMI-ACS pozostają nierozstrzygnięte	Pacjenci randomizowani do terapii β-adrenolitykami <i>i.v.</i> lub standardowej opieki przed ICA
Wartość długoterminowej terapii β-adrenolitykami u pacjentów z LVEF >40% wymaga dalszej oceny	Pacjenci z LVEF >40% poddani rocznej terapii β-adrenolitykiem po zdarzeniu sercowo-naczyniowym, randomizowani do leczenia długoterminowego bądź nie
<b>Biomarkery</b>	
Znaczenie oceny czynności płytek lub badań genetycznych dla deeskalacji terapii doustnymi inhibitorami receptora P2Y <sub>12</sub> po upływie 1. mies. od wykonania PCI z powodu NSTEMI-ACS wymaga uściślenia	RCT o odpowiedniej mocy dotyczące strategii deeskalacji terapii opartej na ocenie czynności płytek lub badaniach genetycznych vs standardowa opieka oparta na wytycznych
Jaka jest wartość dodana innych biomarkerów niż hs-cTn w odniesieniu do szybkiego wykluczenia NSTEMI-ACS w porównaniu z opieką standardową?	Pacjenci z NSTEMI-ACS randomizowani do strategii diagnostycznych z użyciem lub bez użycia biomarkerów w skojarzeniu ze standardową opieką
<b>Ramy czasowe dla angiografii i strategie rewaskularyzacji</b>	
Jaki jest optymalny czas do wykonania inwazyjnej angiografii u pacjentów z NSTEMI-ACS dużego ryzyka?	Dalsze RCT z różnymi przedziałami czasowymi do wykonania angiografii w ciągu 72 h od przyjęcia



Luki w danych naukowych dotyczące opieki w NSTEMI-ACS	Pożądane RCT
Czy pacjentów z NSTEMI-ACS małego ryzyka należy poddawać rutynowej czy też selektywnej ocenie inwazyjnej?	Pacjenci poddani poprawnej stratyfikacji ryzyka randomizowani do rutynowej lub selektywnej strategii inwazyjnej
Optymalna strategia inwazyjna dla kobiet przyjętych z powodu NSTEMI-ACS jest nieznana	RCT o odpowiedniej mocy do identyfikacji potencjalnych różnic między płciami w odniesieniu do strategii leczenia pacjentów przyjętych z powodu NSTEMI-ACS
Jaka jest rola CCTA lub innych strategii badań obciążeniowych opartych na obrazowaniu u pacjentów z NSTEMI-ACS małego ryzyka lub z niepewnym rozpoznaniem NSTEMI?	Diagnostyczne RCT dotyczące stosowania rutynowej nieinwazyjnej strategii anatomicznej lub strategii czynnościowej opartej na obrazowaniu przed podejściem inwazyjnym (ICA), o odpowiedniej mocy dla punktów końcowych
Jaka jest dodatkowa wartość oceny FFR-CT w stosunku do samego badania CCTA w ocenie znaczenia niekorzystnej charakterystyki blaszki miażdżycowej i niekorzystnej charakterystyki hemodynamicznej w ACS?	Diagnostyczne RCT porównujące dodatkową wartość dodaną FFR-CT w stosunku do nieinwazyjnej strategii badania anatomicznego (CCTA)
Bezpieczeństwo i skuteczność rutynowej vs selektywnej oceny inwazyjnej u pacjentów z NSTEMI-ACS i cechami zespołu kruchości wymaga dalszej oceny	Pacjentów z cechami zespołu kruchości przyjętych z powodu NSTEMI-ACS, bez utrzymującego się niedokrwienia lub niestabilności hemodynamicznej powinno się randomizować do rutynowej vs selektywnej ICA
Głównie z powodu trudności w rekrutacji do badań starsi pacjenci mieli niedostateczny udział w badaniach klinicznych dotyczących strategii inwazyjnych u chorych z NSTEMI-ACS	Wieloośrodkowe RCT oceniające bezpieczeństwo i skuteczność różnych strategii leczenia u wystarczającej liczby starszych pacjentów z NSTEMI-ACS
Nie wiadomo, czy istnieją dodatkowe kryteria niezwłocznej interwencji w populacji chorych z NSTEMI-ACS poza aktualnie wymienionymi w natychmiastowej strategii inwazyjnej	Strategie stratyfikacji ryzyka w celu identyfikacji zagrożonych populacji chorych odnoszących największą korzyść z wczesnej oceny inwazyjnej (i być może także z natychmiastowej oceny inwazyjnej) wymagają odpowiedniej oceny
Pozostaje niejasnym, czy u pacjentów z NSTEMI-ACS należy dążyć do rewaskularyzacji wieńcowej ograniczonej do domniemanej zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie, czy też do pełnej rewaskularyzacji	RCT dotyczące PCI domniemanej zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie jedynie w oparciu o nieinwazyjne obrazowanie i/lub koronarografię vs pełna rewaskularyzacja za pomocą PCI (lub CABG)
Wartość oceny hemodynamicznej opartej na pomiarze FFR w zmianach innych niż odpowiedzialna za niedokrwienie w celu przeprowadzenia pełnej rewaskularyzacji w sytuacji NSTEMI-ACS pozostaje niejasna	Randomizacja pacjentów z NSTEMI-ACS z chorobą wielonaczyniową do PCI, jeśli jest wskazana, z pomiarem FFR lub bez niego w zmianach innych niż odpowiedzialna za niedokrwienie
Czy PCI lub CABG powinny stanowić preferowaną opcję leczenia w wielonaczyniowej chorobie wieńcowej w NSTEMI-ACS?	Specjalistyczne badania koncentrujące się na pacjentach z NSTEMI-ACS z wielonaczyniową chorobą wieńcową, randomizowanych do PCI vs CABG, obejmujące ocenę inwazyjną i/lub nieinwazyjną
Czy pełną rewaskularyzację powinno się uzyskać podczas pierwszej interwencji, czy też w wyniku podejścia etapowego?	Natychmiastową vs etapową pełną rewaskularyzację należy ocenić w RCT u pacjentów z chorobą wielonaczyniową
Rola i rodzaj urządzenia do przeszskórnego mechanicznego wspomagania krążenia u pacjentów przyjętych z NSTEMI-ACS i CS pozostają niepewne	Strategie oparte na urządzeniach do przeszskórnego mechanicznego wspomagania krążenia u pacjentów z NSTEMI-ACS przyjętych w CS powinno się ocenić w porównaniu ze standardową opieką
<b>Postępowanie długoterminowe</b>	
Optymalny model programu treningowego po NSTEMI-ACS wymaga określenia	Pacjenci randomizowani do różnych modeli rehabilitacji po NSTEMI-ACS
Wymaga ustalenia, czy inhibitory neprylizyny – w specyficznej grupie pacjentów po NSTEMI-ACS z dysfunkcją skurczową LV – wpływają korzystnie na kliniczne punkty końcowe i ograniczają hospitalizacje	Pacjentów z NSTEMI-ACS i dysfunkcją skurczową LV powinno się randomizować do terapii z użyciem inhibitora neprylizyny vs standardowej opieki
Jaka jest wartość długoterminowej terapii β-adrenolitykiem i inhibitorem ACE/ARB u pacjentów z prawidłową czynnością LV bez innych wskazań do tych terapii?	RCT porównujące długoterminową kontynuację terapii β-adrenolitykami i inhibitorami ACE/ARB z odstawieniem tych leków u pacjentów z prawidłową czynnością LV przy braku innych wskazań po NSTEMI-ACS
Jaka jest optymalna długoterminowa terapia przeciwzakrzepowa u pacjentów z NSTEMI-ACS, których poddano przeszskórnej rewaskularyzacji wieńcowej?	Specjalistyczne RCT porównujące różne kombinacje silnych leków przeciwzakrzepowych i badające stosunek korzyści do ryzyka w przypadku zdarzeń niedokrwiniowych/krwotocznych
Wpływ wady zastawkowej serca u pacjentów z CAD i NSTEMI-ACS pozostaje nieznany i wymaga zbadania	Powinno się ocenić strategie oparte na samej rewaskularyzacji vs rewaskularyzacji i leczeniu wady zastawkowej serca (nieciężkiej choroby zastawkowej serca obejmującej stenozę aortalną i niedomykalność mitralną)

Skróty: ACE – konwertaza angiotensyny, ACS – ostre zespoły wieńcowe, ARB – bloker receptora angiotensyny, ARC-HBR – Academic Research Consortium-High Bleeding Risk, CABG – pomost(owanie) aortalno-wieńcowe, CAD – choroba wieńcowa, CCTA – angiografia tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej, CS – wstrząs kardiogeny, DAPT – podwójna terapia przeciwplateletowa, FFR – cząstkowa rezerwa przepływu, FFR-CT – cząstkowa rezerwa przepływu metodą tomografii komputerowej, hs-cTn – troponina sercowa oznaczona metodą wysokoczułą, ICA – inwazyjna koronarografia, i.v. – dożylnie, LV – lewa komora, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, NSTEMI-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, NSTEMI – zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, PCI – przeszskórna interwencja wieńcowa, PRECISE-DAPT – PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy, RCT – randomizowane kontrolowane badanie

**Zalecenia dotyczące rozpoznawania, stratyfikacji ryzyka, obrazowania i monitorowania rytmu serca u pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST**

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Rozpoznanie i stratyfikacja ryzyka</b>		
Zaleca się oparcie rozpoznania i wstępnej stratyfikacji krótkoterminowego ryzyka na łącznej ocenie danych klinicznych, objawów podmiotowych, podstawowych objawów przedmiotowych, innych odchyień w badaniu fizykalnym, EKG i wyników badań laboratoryjnych z uwzględnieniem hs-cTn <sup>3</sup>	I	B
Zaleca się wykonanie pomiaru troponin sercowych za pomocą wysokoczułych metod natychmiast po przyjęciu i uzyskanie wyników w ciągu 60 min od pobrania krwi <sup>3,10-13,29-31,34</sup>	I	B
Zaleca się wykonanie 12-odprowadzeniowego EKG w ciągu 10 min od pierwszego kontaktu medycznego i natychmiastową interpretację badania przez doświadczonego lekarza <sup>21</sup>	I	B
Zaleca się wykonanie dodatkowego 12-odprowadzeniowego EKG w razie nawrotu objawów lub wątpliwości diagnostycznych	I	C
Zaleca się użycie algorytmu ESC 0 h/1 h, jeśli test do oznaczania hs-cTn z walidowanym algorytmem 0 h/1h jest dostępny <sup>30,33,35,36,39,68,69,75,76</sup>	I	B
Dodatkowe badanie po 3 h zaleca się, jeśli dwa pierwsze pomiary troponin sercowych według algorytmu 0 h/1 h są nierozstrzygujące, a obraz kliniczny nadal sugeruje rozpoznanie ACS <sup>85</sup>	I	B
Alternatywnie do algorytmu ESC 0 h/1 h zaleca się użycie algorytmu ESC 0 h/2 h z pobraniem krwi wyjściowo (0) i po 2. h, jeśli test do oznaczania hs-cTn z walidowanym algorytmem 0 h/2 h jest dostępny <sup>33,39,75,78,84</sup>	I	B
Zaleca się rejestrację zapisu z dodatkowych odprowadzeń EKG (V3R, V4R, V7-V9) w razie podejrzenia utrzymującego się niedokrwienia, jeśli standardowe odprowadzenia są nierozstrzygujące	I	C
W ramach wstępnej diagnostyki nie zaleca się rutynowego oznaczania dodatkowych biomarkerów takich jak h-FABP lub kopeptyna, jako uzupełnienie hs-cTn <sup>47,48,51,52,54,118</sup>	III	B
<b>Obrazowanie</b>		
U pacjentów po zatrzymaniu krążenia lub z niestabilnością hemodynamiczną o domniemanej przyczynie sercowo-naczyniowej zaleca się wykonanie echokardiografii przez doświadczonego lekarza, natychmiast po 12-odprowadzeniowym EKG	I	C
U pacjentów bez nawrotu bólu w klatce piersiowej, z prawidłowym EKG i prawidłowymi poziomami troponin sercowych (preferencyjnie oznaczanych metodą wysokoczułą), u których nadal podejrzewa się ACS, zaleca się wykonanie nieinwazyjnego badania obciążeniowego (preferencyjnie z obrazowaniem) w kierunku indukowalnego niedokrwienia lub CCTA przed podjęciem decyzji o postępowaniu inwazyjnym <sup>91,92,98,101,105-108</sup>	I	B
Wykonanie echokardiografii zaleca się w celu oceny regionalnej i globalnej czynności LV oraz w celu potwierdzenia lub wykluczenia alternatywnych rozpoznań <sup>c</sup>	I	C
Wykonanie CCTA zaleca się jako alternatywę dla ICA w celu wykluczenia ACS, jeśli prawdopodobieństwo CAD jest małe lub umiarkowane i gdy poziom troponin sercowych i/lub wyniki EKG są prawidłowe lub nierozstrzygujące <sup>105,108,110-114</sup>	I	A
<b>Monitorowanie</b>		
Ciągłe monitorowanie rytmu serca zaleca się do czasu ustalenia rozpoznania NSTEMI lub jego wykluczenia	I	C
Zaleca się przyjęcie pacjentów z NSTEMI do oddziału intensywnego nadzoru	I	C
Monitorowanie rytmu serca do 24 h lub do czasu PCI (w zależności od tego, co będzie pierwsze) zaleca się u pacjentów z NSTEMI obciążonych małym ryzykiem zaburzeń rytmu serca <sup>d</sup>	I	C
Monitorowanie rytmu serca przez >24 h zaleca się u pacjentów z NSTEMI obciążonych zwiększonym ryzykiem zaburzeń rytmu serca <sup>e</sup>	I	C
<b>Zalecenia dotyczące pomiarów biomarkerów w celu stratyfikacji rokowania</b>		
Poza oznaczeniem w celach diagnostycznych zaleca się seryjne pomiary hs-cTn w celu oceny rokowania <sup>12,13,119,120</sup>	I	B
Nie zaleca się pomiarów dodatkowych markerów, takich jak: środkowy fragment propeptydu natriuretycznego typu A, białko C-reaktywne oznaczone metodą wysokoczułą, środkowy fragment proadrenomeduliny, GDF-15, kopeptyna i h-FABP w celu rutynowej oceny ryzyka lub rokowania <sup>50,127,129</sup>	III	B
<b>Zalecenia dotyczące leczenia przeciwwzakrzepowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST poddanych przeszłokornej interwencji wieńcowej</b>		
<b>Leczenie przeciwplatekcyjne</b>		
Podawanie kwasu acetylosalicylowego zaleca się u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań w początkowej doustnej dawce nasycającej 150–300 mg (lub 75–250 mg <i>i.v.</i> ) i dawce podtrzymującej 75–100 mg 1 × dz. w ramach leczenia długoterminowego <sup>179-181</sup>	I	A

**Zalecenia dotyczące rozpoznawania, stratyfikacji ryzyka, obrazowania i monitorowania rytmu serca u pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST, cd.**

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się podawanie inhibitora receptora P2Y <sub>12</sub> w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym, nieprzerwanie przez 12 mies., o ile nie występują przeciwwskazania lub nadmierne ryzyko krwawienia <sup>170,171,182</sup> Dostępne opcje:	I	A
prasugrel u pacjentów dotąd nieleczonych inhibitorem P2Y <sub>12</sub> , zakwalifikowanych do PCI (60 mg – dawka nasycająca, 10 mg/d – dawka standardowa, 5 mg/d u pacjentów w wieku ≥75 lat lub z masą ciała <60 kg) <sup>171</sup>	I	B
tikagrelor niezależnie od planowanej strategii leczenia (inwazyjnej lub zachowawczej) (180 mg – dawka nasycająca, 90 mg 2 × dz.) <sup>170</sup>	I	B
klopidogrel (30–600 mg – dawka nasycająca, 75 mg – dzienna dawka), jedynie gdy prasugrel lub tikagrelor są niedostępne, nietolerowane lub przeciwwskazane <sup>182,183</sup>	I	C
Nie zaleca się leczenia antagonistami GP IIb/IIIa u pacjentów z nieznaną anatomią tętnic wieńcowych <sup>188,189</sup>	III	A
Nie zaleca się rutynowego wstępnego leczenia inhibitorem receptora P2Y <sub>12</sub> u pacjentów z nieznaną anatomią tętnic wieńcowych, jeśli zaplanowano u nich wczesne postępowanie inwazyjne <sup>174,177,178,190,191</sup>	III	A
<b>Okołointerwencyjne leczenie przeciwkrzepliwe</b>		
Leczenie przeciwkrzepliwe podawane pozajelitowo zaleca się u wszystkich pacjentów, w połączeniu z leczeniem przeciwplatek z chwilą ustalenia rozpoznania, a w szczególności podczas procedur rewaskularyzacyjnych, uwzględniając ryzyko niedokrwienia i krwawienia <sup>192,193</sup>	I	A
U pacjentów poddanych PCI zaleca się podawanie UFH (w bolusie <i>i.v.</i> dostosowanym do masy ciała podczas PCI: 70–100 IU/kg lub 50–70 IU/kg w połączeniu z inhibitorem GP IIb/IIIa; aktywowany czas krzepnięcia w przedziale 250–350 s lub 200–250 s, jeśli podano inhibitor GP IIb/IIIa)	I	A
W przypadkach leczenia zachowawczego lub ograniczeń logistycznych związanych z transferem chorego na zabieg PCI w wymaganym terminie zaleca się podanie fondaparynuksu. W takich sytuacjach zaleca się też podanie pojedynczego bolusa UFH w czasie PCI <sup>183</sup>	I	B
Zaleca się, aby wybór leku przeciwkrzepliwego dostosowany był zarówno do ryzyka niedokrwienia, jak i ryzyka krwawienia oraz do profilu skuteczności i bezpieczeństwa wybranego leku	I	C
Nie zaleca się zamiany między UFH a LMWH <sup>196</sup>	III	B
<b>Zalecenia dotyczące terapii po interwencji wieńcowej i leczenia podtrzymującego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym uniesienia odcinka ST</b>		
U pacjentów z NSTEMI-ACS leczonych poprzez implantację stentu do tętnicy wieńcowej zaleca się wprowadzenie DAPT z inhibitorem receptora P2Y <sub>12</sub> (oprócz kwasu acetylosalicylowego) przez 12 mies., o ile nie występuje przeciwwskazanie takie jak nadmierne ryzyko krwawienia <sup>170,171,225</sup>	I	A
<b>Zalecenia dotyczące podawania leków przeciwniedokrwiennych w ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST</b>		
Azotany podawane podjęzykowo lub <i>i.v.</i> oraz wczesne rozpoczęcie leczenia β-adrenolitykiem zaleca się u pacjentów z utrzymującymi się objawami niedokrwienia i bez przeciwwskazań do stosowania tych leków	I	C
Zaleca się kontynuowanie przewlekłej terapii β-adrenolitykiem, o ile u pacjenta nie występuje jawna niewydolność serca	I	C
Podawanie azotanów <i>i.v.</i> zaleca się u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub z objawami przedmiotowymi niewydolności serca	I	C
<b>Zalecenia dotyczące kojarzenia leków przeciwplatekowych i przeciwkrzepliwych u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, wymagających przewlekłego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego</b>		
Prewencję udaru zaleca się u pacjentów z AF i ≥1 innym niż płęć czynnikiem ryzyka udaru w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (≥1 pkt u mężczyzn lub ≥2 pkt u kobiet). U pacjentów z ≥2 czynnikami ryzyka innymi niż płęć zaleca się OAC <sup>255-259</sup>	I	A
<b>Pacjenci poddani stentowaniu tętnic wieńcowych</b>		
<b>Leczenie przeciwkrzepliwe</b>		
Podczas PCI zaleca się dodatkowe leczenie przeciwkrzepliwe podawane pozajelitowo, niezależnie od czasu podania ostatniej dawki każdego NOAC i jeśli INR wynosi <2,5 u pacjentów leczonych VKA	I	C
<b>Leczenie przeciwplatekowe</b>		
U pacjentów z AF i ≥1 pkt w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc u mężczyzn i ≥2 pkt u kobiet, po krótkim okresie TAT (do 1 tyg. od ostrego zdarzenia) zaleca się DAT jako standardową strategię, z zastosowaniem NOAC w dawce rekomendowanej w prewencji udaru mózgu i pojedynczego doustnego leku przeciwplatekowego (preferencyjnie klopidogrelu) <sup>238-241,244,245</sup>	I	A
Zaleca się okołozabiegową DAPT złożoną z kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu do 1 tyg. <sup>238-241,244,245</sup>	I	A
Zaleca się zakończenie leczenia przeciwplatekowego u chorych otrzymujących OAC po 12 mies. <sup>236-239,246</sup>	I	B
Nie zaleca się stosowania tikagreloru lub prasugrelu jako części TAT	III	C

**Zalecenia dotyczące rozpoznawania, stratyfikacji ryzyka, obrazowania i monitorowania rytmu serca u pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST, cd.**

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji wieńcowej</b>		
Ramy czasowe dla strategii inwazyjnej		
Natychmiastową strategię inwazyjną (<2 h) zaleca się u pacjentów spełniających $\geq 1$ z następujących kryteriów bardzo dużego ryzyka: – niestabilność hemodynamiczna lub CS – nawracający lub utrzymujący się mimo leczenia ból w klatce piersiowej – zagrażające życiu arytmie – mechaniczne powikłania MI – niewydolność serca jednoznacznie powiązana z NSTEMI-ACS – obniżenie odcinka ST >1 mm w $\geq 6$ odprowadzeniach towarzyszące uniesieniu odcinka ST w aVR i/lub V1	I	C
Wczesną strategię inwazyjną (w ciągu 24 h) zaleca się u pacjentów spełniających którykolwiek z następujących kryteriów dużego ryzyka: – rozpoznanie NSTEMI sugerowane przez algorytm diagnostyczny zalecany w ROZDZIALE 3 – dynamiczne lub prawdopodobnie nowe zmiany odcinka ST-T w sąsiednich odprowadzeniach sugerujące utrzymujące się niedokrwienie – przemijające uniesienie odcinka ST273,362 – >140 pkt w skali GRACE <sup>271,272,277</sup>	I	A
Selektywną strategię inwazyjną po wykonaniu odpowiednich badań w kierunku niedokrwienia lub stwierdzeniu anatomicznie istotnych zwężeń w CCTA zaleca się u pacjentów uznanych za obciążonych małym ryzykiem <sup>267,268,263</sup>	I	A
<b>Aspekty techniczne</b>		
Dostęp przez tętnicę promieniową zaleca się jako standardowy dostęp naczyniowy, chyba że względy proceduralne nakazują inaczej <sup>336,337</sup>	I	A
DES zaleca się preferencyjnie względem stentów metalowych w każdym przypadku PCI, niezależnie od: – obrazu klinicznego – typu zmiany – planowanej operacji niekardiochirurgicznej – przewidywanego czasu trwania DAPT – jednoczesnego leczenia przeciwkrzepliwego <sup>354,365,366</sup>	I	A
Zaleca się oparcie strategii rewaskularyzacji (PCI <i>ad hoc</i> zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie / wielonaczyniowa PCI / CABG) na statusie klinicznym pacjenta i chorobach współistniejących, podobnie jak na ciężkości choroby, tj. rozkładzie i charakterystyce angiograficznych zmian (np. punktacji w skali SYNTAX), według zasad dotyczących stabilnej CAD, <sup>350</sup> aczkolwiek decyzja o natychmiastowej PCI zwężenia odpowiedzialnego za MI nie wymaga konsultacji Kardiologii	I	B
<b>Zalecenia dotyczące zawału mięśnia sercowego bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych</b>		
U wszystkich pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem roboczym MINOCA zaleca się postępowanie zgodne z algorytmem diagnostycznym, w celu odróżnienia rzeczywistego MINOCA od alternatywnego rozpoznania	I	C
Zaleca się wykonanie CMR u wszystkich pacjentów z MINOCA bez innej oczywistej przyczyny choroby <sup>370</sup>	I	B
U pacjentów ze wstępnym rozpoznaniem MINOCA i ustaloną przyczyną końcową leżącą u podłoża choroby zaleca się leczenie zgodne z wytycznymi dotyczącymi dla tej choroby	I	C
<b>Zalecenia dotyczące pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST i niewydolnością serca lub wstrząsem kardiogenym</b>		
Pilne wykonanie koronarografii zaleca się u pacjentów w CS wnikającym ACS <sup>205,416,417</sup>	I	B
Pilne wykonanie PCI zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie zaleca się u pacjentów w CS spowodowanym przez NSTEMI-ACS, niezależnie od opóźnienia od początku objawów, jeśli tylko anatomia tętnic wieńcowych pozwala na wykonanie PCI <sup>205,417</sup>	I	B
Pilne wykonanie CABG zaleca się u pacjentów w CS, jeśli anatomia tętnic wieńcowych nie pozwala na wykonanie PCI <sup>205,417</sup>	I	B
Zaleca się niezwłoczne wykonanie pilnej echokardiografii w celu oceny czynności LV i funkcji zastawek oraz wykluczenia powikłań mechanicznych	I	C
W przypadkach niestabilności hemodynamicznej zaleca się pilną naprawę (chirurgiczną lub przezcewnikową) powikłań mechanicznych ACS, zgodnie z decyzją Kardiologii	I	C
Nie zaleca się rutynowego użycia IABP u pacjentów w CS i bez mechanicznych powikłań związanych z ACS <sup>413,414,415</sup>	III	B
Nie zaleca się wykonywania rutynowej natychmiastowej rewaskularyzacji zmian nieodpowiedzialnych za MI u pacjentów z NSTEMI-ACS i wielonaczyniową chorobą wieńcową przyjętych w CS <sup>346,408</sup>	III	B



**Zalecenia dotyczące rozpoznawania, stratyfikacji ryzyka, obrazowania i monitorowania rytmu serca u pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST, cd.**

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Zalecenia dotyczące cukrzycy u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST</b>		
Zaleca się przesiewową ocenę wszystkich pacjentów z NSTE-ACS pod kątem cukrzycy oraz częste monitorowanie glikemii u chorych z wcześniej rozpoznaną cukrzycą lub hiperglikemią przy przyjęciu	I	C
Zaleca się unikanie hipoglikemii <sup>424-427</sup>	I	B
<b>Zalecenia dotyczące pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST</b>		
<b>Stratyfikacja ryzyka w przewlekłej chorobie nerek</b>		
Zaleca się stosowanie takich samych strategii diagnostycznych i terapeutycznych u pacjentów z CKD (może być konieczne dostosowanie dawki leku) jak u chorych z prawidłową czynnością nerek	I	C
Zaleca się ocenę czynności nerek za pomocą oznaczenia eGFR u wszystkich pacjentów	I	C
<b>Rewaskularyzacja mięśnia sercowego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek</b>		
Zaleca się użycie nisko- lub izosmolarnego środka kontrastowego (w najmniejszej możliwej objętości) w ramach strategii inwazyjnych <sup>405,441,442,445,446</sup>	I	A
<b>Zalecenia dotyczące starszych osób z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST</b>		
Zaleca się stosowanie takich samych strategii diagnostycznych i terapeutycznych u starszych pacjentów jak u młodszych <sup>458</sup>	I	B
Zaleca się stosowanie takich samych strategii interwencyjnych u starszych pacjentów jak u młodszych <sup>463,467</sup>	I	B
Wybór i dawkowanie leku przeciwzakrzepowego, podobnie jak prewencję wtórną powinno się dostosować do czynności nerek, a także do indywidualnych przeciwwskazań pacjenta <sup>461</sup>	I	B
<b>Zalecenia dotyczące zmian stylu życia u osób po ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST</b>		
Pożądane modyfikacje czynników warunkujących styl życia w połączeniu z odpowiednim leczeniem farmakologicznym zaleca się w celu ograniczenia śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz chorobowości, a także w celu poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem <sup>487-497</sup>	I	A
Zaleca się interwencje poznawczo-behawioralne, jako pomoc choremu we wprowadzeniu zdrowego stylu życia <sup>498-500</sup>	I	A
Zaleca się wielodyscyplinarną rehabilitację kardiologiczną opartą na ćwiczeniach fizycznych u pacjentów z CAD jako efektywną metodę zarówno wprowadzenia zdrowego stylu życia, jak i korzystnej modyfikacji czynników ryzyka, w celu ograniczenia śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz chorobowości, a także w celu poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem <sup>487,497,501</sup>	I	A
Zaleca się zaangażowanie w opiekę nad pacjentami profesjonalnych pracowników ochrony zdrowia z wielu dziedzin (kardiologów, lekarzy ogólnych, pielęgniarek, dietetyków, fizjoterapeutów, psychologów, farmaceutów), w celu ograniczenia śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz chorobowości, a także w celu poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem <sup>492,499,502,503</sup>	I	A
Zaleca się interwencje psychologiczne w celu złagodzenia objawów depresji u pacjentów z CAD i tym samym uzyskania poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem <sup>504,505</sup>	I	B
Coroczne szczepienia przeciw grypie zaleca się u pacjentów z CAD, w szczególności u osób w starszym wieku, w celu zmniejszenia chorobowości <sup>505-511</sup>	I	B
<b>Zalecenia dotyczące długoterminowego leczenia farmakologicznego po ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (z wyłączeniem terapii przeciwzakrzepowych)</b>		
<b>Leki hipolipemizujące</b>		
Zaleca się stosowanie statyn u wszystkich pacjentów z NSTE-ACS. Celem jest obniżenie poziomu LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej i/lub uzyskanie stężenia LDL-C $< 1,4$ mmol/l ( $< 55$ mg/dl) <sup>533,534</sup>	I	A
Jeśli nie uzyskano docelowego poziomu LDL-C <sup>f</sup> po 4–6 tyg. stosowania statyn w maksymalnej tolerowanej dawce, zaleca się ich połączenie z ezetymibem <sup>514,535</sup>	I	B
Jeśli nie uzyskano docelowego poziomu LDL-C <sup>f</sup> po 4–6 tyg. mimo stosowania maksymalnej tolerowanej terapii statynami i ezetymibem zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 <sup>520,535</sup>	I	B
<b>Inhibitory ACE lub ARB</b>		
Stosowanie inhibitorów ACE (lub ARB w przypadkach nietolerancji inhibitorów ACE) zaleca się u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną LVEF ( $< 40\%$ ), cukrzycą lub CKD, o ile nie ma przeciwwskazań (np. ciężkiej niewydolności nerek, hiperkaliemii itd.), w celu redukcji śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej oraz chorobowości sercowo-naczyniowej <sup>536-538</sup>	I	A
<b><math>\beta</math>-adrenolityki</b>		
Stosowanie $\beta$ -adrenolityków zaleca się u pacjentów ze skurczową dysfunkcją LV lub niewydolnością serca z obniżoną LVEF ( $< 40\%$ ) <sup>539-541</sup>	I	A

**Zalecenia dotyczące rozpoznawania, stratyfikacji ryzyka, obrazowania i monitorowania rytmu serca u pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST, cd.**

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>MRA</b>		
Stosowanie MRA zaleca się u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną LVEF (<40%) w celu redukcji śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej oraz chorobowości sercowo-naczyniowej <sup>548,549</sup>	I	A
<b>Inhibitory pompy protonowej</b>		
Jednoczesne stosowanie inhibitora pompy protonowej zaleca się u pacjentów otrzymujących kwas acetylosalicylowy w monoterapii, DAPT, DAT, TAT lub OAC w monoterapii, obciążonych dużym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego, w celu redukcji ryzyka krwawień z żołądka <sup>169</sup>	I	A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c Nie dotyczy pacjentów wypisanych w tym samym dniu, u których wykluczono NSTEMI.

d Jeśli pacjent nie spełnia żadnego z następujących kryteriów: niestabilność hemodynamiczna, poważne arytmie, LVEF <40%, nieskuteczna reperfuzja, dodatkowe krytyczne zwężenia tętnic wieńcowych w głównych naczyniach, powikłania związane z przeszłorną rewaskularyzacją lub >140 pkt w skali ryzyka GRACE (jeśli je oceniano).

e Jeśli jest spełnione jedno lub więcej z powyższych kryteriów.

f U pacjentów obciążonych bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (takich jak chorzy z ACS) zaleca się redukcję poziomu LDL-C o  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowej i docelowy poziom LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl).

Skróty: ACE – konwertaza angiotensyny, ACS – ostre zespoły wieńcowe, AF – migotanie przedsionków, ARB – bloker receptora angiotensyny, CABG – pomost(owanie) aortalno-wieńcowe, CAD – choroba wieńcowa, CCTA – angiografia tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat (2 pkt), cukrzyca, udar mózgu (2 pkt) – choroba naczyniowa, wiek 65–74, płeć (żeńską), CKD – przewlekła choroba nerek, CMR – rezonans magnetyczny serca, CS – wstrząs kardiogeny, DAPT – podwójna terapia przeciwplatekowa, DAT – podwójna terapia przeciwzakrzepowa, DES – stent uwalniający lek, EKG – elektrokardiogram/elektrokardiografia, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, FFR – cząstkowa rezerwa przepływu, GDF-15 – czynnik różnicowania wzrostu 15, GP – glikoproteina, GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events, h-FABP – sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe, hs-cTn – troponina sercowa oznaczona metodą wysokoczułą, IABP – kontrapulsacja wewnątrzaoortalna, ICA – inwazyjna koronarografia, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, *i.v.* – dożylnie, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, LV – lewa komora, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, MI – zawał mięśnia sercowego, MINOCA – zawał mięśnia sercowego bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych, MRA – antagonistą receptora mineralokortykoidowego, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwym niebędący antagonistą witaminy K, NSTEMI – zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, NSTEMI-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, OAC – doustne leczenie/leki przeciwkrzepliwie, PCI – przeszłorna interwencja wieńcowa, PCSK9 – proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typu 9, TAT – potrójna terapia przeciwzakrzepowa, UFH – heparyna niefrakcjonowana, VKA – antagoniści witaminy K

## 15. Suplement

Dane uzupełniające wraz z dodatkowymi rycinami i tabelami stanowiącymi uzupełnienie całego tekstu udostępniono na stronie internetowej „European Heart Journal” oraz na stronie internetowej ESC pod adresem [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines) oraz na stronie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego <https://www.mp.pl/kardiologia/polska/zeszyty-edukacyjne/wytyczne-esc/>.

## 16. Załącznik

**Afiliacje autorów/członków Grupy Roboczej:**  
**Emanuele Barbato**, Advanced Biomedical Sciences, University Federico II, Neapol, Włochy;  
**Olivier Barthélémy**, Sorbonne Université, ACTION Study Group, Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière (Assistance Publique- Hôpitaux de Paris) (AP-HP), Paryż, Francja;  
**Johann Bauersachs**, Department of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hanower, Niemcy;  
**Deepak L. Bhatt**, Brigham and Women’s Hospital and Harvard Medical School, Boston, Stany Zjednoczone;  
**Paul Dendale**, Faculty of Medicine and Life Sciences, Hasselt University, Hasselt, Belgia;  
**Maria Dorobantu**, Cardiology, “Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bukareszt, Rumunia;  
**Thor Edvardsen**, Cardiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norwegia;  
**Thierry Folliguet**, UPEC, Cardiac surgery, Hôpital

Henri Mondor (Assistance Publique Hôpitaux de Paris), Créteil, Francja;  
**Chris P. Gale**, Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds, Leeds, Wielka Brytania;  
**Martine Gilard**, Cardiology, CHU La Cavale Blanche, Brest, Francja;  
**Alexander Jobs**, Department of Internal Medicine/ Cardiology, Heart Center Leipzig at University of Leipzig, Lipsk, Niemcy;  
**Peter Jüni**, Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael’s Hospital, Toronto, Kanada;  
**Ekaterini Lambrinou**, Department of Nursing, School of Health Sciences, Cyprus University of Technology, Limassol, Cypr;  
**Basil S. Lewis**, Cardiovascular Clinical Trials Institute, Lady Davis Carmel Medical Center and the Ruth and Bruce Rappaport School of Medicine, Hajfa, Izrael;  
**Julinda Mehilli**, Munich University Clinic, Ludwig-Maximilians University, Monachium, Niemcy;  
**Emanuele Meliga**, Interventional Cardiology, AO Mauriziano Umberto I, Turyn, Włochy;  
**Béla Merkely**, Heart and Vascular Center, Semmelweis University, Budapeszt, Węgry;  
**Christian Mueller**, Cardiovascular Research Institute Basel (CRIB) and Cardiology, University Hospital Basel, University of Basel, Bazylea, Szwajcaria;  
**Marco Roffi**, Geneva University Hospitals, Genewa, Szwajcaria;  
**Frans H. Rutten**, General Practice, Julius Center for Health Sciences and Primary Care,

University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Holandia; **Dirk Sibbing**, Privatklinik Lauterbacher Mühle am Ostersee, Monachium, Niemcy; and Ludwig-Maximilians Universität München, Monachium, Niemcy; **George C.M. Siontis**, Department of Cardiology, University Hospital of Bern, Inselspital, Berno, Szwajcaria.

**Komisja ESC ds. Wytucznych Postępowania (CPG):** Stephan Windecker (Przewodniczący) (Szwajcaria) Victor Aboyans (Francja), Colin Baigent (Wielka Brytania), Jean-Philippe Collet (Francja), Veronica Dean (Francja), Victoria Delgado (Holandia), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Chris P. Gale (Wielka Brytania), Diederick E. Grobbee (Holandia), Sigrun Halvorsen (Norwegia), Gerhard Hindricks (Niemcy), Bernard Iung (Francja), Peter Jüni (Kanada), Hugo A. Katus (Niemcy), Ulf Landmesser (Niemcy), Christophe Leclercq (Francja), Maddalena Lettino (Włochy), Basil S. Lewis (Izrael), Béla Merkely (Węgry), Christian Mueller (Szwajcaria), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Anna Sonia Petronio (Włochy), Dimitrios J. Richter (Grecja), Marco Roffi (Szwajcaria) Evgeny Shlyakhto (Federacja Rosyjska), Iain A. Simpson (Wielka Brytania), Miguel Sousa – Uva (Portugalia), and Rhian M. Touyz (Wielka Brytania).

**Narodowe towarzystwa kardiologiczne wchodzące w skład ESC**, które aktywnie uczestniczyły w procesie recenzowania „Wytucznych ESC dotyczących postępowania u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST (2020)”:

**Algeria:** Algerian Society of Cardiology, Mohammed Chettibi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet G. Hayrapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Azerbejdżan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; **Białoruś:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Valeriy I. Stelmashok; **Belgia:** Belgian Society of Cardiology, Marc Claeys; **Bośnia i Hercegowina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Zumreta Kušljugić; **Bułgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Plamen Marinov Gatzov; **Chorwacja:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric; **Cypr:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios Panayi; **Republika Czeska:** Czech Society of Cardiology, Martin Mates; **Dania:** Danish Society of Cardiology, Rikke Sorensen; **Egipt:** Egyptian Society of Cardiology, Khaled Shokry; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Olli A. Kajander; **Francja:** French Society of Cardiology, Philippe Commeau; **Gruzja:** Georgian Society of Cardiology, Alexander Aladashvili; **Niemcy:** German Cardiac Society, Steffen Massberg; **Grecja:** Hellenic Society of Cardiology, Dimitrios Nikas; **Węgry:** Hungarian

Society of Cardiology, Dávid Becker; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Ingibjörg J. Guðmundsdóttir; **Irlandia:** Irish Cardiac Society, Aaron J. Peace; **Izrael:** Israel Heart Society, Roy Beigel; **Włochy:** Italian Federation of Cardiology, Ciro Indolfi; **Kazachstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Nazipa Aidargaliyeva; **Republika Kosowa:** Kosovo Society of Cardiology, Shpend Elezi; **Kirgistan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Medet Beishenkulov; **Łotwa:** Latvian Society of Cardiology, Aija Maca; **Litwa:** Lithuanian Society of Cardiology, Olivija Gustiene; **Luksemburg:** Luxembourg Society of Cardiology, Philippe Degrell; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Andrew Cassar Maempel; **Republika Mołdawii:** Moldavian Society of Cardiology, Victoria Ivanov; **Holandia:** Netherlands Society of Cardiology, Peter Damman; **Północna Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Sasko Kedev; **Norwegia:** Norwegian Society of Cardiology, Terje K. Steigen; **Polska:** Polish Cardiac Society, Jacek Legutko; **Portugalia:** Portuguese Society of Cardiology, João Morais; **Rumunia:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **Federacja Rosyjska:** Russian Society of Cardiology, Dmitry Duplyakov; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Milan Pavlović; **Słowacja:** Slovak Society of Cardiology, Marek Orban; **Słowenia:** Slovenian Society of Cardiology, Matjaž Bunc; **Hiszpania:** Spanish Society of Cardiology, Borja Ibáñez; **Szwecja:** Swedish Society of Cardiology, Robin Hofmann; **Szwajcaria:** Swiss Society of Cardiology, Oliver Gaemperli; **Syryjska Republika Arabska:** Syrian Cardiovascular Association, Yassin Bani Marjeh; **Tunezja:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio Vascular Surgery, Faouzi Addad; **Turcja:** Turkish Society of Cardiology, Eralp Tutar; **Ukraina:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko; **Wielka Brytania i Północna Irlandia:** British Cardiovascular Society, Nina Karia.

## 17. Piśmiennictwo

- 1 Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borgner MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37: 267–315.
- 2 Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39: 119–177.
- 3 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019; 40: 237–269.
- 4 Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, Simoons ML, Akkerhuis M, Ohman EM, Kitt MM, Vahanian A, Ruzyllo W, Karsch K, Califf RM,



- Topol EJ. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation*. 2000; 102: 1101–1106.
- 5 Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, Pena-Sing I, Axel L, Attubato MJ, Yatskar L, Kalhorn RT, Wood DA, Lobach IV, Hochman JS. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011; 124: 1414–1425.
- 6 Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, McAllister DA, Strachan FE, Newby DE, Mills NL. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation*. 2018; 137: 1236–1245.
- 7 Nestelberger T, Boeddinghaus J, Badertscher P, Twerenbold R, Wildi K, Breitenbucher D, Sabti Z, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Kozuharov N, Strebel I, Szagary L, Schneider D, Jann J, du Fay de Lavallaz J, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Kawecky D, Muzyk P, Keller DJ, Geigy N, Osswald S, Reichlin T, Mueller C, APACE Investigators. Effect of definition on incidence and prognosis of type 2 myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1558–1568.
- 8 Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamens O, Ojeda F, Renne T, Qaderi V, Teltrop E, Kramer S, Quantius L, Zeller T, Karakas M, Blankenberg S, Westermann D. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2017; 38: 3514–3520.
- 9 Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation*. 2013; 127: 2452–2457.
- 10 Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N, Balmelli C, Rubini Gimenez M, Hoeller R, Sakarikos K, Drexler B, Haaf P, Osswald S, Mueller C. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitivity troponin assays. *Am Heart J*. 2013; 165: 371–378 e373.
- 11 Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, Lee KK, Chapman AR, Sandeman D, Stables CL, Adamson PD, Andrews JPM, Anwar MS, Hung J, Moss AJ, O'Brien R, Berry C, Findlay I, Walker S, Cruickshank A, Reid A, Gray A, Collinson PO, Apple FS, McAllister DA, Maguire D, Fox KAA, Newby DE, Tuck C, Harkness R, Parker RA, Keerie C, Weir CJ, Mills NL, High-STEACS investigators. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 392: 919–928.
- 12 Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*. 2014; 35: 552–556.
- 13 Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K, Kurz S, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S, Mueller C. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med*. 2012; 125: 1205–1213 e1201.
- 14 Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLuca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E, TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*. 2001; 286: 2405–2412.
- 15 Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Unstable angina in the era of cardiac troponin assays with improved sensitivity-A clinical dilemma. *Am J Med*. 2017; 130: 1423–1430 e1425.
- 16 Eggers KM, Jernberg T, Lindhagen L, Lindahl B. High-sensitivity cardiac troponin I levels identify patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome who benefit from invasive assessment. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11: 1665–1667.
- 17 Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2004–2013.
- 18 Puelacher C, Gugala M, Adamson PD, Shah A, Chapman AR, Anand A, Sabti Z, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Rubini Gimenez M, Shrestha S, Szagary L, Mueller D, Schumacher L, Kozuharov N, Flores D, du Fay de Lavallaz J, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Fahrni G, Osswald S, Reichlin T, Mills NL, Mueller C. Incidence and outcomes of unstable angina compared with non-ST-elevation myocardial infarction. *Heart*. 2019; 105: 1423–1431.
- 19 Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, Cornel JH, Himmelmann A, Giannitsis E, Harrington RA, Held C, Husted S, Katus HA, Mahaffey KW, Steg PG, Storey RF, James SK, study group PLATO. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2014; 129: 293–303.
- 20 Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, Lemesle G, Motreff P, Popovic B, Khalife K, Labeque JN, Perret T, Le Ray C, Orion L, Jouve B, Blanchard D, Peycher P, Silvain J, Steg PG, Goldstein P, Gueret P, Belle L, Aissaoui N, Ferrieres J, Schiele F, Danchin N, USIK, USIC 2000, and FAST-MI investigators. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017; 136: 1908–1919.
- 21 Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr., Kirk JD, Smith SC Jr., Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol*. 2006; 97: 437–442.
- 22 Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S, Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2285–2293.
- 23 Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. *Ann Emerg Med*. 2012; 60: 766–776.
- 24 Nestelberger T, Cullen L, Lindahl B, Reichlin T, Greenslade JH, Giannitsis E, Christ M, Morawiec B, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Wussler DN, Koehlin L, Twerenbold R, Parsonage W, Boeddinghaus J, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Wildi K, Buerge T, Badertscher P, DuFaydeLavallaz J, Strebel I, Croton L, Bendig G, Osswald S, Pickering JW, Than M, Mueller C, APACE, ADAPT and TRAPIDAMI Investigators. Diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *Heart*. 2019; 105: 1559–1567.
- 25 Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamens O, Ojeda F, Schafer S, Keller T, Blankenberg S, Clemmensen P, Westermann D. Right bundle branch block in patients with suspected myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019; 8: 161–166.
- 26 Abacherli R, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Machler P, Sassi R, Rivolta MW, Roonizi EK, Mainardi LT, Kozuharov N, Rubini Gimenez M, Wildi K, Grimm K, Sabti Z, Hillinger P, Puelacher C, Strebel I, Cupa J, Badertscher P, Roux I, Schmid R, Leber R, Osswald S, Mueller C, Reichlin T. Diagnostic and prognostic values of the V-index, a novel ECG marker quantifying spatial heterogeneity of ventricular repolarization, in patients with symptoms suggestive of non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2017; 236: 23–29.
- 27 Strebel I, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Abacherli R, Rubini Gimenez M, Wildi K, Grimm K, Puelacher C, Badertscher P, Sabti Z, Breitenbucher D, Jann J, Selman F, du Fay de Lavallaz J, Scharli N, Nestelberger T, Stelzig C, Freese M, Schumacher L, Osswald S, Mueller C, Reichlin T. Diagnostic value of the cardiac electrical biomarker, a novel ECG marker indicating myocardial injury, in patients with symptoms suggestive of non-ST-elevation myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018; 23: e12538.
- 28 Strebel I, Twerenbold R, Wussler D, Boeddinghaus J, Nestelberger T, du Fay de Lavallaz J, Abacherli R, Maechler P, Mannhart D, Kozuharov N, Rubini Gimenez M, Wildi K, Szagary L, Sabti Z, Puelacher C, Badertscher P, Keller DJ, Miro O, Fuenzalida C, Calderon S, Martin-Sanchez FJ, Iglesias SL, Osswald S, Mueller C, Reichlin T. Incremental diagnostic and prognostic value of the QRS-T angle, a 12-lead ECG marker quantifying heterogeneity of depolarization and repolarization, in patients with suspected non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019; 277: 8–15.
- 29 Mueller C, Giannitsis E, Mockel M, Huber K, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS, Lindahl B, Biomarker Study Group of the ESC Acute Cardiovascular Care Association. Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel biomarker based strategies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017; 6: 218–222.
- 30 Mockel M, Giannitsis E, Mueller C, Huber K, Jaffe AS, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Lindahl B, Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Editor's choice-rule-in of acute myocardial infarction: focus on troponin. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017; 6: 212–217.
- 31 Katus H, Ziegler A, Kincin O, Giannitsis E, Stough WG, Achenbach S, Blankenberg S, Brueckmann M, Collinson P, Comanicu D, Crea F, Dinh W, Ducrocq G, Flachskampf FA, Fox KAA, Friedrich MG, Hebert KA, Himmelmann A, Hlatky M, Lautsch D, Lindahl B, Lindholm D, Mills NL, Minotti G, Mockel M, Omland T, Semjonow V. Early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2017; 38: 3049–3055.
- 32 Giannitsis E, Mair J, Christersson C, Siegbahn A, Huber K, Jaffe AS, Peacock WF, Plebani M, Thygesen K, Mockel M, Mueller C, Lindahl B, Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology (ESC) Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). How to use D-dimer in acute cardiovascular care. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017; 6: 69–80.
- 33 Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, Sorensen NA, Chapman AR, Shah ASV, Anand A, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P, Mokhtari A, Pickering JW, Troughton RW, Greenslade J, Parsonage W, Mueller-Hennessen M, Gori T, Jernberg T, Morris N, Liebetau C, Hamm C, Katus HA, Munzel T, Landmesser U, Salomaa V, Iacoviello L, Ferrario MM, Giampaoli S, Kee F, Thorand B, Peters A, Borchini R, Jorgensen T, Soderberg S, Sans S, Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Renne T, Lackner KJ, Worster A, Body R, Ekelund U, Kavsak PA, Keller T, Lindahl B, Wild P, Giannitsis E, Than M, Cullen LA, Mills NL, Mueller C, Zeller T, Westermann D, Blankenberg S. Application of high-sensitivity troponin in suspected myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2529–2540.
- 34 Westermann D, Neumann JT, Sorensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14: 472–483.
- 35 Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Puelacher C, Sabti Z, Rubini Gimenez M, Tschirky S, du Fay de Lavallaz J, Kozuharov N, Szagary L, Mueller D, Breidhardt T, Strebel I, Flores Widmer D, Shrestha S, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Geigy N, Keller DJ, Rentsch K, von Eckardstein A, Osswald S, Reichlin T, Mueller C. 0/1-hour triage algorithm for myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation*. 2018; 137: 436–451.
- 36 Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Neumann JT, Lindahl B, Giannitsis E, Sorensen NA, Badertscher P, Jann JE, Wussler D, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Wildi K, Strebel I, Du Fay de Lavallaz J, Selman F, Sabti Z, Kozuharov N, Potlukova E, Rentsch K, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller DJ, Osswald S, Reichlin T, Westermann D, Blankenberg S, Mueller C, APACE, BACC, and TRAPID-AMI Investigators.



Impact of age on the performance of the ESC 0/1h algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3780–3794.

37 Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Koehlin L, Wussler D, Meier M, Troester V, Zimmermann T, Badertscher P, Wildi K, Gimenez Rubini, Lopez-Ayala M, Potlukova P, Miro O, Martin-Sanchez O, Kawecki FJ, Geigy D, Keller N, Reichlin DJ, Mueller T, APACE Investigators. C. Clinical use of a new high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected myocardial infarction. *Clin Chem*. 2019; 65: 1426–1436.

38 Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, Zellweger C, Moehring B, Stallone F, Sou SM, Mueller M, Denhaerynck K, Mosimann T, Reiter M, Meller B, Freese M, Stelzig C, Klimmeck I, Voegelé J, Hartmann B, Rentsch K, Osswald S, Mueller C. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2303–2311.

39 Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Badertscher P, Wildi K, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Keser E, Rubini Gimenez M, Wussler D, Kozuharov N, Rentsch K, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Stefanelli S, Geigy N, Keller DJ, Reichlin T, Mueller C, APACE Investigators. Clinical validation of a novel high-sensitivity cardiac troponin I assay for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 2018; 64: 1347–1360.

40 Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Koehlin L, Meier M, Troester V, Wussler D, Badertscher P, Wildi K, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Rubini Gimenez M, Zimmermann T, Hafner B, Potlukova E, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Keller DJ, Reichlin T, Mueller C, APACE Investigators. High-sensitivity cardiac troponin I assay for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 2019; 65: 893–904.

41 Collinson PO, Saenger AK, Apple FS, IFCC C-CB. High-sensitivity, contemporary and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids developed by the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers. *Clin Chem Lab Med*. 2019; 57: 623–632.

42 Pickering JW, Young JM, George PM, Watson AS, Aldous SJ, Troughton RW, Pemberton CJ, Richards AM, Cullen LA, Than MP. Validity of a novel point-of care troponin assay for single-test rule-out of acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol*. 2018; 3: 1108–1112.

43 Sorensen NA, Neumann JT, Ojeda F, Giannitsis E, Spanuth E, Blankenberg S, Westermann D, Zeller T. Diagnostic evaluation of a high-sensitivity troponin I point-of-care assay. *Clin Chem*. 2019; 65: 1592–1601.

44 Boeddinghaus J, Nestelberger T, Koehlin L, Wussler D, Lopez-Ayala P, Walter JE, Troester V, Ratmann PD, Seidel F, Zimmermann T, Badertscher P, Wildi K, Rubini Gimenez M, Potlukova E, Strebel I, Freese M, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Kawecki D, Keller DJ, Gualandro DM, Christ M, Twerenbold R, Mueller C, APACE Investigators. Early diagnosis of myocardial infarction with point-of-care high-sensitivity cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 1111–1124.

45 Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Cardiac troponin elevation in patients without a specific diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 1–9.

46 Kaier TE, Twerenbold R, Puelacher C, Marjot J, Imambaccus N, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P, Sabti Z, Gimenez MR, Wildi K, Hillinger P, Grimm K, Loeffel S, Shrestha S, Widmer DF, Cupa J, Kozuharov N, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Rentsch K, Lohrmann J, Kloos W, Osswald S, Reichlin T, Weber E, Marber M, Mueller C. Direct comparison of cardiac myosin-binding protein C with cardiac troponins for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2017; 136: 1495–1508.

47 Boeddinghaus J, Reichlin T, Nestelberger T, Twerenbold R, Meili Y, Wildi K, Hillinger P, Gimenez MR, Cupa J, Schumacher L, Schuber M, Badertscher P, Corbiere S, Grimm K, Puelacher C, Sabti Z, Widmer DF, Schaefer N, Kozuharov N, Shrestha S, Burge T, Machler P, Buchi M, Rentsch K, Miro O, Lopez B, Martin-Sanchez FJ, Rodriguez-Adrada E, Morawiec B, Kawecki D, Ganovska E, Parenica J, Lohrmann J, Buser A, Keller DJ, Osswald S, Mueller C. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with mild elevations of cardiac troponin. *Clin Res Cardiol*. 2017; 106: 457–467.

48 Hillinger P, Twerenbold R, Jaeger C, Wildi K, Reichlin T, Rubini Gimenez M, Engels U, Miro O, Boeddinghaus J, Puelacher C, Nestelberger T, Rothlisberger M, Ernst S, Rentsch K, Mueller C. Optimizing early rule-out strategies for acute myocardial infarction: utility of 1-hour copeptin. *Clin Chem*. 2015; 61: 1466–1474.

49 Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopf L, Ojeda FM, Roth A, Bickel C, Baldus S, Sinning CR, Wild PS, Lubos E, Preetz D, Kunde J, Hartmann O, Bergmann A, Post F, Lackner KJ, Genth-Zotz S, Nicaud V, Tiret L, Munzel TF, Blankenberg S. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2096–2106.

50 Mockel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, Katus H, Liebetrau C, Muller C, Muller R, Peitsmeyer P, von Recum J, Tajic M, Vollert JO, Giannitsis E. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J*. 2015; 36: 369–376.

51 Mueller C, Giannitsis E, Huber K, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS, Lindahl B, Study ESC Group on Biomarkers in Cardiology of the Acute Cardiovascular Care Association. Use of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018; 7: 570–576.

52 Mueller-Hennessen M, Lindahl B, Giannitsis E, Vafaie M, Biener M, Haushofer AC, Seier J, Christ M, Alquezar-Arbe A, deFilippi CR, McCord J, Body R, Panteghini M, Jernberg T, Plebani M, Verschuren F, French JK, Christenson RH, Dinkel C, Katus HA, Mueller C. Combined testing of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T at presentation in comparison to other algorithms for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019; 276: 261–267.

53 Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 60–68.

54 Stallone F, Schoenenberger AW, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Walz B, Naduvilekoot Devasia A, Bergner M, Twerenbold R, Wildi K, Reichlin T, Hillinger P, Erne P, Mueller C. Incremental value of copeptin in suspected acute myocardial infarction very early after symptom onset. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016; 5: 407–415.

55 Vargas KG, Kassem M, Mueller C, Wojta J, Huber K. Copeptin for the early rule out of non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016; 223: 797–804.

56 Wildi K, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Badertscher P, Wussler D, Gimenez MR, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Dietsche S, Walter J, Kozuharov N, Morawiec B, Miro O, Javier Martin-Sanchez F, Subramaniam S, Geigy N, Keller DJ, Reichlin T, Mueller C, APACE investigators. Comparison of fourteen rule-out strategies for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019; 283: 41–47.

57 Wildi K, Zellweger C, Twerenbold R, Jaeger C, Reichlin T, Haaf P, Faoro J, Gimenez MR, Fischer A, Nelles B, Druey S, Krivoshei L, Hillinger P, Puelacher C, Herrmann T, Campodarve I, Rentsch K, Steuer S, Osswald S, Mueller C. Incremental value of copeptin to highly sensitive cardiac troponin I for rapid rule-out of myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2015; 190: 170–176.

58 Zellweger C, Wildi K, Twerenbold R, Reichlin T, Naduvilekoot A, Neuhaus JD, Balmelli C, Gabutti M, Al Afify A, Ballarino P, Jager C, Druey S, Hillinger P, Haaf P, Vilaplana C, Darboubret B, Ebmeyer S, Rubini Gimenez M, Moehring B, Osswald S, Mueller C. Use of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T for diagnosis and prognosis in patients with diabetes mellitus and suspected acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2015; 190: 190–197.

59 Kavsak PA, Neumann JT, Cullen L, Than M, Shortt C, Greenslade JH, Pickering JW, Ojeda F, Ma J, Clayton N, Sherbino J, Hill SA, McQueen M, Westermann D, Sorensen NA, Parsonage WA, Griffith L, Mehta SR, Devereaux PJ, Richards M, Troughton R, Pemberton C, Aldous S, Blankenberg S, Worster A. Clinical chemistry score versus high-sensitivity cardiac troponin I and T tests alone to identify patients at low or high risk for myocardial infarction or death at presentation to the emergency department. *CMAJ*. 2018; 190: E974–E984.

60 Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jimenez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ni Ainle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020; 41: 543–603.

61 Ambavane A, Lindahl B, Giannitsis E, Roiz J, Mendivil J, Frankenstein L, Body R, Christ M, Bingisser R, Alquezar A, Mueller C, TRAPID-AMI investigators. Economic evaluation of the one-hour rule-out and rule-in algorithm for acute myocardial infarction using the high-sensitivity cardiac troponin T assay in the emergency department. *PLoS One*. 2017; 12: e0187662.

62 Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Cupa J, Burge T, Machler P, Corbiere S, Grimm K, Gimenez MR, Puelacher C, Shrestha S, Flores Widmer D, Fuhrmann J, Hillinger P, Sabti Z, Honegger U, Schaefer N, Kozuharov N, Rentsch K, Miro O, Lopez B, Martin-Sanchez FJ, Rodriguez-Adrada E, Morawiec B, Kawecki D, Ganovska E, Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller DJ, Osswald S, Reichlin T, Mueller C. Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Circulation*. 2017; 135: 1597–1611.

63 Ljung L, Lindahl B, Eggers KM, Frick M, Linder R, Lofmark HB, Martinsson A, Melki D, Sarkar N, Svensson P, Jernberg T. A rule-out strategy based on high-sensitivity troponin and HEART score reduces hospital admissions. *Ann Emerg Med*. 2019; 73: 491–499.

64 Odqvist M, Andersson PO, Tygesen H, Eggers KM, Holzmann MJ. High-sensitivity troponins and outcomes after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 2616–2624.

65 Twerenbold R, Jaeger C, Rubini Gimenez M, Wildi K, Reichlin T, Nestelberger T, Boeddinghaus J, Grimm K, Puelacher C, Moehring B, Pretre G, Schaefer N, Campodarve I, Rentsch K, Steuer S, Osswald S, Mueller C. Impact of high-sensitivity cardiac troponin on use of coronary angiography, cardiac stress testing, and time to discharge in suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016; 37: 3324–3332.

66 Stoyanov KM, Hund H, Biener M, Gandowitz J, Riedle C, Lohr J, Mueller-Hennessen M, Vafaie M, Katus HA, Giannitsis E. RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020; 9: 39–51.

67 Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordonez-Llanos J, deFilippi C, McCord J, Body R, Panteghini M, Jernberg T, Plebani M, Verschuren F, French J, Christenson R, Weiser S, Bendig G, Dilba P, Lindahl B, Investigators TRAPID-AMI. Multicenter evaluation of a 0-hour/1-hour algorithm in the diagnosis of myocardial infarction with high-sensitivity cardiac troponin T. *Ann Emerg Med*. 2016; 68: 76–87 e74.

68 Neumann JT, Sorensen NA, Schwemer T, Ojeda F, Bourry R, Sciacca V, Schaefer S, Waldeyer C, Sinning C, Renne T, Than M, Parsonage W, Wildi K, Makarova N, Schnabel RB, Lindmesser U, Mueller C, Cullen L, Greeneslade J, Zeller T, Blankenberg S, Karakas M, Westermann D. Diagnosis of myocardial infarction using a high-sensitivity troponin I 1-hour algorithm. *JAMA Cardiol*. 2016; 1: 397–404.

- 69 Twerenbold R, Neumann JT, Sorensen NA, Ojeda F, Karakas M, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Wildi K, Kozuharov N, Breitenbuecher D, Biskup E, du Fay de Lavallaz J, Flores D, Wussler D, Miro O, Martin Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Geigy N, Keller DJ, Zeller T, Reichlin T, Blankenberg S, Westermann D, Mueller C. Prospective validation of the 0/1-h algorithm for early diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 620–632.
- 70 Wildi K, Nelles B, Twerenbold R, Rubini Gimenez M, Reichlin T, Singeisen H, Druey S, Haaf P, Sabti Z, Hillinger P, Jaeger C, Campodarve I, Kreuztlinger P, Puelacher C, Moreno Weidmann Z, Gugala M, Pretre G, Doerflinger S, Wagener M, Stallone F, Freese M, Stelzig C, Rentsch K, Bassetti S, Bingisser R, Osswald S, Mueller C. Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. *Am Heart J*. 2016; 181: 16–25.
- 71 Badertscher P, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Wildi K, Wussler D, Schwarz J, Puelacher C, Gimenez Rubini M, Kozuharov N, du Fay de Lavallaz J, Cerminara SE, Potlukova E, Rentsch K, Miro O, Lopez B, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Muzyk P, Keller DJ, Reichlin T, Mueller C, APACE Investigators. Direct comparison of the 0/1h and 0/3h algorithms for early rule-out of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2018; 137: 2536–2538.
- 72 Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J, Ferry AV, Sandeman D, Adamson PD, Andrews J, Tan S, Cheng SF, D'Souza M, Orme K, Strachan FE, Nestelberger T, Twerenbold R, Badertscher P, Reichlin T, Gray A, Shah ASV, Mueller C, Newby DE, Mills NL. Comparison of the efficacy and safety of early rule-out pathways for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2017; 135: 1586–1596.
- 73 Chapman AR, Fujisawa T, Lee KK, Andrews JP, Anand A, Sandeman D, Ferry AV, Stewart S, Marshall L, Strachan FE, Gray A, Newby DE, Shah ASV, Mills NL. Novel high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome. *Heart*. 2019; 105: 616–622.
- 74 Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, Seshadri A, Edmonds MJR, Briffa T, Cullen LA, Quinn S, Karnon J, Chuang A, Nelson AJ, Wright D, Horsfall M, Morton E, French JK, Papendick C. A randomized trial of a 1-hour troponin T protocol in suspected acute coronary syndromes: the Rapid Assessment of Possible Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department With High-Sensitivity Troponin T Study (RAPID-TnT). *Circulation*. 2019; 140: 1543–1556.
- 75 Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, Bassetti S, Steuer S, Winkler K, Peter F, Meissner J, Haaf P, Potocki M, Drexler B, Osswald S, Mueller C. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011; 124: 136–145.
- 76 Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, Moehring B, Ziller R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Haaf P, Potocki M, Wildi K, Balmelli C, Freese M, Stelzig C, Freidank H, Osswald S, Mueller C. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 1211–1218.
- 77 Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamen N, Ojeda F, Schock A, Seddighizadeh P, Zeller T, Westermann D, Blankenberg S. Evaluation of a new ultra-sensitivity troponin I assay in patients with suspected myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019; 283: 35–40.
- 78 Boeddinghaus J, Reichlin T, Cullen L, Greenslade JH, Parsonage WA, Hammett C, Pickering JW, Hawkins T, Aldous S, Twerenbold R, Wildi K, Nestelberger T, Grimm K, Rubini-Gimenez M, Puelacher C, Kern V, Rentsch K, Than M, Mueller C. Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction by use of high-sensitivity cardiac troponin I. *Clin Chem*. 2016; 62: 494–504.
- 79 Chapman AR, Lee KK, McAllister DA, Cullen L, Greenslade JH, Parsonage W, Worster A, Kavask PA, Blankenberg S, Neumann J, Sorensen NA, Westermann D, Buys MM, Verdel GJE, Pickering JW, Than MP, Twerenbold R, Badertscher P, Sabti Z, Mueller C, Anand A, Adamson P, Strachan FE, Ferry A, Sandeman D, Gray A, Body R, Keevil B, Carlton E, Greaves K, Korley FK, Metkus TS, Sandoval Y, Apple FS, Newby DE, Shah ASV, Mills NL. Association of high-sensitivity cardiac troponin I concentration with cardiac outcomes in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA*. 2017; 318: 1913–1924.
- 80 Greenslade J, Cho E, Van Hise C, Hawkins T, Parsonage W, Ungerer J, Tate J, Pretorius C, Than M, Cullen L. Evaluating rapid rule-out of acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin I assay at presentation. *Clin Chem*. 2018; 64: 820–829.
- 81 Pickering JW, Than MP, Cullen L, Aldous S, Ter Avest E, Body R, Carlton EW, Collinson P, Dupuy AM, Ekelund U, Eggers KM, Florkowski CM, Freund Y, George P, Goodacre S, Greenslade JH, Jaffe AS, Lord SJ, Mokhtari A, Mueller C, Munro A, Mustapha S, Parsonage W, Peacock WF, Pemberton C, Richards AM, Sanchis J, Staub LP, Troughton R, Twerenbold R, Wildi K, Young J. Rapid rule out of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin T measurement below the limit of detection: a collaborative meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017; 166: 715–724.
- 82 Shah AS, Anand A, Sandoval Y, Lee KK, Smith SW, Adamson PD, Chapman AR, Langdon T, Sandeman D, Vaswani A, Strachan FE, Ferry A, Stirzaker AG, Reid A, Gray AJ, Collinson PO, McAllister DA, Apple FS, Newby DE, Mills NL, High-STEACS investigators. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet*. 2015; 386: 2481–2488.
- 83 Wildi K, Cullen L, Twerenbold R, Greenslade JH, Parsonage W, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Sabti Z, Rubini-Gimenez M, Puelacher C, Cupa J, Schumacher L, Badertscher P, Grimm K, Kozuharov N, Stelzig C, Freese M, Rentsch K, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Reichlin T, Pickering JW, Than M, Mueller C. Direct comparison of 2 rule-out strategies for acute myocardial infarction: 2-h accelerated diagnostic protocol vs 2-h algorithm. *Clin Chem*. 2017; 63: 1227–1236.
- 84 Nestelberger T, Boeddinghaus J, Greenslade J, Parsonage WA, Than M, Wussler D, Lopez-Ayala P, Zimmermann T, Meier M, Troester V, Badertscher P, Koehlin L, Wildi K, Anwar M, Freese M, Keller DJ, Reichlin T, Twerenbold R, Cullen L, Mueller C, APACE and ADAPT Investigators. Two-hour algorithm for rapid triage of suspected acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin I assay. *Clin Chem*. 2019; 65: 1437–1447.
- 85 Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Reichlin T, Gimenez MR, Puelacher C, Jaeger C, Grimm K, Sabti Z, Hillinger P, Kozuharov N, du Fay de Lavallaz J, Pinck F, Lopez B, Salgado E, Miro O, Bingisser R, Lohrmann J, Osswald S, Mueller C. Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0h/1h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016; 207: 238–245.
- 86 Hammarsten O, Fu ML, Sigurjonsdottir R, Petzold M, Said L, Landin-Wilhelmsen K, Widgren B, Larsson M, Johanson P. Troponin T percentiles from a random population sample, emergency room patients and patients with myocardial infarction. *Clin Chem*. 2012; 58: 628–637.
- 87 Azmy C, Guerdard S, Bonnet X, Gabrielli F, Skalli W. EOS orthopaedic imaging system to study patellofemoral kinematics: assessment of uncertainty. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2010; 96: 28–36.
- 88 Hillinger P, Twerenbold R, Wildi K, Rubini Gimenez M, Jaeger C, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Grimm K, Reichlin T, Stallone F, Puelacher C, Sabti Z, Kozuharov N, Honegger U, Ballarino P, Miro O, Denhaerynck K, Ekrem T, Kohler C, Bingisser R, Osswald S, Mueller C. Gender-specific uncertainties in the diagnosis of acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol*. 2017; 106: 28–37.
- 89 Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV, Chapman AR, Gallacher P, Lee KK, Farrah T, Halbesma N, Blackmur JP, Newby DE, Mills NL, Dhaun N. High-sensitivity cardiac troponin and the risk stratification of patients with renal impairment presenting with suspected acute coronary syndrome. *Circulation*. 2018; 137: 425–435.
- 90 Rubini Gimenez M, Badertscher P, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wussler D, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Reichlin T, Mueller C. Impact of the US food and drug administration-approved sex-specific cutoff values for high-sensitivity cardiac troponin T to diagnose myocardial infarction. *Circulation*. 2018; 137: 1867–1869.
- 91 Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Hillinger P, Wildi K, Jaeger C, Grimm K, Heitzelmann KF, Sabti Z, Badertscher P, Cupa J, Honegger U, Schaefer N, Kozuharov N, du Fay de Lavallaz J, Lopez B, Salgado E, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Adrada ER, Morawiec B, Parenica J, Janovska E, Neugebauer C, Rentsch K, Lohrmann J, Osswald S, Reichlin T, Mueller C. Clinical effect of sex-specific cutoff values of high-sensitivity cardiac troponin T in suspected myocardial infarction. *JAMA Cardiol*. 2016; 1: 912–920.
- 92 Mueller-Hennesen M, Lindahl B, Giannitsis E, Biener M, Vafaie M, de Filippi CR, Christ M, Santalo-Bel M, Panteghini M, Plebani M, Verschuren F, Jernberg T, French JK, Christenson RH, Body R, McCord J, Dilba P, Katus HA, Mueller C, TRAPID-AMI Investigators. Diagnostic and prognostic implications using age- and gender-specific cut-offs for high-sensitivity cardiac troponin T – sub-analysis from the TRAPID-AMI study. *Int J Cardiol*. 2016; 209: 26–33.
- 93 Sorensen NA, Neumann JT, Ojeda F, Schafer S, Magnussen C, Keller T, Lackner KJ, Zeller T, Karakas M, Munzel T, Blankenberg S, Westermann D, Schnabel RB. Relations of sex to diagnosis and outcomes in acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e007297.
- 94 Dahlslett T, Karlsen S, Grenne B, Eek C, Sjolvi B, Skulstad H, Smiseth OA, Edvardsen T, Brunvand H. Early assessment of strain echocardiography can accurately exclude significant coronary artery stenosis in suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27: 512–519.
- 95 Grenne B, Eek C, Sjolvi B, Dahlslett T, Uchto M, Hol PK, Skulstad H, Smiseth OA, Edvardsen T, Brunvand H. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart*. 2010; 96: 1550–1556.
- 96 Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015; 4: 3–5.
- 97 Price S, Platz E, Cullen L, Tavazzi G, Christ M, Cowie MR, Maisel AS, Masip J, Miro O, McMurray JJ, Peacock WF, Martin-Sanchez FJ, Di Somma S, Bueno H, Zeymer U, Mueller C. Acute Heart Failure Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Expert consensus document: echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14: 427–440.
- 98 Fox K, Achenbach S, Bax J, Cosyns B, Delgado V, Dweck MR, Edvardsen T, Flachskampf F, Habib G, Lancellotti P, Muraru D, Neglia D, Pontone G, Schwammenthal E, Sechtem U, Westwood M, Popescu BA. Multimodality imaging in cardiology: a statement on behalf of the Task Force on Multimodality Imaging of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J*. 2019; 40: 553–558.
- 99 Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy IS, Ahmadvazir S, Senior R. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6: 202–209.
- 100 Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. European Association of Echocardiography. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement-Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*. 2009; 30: 278–289.

- 101** Gaibazzi N, Reverberi C, Badano L. Usefulness of contrast stress echocardiography or exercise-electrocardiography to predict long-term acute coronary syndromes in patients presenting with chest pain without electrocardiographic abnormalities or 12-hour troponin elevation. *Am J Cardiol.* 2011; 107: 161–167.
- 102** Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P, Edvardsen T, Lancellotti P, EACVI Scientific Documents Committee for 2014–16 and 2016–18, EACVI Scientific Documents Committee for 2014–16 and 2016–18. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18: 1205–1205af.
- 103** Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, Agati L, Tiemann K, Shivalkar B, von Bardeleben S, Galiuto L, Lardoux H, Trocino G, Carrio I, Le Guludec D, Sambuceti G, Becher H, Colonna P, Ten Cate F, Bramucci E, Cohen A, Bezante G, Aggeli C, Kasprzak JD. Comparison of sulfur hexafluoride microbubble (SonoVue)-enhanced myocardial contrast echocardiography with gated single photon emission computed tomography for detection of significant coronary artery disease: a large European multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 1353–1361.
- 104** Ingnanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, Geller NL, Rhoads KL, Dyke CK, Paterson DI, Syed MA, Aletras AH, Arai AE. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1427–1432.
- 105** Smulders MW, Kietselaer BLJH, Wildberger JE, Dagnelie PC, Brunner-La Rocca HP, Mingels AMA, van Cauwenbergh JYM, Theunissen RALJ, Post MJ, Schalla S, van Kuijk SMJ, Das M, Kim RJ, Crijns HJGM, Bekkers SCAM. Initial imaging-guided strategy versus routine care in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74: 2466–2477.
- 106** Lim SH, Anantharaman V, Sundram F, Chan ES, Ang ES, Yo SL, Jacob E, Goh A, Tan SB, Chua T. Stress myocardial perfusion imaging for the evaluation and triage of chest pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol.* 2013; 20: 1002–1012.
- 107** Nabi F, Kassi M, Muhyieddeen K, Chang SM, Xu J, Peterson LE, Wray NP, Shirkey BA, Ashton CM, Mahmarian JJ. Optimizing evaluation of patients with low-to-intermediate-risk acute chest pain: a randomized study comparing stress myocardial perfusion tomography incorporating stress-only imaging versus cardiac CT. *J Nucl Med.* 2016; 57: 378–384.
- 108** Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, Pieper K, Patel MR, Simel DL, Douglas PS. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol.* 2012; 19: 364–376.
- 109** Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, Salanti G, Windecker S. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ.* 2018; 360: k504.
- 110** Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, Hoffmann U, Lesser JR, Mikati IA, O'Neill BJ, Shaw LJ, Shen MY, Valeti US, Raff GL, STAT Investigators CT. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 1414–1422.
- 111** Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neill BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 863–871.
- 112** Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, Pope JH, Hauser TH, White CS, Weiner SG, Kalanjan S, Mullins ME, Mikati I, Peacock WF, Zakrofsky P, Hayden D, Goehler A, Lee H, Gazelle GS, Wiviott SD, Fleg JL, Udelson JE, ROMICAT-II Investigators. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med.* 2012; 367: 299–308.
- 113** Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, Leaming JM, Gavin LJ, Pacella CB, Hollander JE. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1393–1403.
- 114** Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, Blankstein R. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 880–892.
- 115** Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, Lammers J, Lamfers EJ, Rensing BJ, Braam RL, Nathoe HM, Post JC, Nielen T, Beelen D, le Cocq d'Armandville MC, Rood PP, Schultz CJ, Moelker A, Ouhlous M, Boersma E, Nieman K. Coronary CT angiography for suspected ACS in the era of high-sensitivity troponins: randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 16–26.
- 116** Linde JJ, Kelbaek H, Hansen TF, Sigvardsen PE, Torp-Pedersen C, Bech J, Heitmann M, Nielsen OW, Hofsten D, Kuhl JT, Raymond IE, Kristiansen OP, Svendsen IH, Vall-Lamora MHD, Kragelund C, de Knegt M, Hove JD, Jorgensen T, Fornitz GG, Steffensen R, Jurlander B, Abdulla J, Lyngbaek S, Elming H, Therkelsen SK, Jorgensen E, Klovgaard L, Bang LE, Hansen PR, Helqvist S, Galatius S, Pedersen F, Abildgaard U, Clemmensen P, Saunamaki K, Holmvang L, Engstrom T, Gislason G, Kober LV, Kofoed KF. Coronary CT angiography inpatients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75: 453–463.
- 117** Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, Cammann VL, Crea F, Galiuto L, Desmet W, Yoshida T, Manfredini R, Eitel I, Kosuge M, Nef HM, Deshmukh A, Lerman A, Bossone E, Citro R, Ueyama T, Corrado D, Kurisu S, Ruschitzka F, Winchester D, Lyon AR, Omerovic E, Bax JJ, Meimoun P, Tarantini G, Rihal C, Y-Hassan S, Migliore F, Horowitz JD, Shimokawa H, Luscher TF, Templin C. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J.* 2018; 39: 2047–2062.
- 118** O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, Murphy SA, Buros JL, Cannon CP, Sabatine MS. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2006; 114: 550–557.
- 119** Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Zellweger C, Moehring B, Fischer C, Meller B, Wildi K, Freese M, Stelzig C, Mosimann T, Reiter M, Mueller M, Hochgruber T, Sou SM, Murray K, Minners J, Freidank H, Osswald S, Mueller C. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J.* 2014; 35: 365–375.
- 120** Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS, Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2252–2257.
- 121** Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS, Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2001–2006.
- 122** Redfors B, Chen S, Crowley A, Ben-Yehuda O, Gersh BJ, Lembo NJ, Brown WM 3rd, Banning AP, Taggart DP, Serruys PW, Kappetein AP, Sabik JF 3rd, Stone GW. B-type natriuretic peptide assessment in patients undergoing revascularization for left main coronary artery disease. *Circulation.* 2018; 138: 469–478.
- 123** Michou E, Fahri G, Mueller C. Quantifying heart failure using natriuretic peptides may help the HEART team in decision-making. *Eur Heart J.* 2019; 40: 346–3408.
- 124** Zhang C, Jiang L, Xu L, Tian J, Liu J, Zhao X, Feng X, Wang D, Zhang Y, Sun K, Xu B, Zhao W, Hui R, Gao R, Yuan J, Song L. Implications of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with three-vessel disease. *Eur Heart J.* 2019; 40: 3397–3405.
- 125** de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1014–1021.
- 126** Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, Di Battista PM, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1264–1272.
- 127** Balmelli C, Meune C, Twerenbold R, Reichlin T, Rieder S, Drexler B, Rubini MG, Mosimann T, Reiter M, Haaf P, Mueller M, Ernst S, Ballarino P, Alafify AA, Zellweger C, Wildi K, Moehring B, Vilaplana C, Bernhard D, Merk S, Ebmeyer S, Freidank H, Osswald S, Mueller C. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. *Am Heart J.* 2013; 166: 30–37.
- 128** Dhillon OS, Khan SQ, Narayan HK, Ng KH, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, Squire IB, Davies JE, Bergmann A, Ng LL. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin levels taken on admission and discharge in non-ST-elevation myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 125–133.
- 129** Maisel A, Mueller C, Neath SX, Christenson RH, Morgenthaler NG, McCord J, Nowak RM, Vilke G, Daniels LB, Hollander JE, Apple FS, Cannon C, Nagurney JT, Schreiber D, deFilippi C, Hogan C, Diercks DB, Stein JC, Headden G, Limkakang AT Jr., Anand I, Wu AHB, Pappasotiropoulos J, Hartmann O, Ebmeyer S, Clopton P, Jaffe AS, Peacock WF. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 150–160.
- 130** Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Multimarker approach to risk stratification in non-ST-elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation.* 2002; 105: 1760–1763.
- 131** Schurtz G, Lamblin N, Bauters C, Goldstein P, Lemesle G. Copeptin in acute coronary syndromes and heart failure management: state of the art and future directions. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015; 108: 398–407.
- 132** Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, Lindahl B, Horn-Wichmann R, Brabant G, Simoons ML, Armstrong PW, Claff RM, Drexler H, Wallentin L. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation.* 2007; 115: 962–971.
- 133** Aragom KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One.* 2009; 4: e7947.
- 134** D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omede P, Sciuto F, Presutti DG, Modena MG, Gasparini M, Reed MJ, Sheiban I, Gaita F. TIMI, GRACE and alternative risk scores in acute coronary syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials.* 2012; 33: 507–514.
- 135** Gale CP, Manda SO, Weston CF, Birkhead JS, Batin PD, Hall AS. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart.* 2009; 95: 221–227.
- 136** Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox



- KA, GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month post-discharge death in an international registry. *JAMA*. 2004; 291: 2727–2733.
- 137** Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006; 333: 1091.
- 138** Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Gabriel Steg P, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014; 4: e004425.
- 139** Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA, Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 2345–2353.
- 140** Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA, GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009-GRACE. *Heart*. 2010; 96: 1095–1101.
- 141** Bing R, Goodman SG, Yan AT, Fox K, Gale CP, Hyun K, D'Souza M, Shetty P, Atherton J, Hammett C, Chew D, Brieger D. Use of clinical risk stratification in non-ST-elevation acute coronary syndromes: an analysis from the CONCORDANCE registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018; 4: 309–317.
- 142** Chew DP, Junbo G, Parsonage W, Kerker P, Sulimov VA, Horsfall M, Mattoch S, Perceived Risk of Ischemic and Bleeding Events in Acute Coronary Syndrome Patients (PREDICT) Study Investigators. Perceived risk of ischemic and bleeding events in acute coronary syndromes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6: 299–308.
- 143** Hall M, Bebb OJ, Dondo TB, Yan AT, Goodman SG, Bueno H, Chew DP, Brieger D, Batin PD, Farkouh ME, Hemingway H, Timmis A, Fox KAA, Gale CP. Guideline-indicated treatments and diagnostics, GRACE risk score, and survival for non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3798–3806.
- 144** Fox KA, Anderson FA Jr., Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D, GRACE investigators. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*. 2007; 93: 177–182.
- 145** Saar A, Marandi T, Ainla T, Fischer K, Blondal M, Eha J. The risk-treatment paradox in non-ST-elevation myocardial infarction patients according to their estimated GRACE risk. *Int J Cardiol*. 2018; 272: 26–32.
- 146** Chew DP, Astley CM, Luker H, Alprandi-Costa B, Hillis G, Chow CK, Quinn S, Yan AT, Gale CP, Goodman S, Fox KA, Brieger D. A cluster randomized trial of objective risk assessment versus standard care for acute coronary syndromes: rationale and design of the Australian GRACE Risk score Intervention Study (AGRIS). *Am Heart J*. 2015; 170: 995–1004 e1001.
- 147** Everette CC, Fox KA, Reynolds C, Fernandez C, Sharples L, Stocken DD, Carruthers K, Hemingway H, Yan AT, Goodman SG, Brieger D, Chew DP, Gale CP. Evaluation of the impact of the GRACE risk score on the management and outcome of patients hospitalised with non-ST-elevation acute coronary syndrome in the UK: protocol of the UKGRIS cluster-randomised registry-based trial. *BMJ Open*. 2019; 9: e032165.
- 148** Hall M, Dondo TB, Yan AT, Goodman SG, Bueno H, Chew DP, Brieger D, Timmis A, Batin PD, Deanfield JE, Hemingway H, Fox KA, Gale CP. Association of clinical factors and therapeutic strategies with improvements in survival following non-ST-elevation myocardial infarction, 2003–2013. *JAMA*. 2016; 316: 1073–1082.
- 149** Bricker RS, Valle JA, Plomondon ME, Armstrong EJ, Waldo SW. Causes of mortality after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019; 12: e005355.
- 150** Chang WC, Boersma E, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Simoons ML, Kleiman NS, Armstrong PW, GUSTO-IIb and PURSUIT Investigators. Dynamic prognostication in non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from GUSTO-IIb and PURSUIT. *Am Heart J*. 2004; 148: 62–71.
- 151** Fox KA, Anderson FA Jr., Goodman SG, Steg PG, Pieper K, Quill A, Gore JM, GRACE Investigators. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the GRACE registry. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008; 5: 580–589.
- 152** Spoon DB, Psaltis PJ, Singh M, Holmes DR Jr., Gersh BJ, Rihal CS, Lennon RJ, Moussa ID, Simari RD, Gulati R. Trends in cause of death after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2014; 129: 1286–1294.
- 153** Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, Spertus JA, Steg PG, Cutlip DE, Rinaldi MJ, Camenzind E, Wijns W, Apruzzese PK, Song Y, Massaro JM, Mauri L, DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016; 315: 1735–1749.
- 154** Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M, PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017; 389: 1025–1034.
- 155** Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr., Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score. *Circulation*. 2009; 119: 1873–1882.
- 156** Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandio P, Gironde M, Rodriguez-Cordero M, Pereira-Lopez E, Romani SG, Gonzalez-Cambeiro C, Alvarez-Alvarez B, Garcia-Acuna JM, Gonzalez-Juanatey JR. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012; 1: 222–231.
- 157** Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzenschnitzer B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2556–2566.
- 158** Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, Cuisset T, Cutlip D, Eerdmans P, Eikelboom J, Farb A, Gibson CM, Gregson J, Haude M, James SK, Kim HS, Kimura T, Konishi A, Laschinger J, Leon MB, Magee PFA, Mitsutake Y, Mylotte D, Pocock S, Price MJ, Rao SV, Spitzer E, Stockbridge N, Valgimigli M, Varenne O, Windhoevel U, Yeh RW, Krucoff MW, Morice MC. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J*. 2019; 40: 2632–2653.
- 159** Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarrí M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC, LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2038–2047.
- 160** Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Airolidi F, Ferlini M, Liistro F, Dellavalle A, Vranckx P, Briguori C, Investigators ZEUS. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 805–815.
- 161** Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrie D, Hovasse T, Garot P, El Mahmoud R, Spaulding C, Helft G, Diaz Fernandez JF, Brugaletta S, Pinar-Bermudez E, Mauri Ferre J, Commeau P, Teiger E, Bogaerts K, Sabate M, Morice MC, Sinnaeve PR, SENIOR investigators. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2018; 391: 41–50.
- 162** Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkor AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinen KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1319–1330.
- 163** Ducrocq G, Schulte PJ, Budaj A, Cornel JH, Held C, Himmelman A, Husted S, Storey RF, Cannon CP, Becker RC, James SK, Katus HA, Lopes RD, Sorbets E, Wallentin L, Steg PG. Balancing the risk of spontaneous ischemic and major bleeding events in acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2017; 186: 91–99.
- 164** Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, Clare RM, Wallentin L, Moliterno DJ, Armstrong PW, White HD, Held C, Aylward PE, Van de Werf F, Harrington RA, Mahaffey KW, Tricoci P. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J*. 2017; 38: 804–810.
- 165** Bianco M, D'Ascenzo F, Raposeiras Roubin S, Kinnaird T, Peyracchia M, Ariza-Sole A, Cerrato E, Manzano-Fernandez S, Gravinese C, Templin C, Destefanis P, Velicki L, Luciano A, Xanthopoulos I, Rinaldi M, Rognoni A, Varrbella F, Bocuzzi G, Omede P, Montabone A, Bernardi A, Taha S, Rossini R, Durante A, Gili S, Maggiani G, Autelli M, Grosso A, Blanco PF, Giustetto C, Garay A, Quadri G, Queija BC, Srdanovic I, Paz RC, Fernandez MC, Pousa IM, Gallo D, Morbiducci U, Dominguez-Rodriguez A, Lopez-Cuenca A, Cequier A, Alexopoulos D, Iniguez-Romo A, Pozzi R, Assi EA, Valgimigli M. Comparative external validation of the PRECISE-DAPT and PARIS risk scores in 4424 acute coronary syndrome patients treated with prasugrel or ticagrelor. *Int J Cardiol*. 2020; 301: 200–206.
- 166** Piccolo R, Gargiulo G, Franzone A, Santucci A, Ariotti S, Baldo A, Tumscitz C, Moschovitis A, Windecker S, Valgimigli M. Use of the dual-antiplatelet therapy score to guide treatment duration after percutaneous coronary intervention. *Ann Intern Med*. 2017; 167: 17–25.
- 167** Ndrepepa G, Berger PB, Mehilij J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, Kasrati A. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 690–697.
- 168** Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H, ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1330–1393.
- 169** Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jepsson A, Juni P, Kasrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC



focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018; 39: 213–260.

- 170** Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Investigators PLATO. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1045–1057.
- 171** Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2001–2015.
- 172** Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, Freynhofer MK, ten Berg J, Janssen P, Angiolillo DJ, Siller-Matula JM, Marcucci R, Patti G, Mangiacapra F, Valgimigli M, Morel O, Palmerini T, Price MJ, Cuisset T, Kastrati A, Stone GW, Sibbing D. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2015; 36: 1762–1771.
- 173** Aradi D, Storey RF, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, Husted S, Bonello L, Sibbing D, Collet JP, Huber K, Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014; 35: 209–215.
- 174** Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wohlrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzenbichler B, Antoniucci D, Akin I, Bott-Flugel L, Fischer M, Landmesser U, Katus HA, Sibbing D, Seyfarth M, Janisch M, Boncompagni D, Hinz R, Rottbauer W, Okrojek R, Mollmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Cassese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, Leggewie S, Allali A, Ndrepepa G, Schuhlen H, Angiolillo DJ, Hamm CW, Hapfelmeier A, Tolg R, Trenk D, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1524–1534.
- 175** Schnorbus B, Daiber A, Jurk K, Warnke S, Koenig J, Lackner KJ, Munzel T, Gori T. Effects of clopidogrel vs. prasugrel vs. ticagrelor on endothelial function, inflammatory parameters, and platelet function in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary artery stenting: a randomized, blinded, parallel study. *Eur Heart J*. 2020; ehz917.
- 176** Sibbing D, Kastrati A, Berger PB. Pre-treatment with P2Y12 inhibitors in ACS patients: who, when, why, and which agent? *Eur Heart J*. 2016; 37: 1284–1295.
- 177** Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angiolillo P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P, ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 999–1010.
- 178** Dworeck C, Redfors B, Angerås O, Haraldsson I, Odenstedt J, Ioanes D, Petursson P, Völz S, Persson J, Koul S, Venetsanos D, Ulvenstam A, Hofmann R, Jensen J, Albertsson P, Råmunddal T, Jeppsson A, Erlinge D, Omerovic E. Association of pretreatment with P2Y12 receptor antagonists preceding percutaneous coronary intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with outcomes. *JAMA Netw Open*. 2020; 3: e2018735.
- 179** Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2922–2932.
- 180** Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324: 71–86.
- 181** Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373: 1849–1860.
- 182** Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA, Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001; 358: 527–533.
- 183** FUTURA/OASIS-8 Trial Group, Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*. 2010; 304: 1339–1349.
- 184** Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, Leonardi S, Liu T, Skerjanec S, Day JR, Iwaoka RS, Stuckey TD, Gogia HS, Gruber L, French WJ, White HD, Harrington RA, Investigators CHAMPION. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*. 2013; 382: 1981–1992.
- 185** Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, Pollack CV Jr., Montalescot G, Mahaffey KW, Kleiman NS, Goodman SG, Amine M, Angiolillo DJ, Becker RC, Chew DP, French WJ, Leisch F, Parikh KH, Skerjanec S, Bhatt DL. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2318–2329.
- 186** Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PW, Widimsky P, Tousek F, Tauth J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DJ, Genereux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA, CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1303–1313.
- 187** Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, Kleiman NS, Goodman SG, White HD, Mahaffey KW, Pollack CV Jr., Manoukian SV, Widimsky P, Chew DP, Cura F, Manukov I, Tousek F, Jafar MZ, Arneja J, Skerjanec S, Harrington RA, CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2330–2341.
- 188** Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van 't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK, EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2176–2190.
- 189** Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward P, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Harmon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM, ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2203–2216.
- 190** Steinhilber SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, De Lago A, Wilmer C, Topol EJ, CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 2411–2420.
- 191** Widimsky P, Motovska Z, Simek S, Kala P, Pudil R, Holm F, Petr R, Bilkova D, Skalicka H, Kuchynka P, Poloczek M, Miklik R, Maly M, Aschermann M, PRAGUE-8 Trial Investigators. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients >6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *Eur Heart J*. 2008; 29: 1495–1503.
- 192** Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST-elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000; 355: 1936–1942.
- 193** Oler A, Whoolley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA*. 1996; 276: 811–815.
- 194** Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C Jr., Cohen M, Zeymer U, Huber K, Goldstein P, Cayla G, Collet JP, Vicaut E, Montalescot G. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012; 344: e553.
- 195** Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premeureur J, Braunwald E. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation*. 1999; 100: 1602–1608.
- 196** Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhilber SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H, SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004; 292: 45–54.
- 197** Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbuhler M, Gagnor A, Calabro P, Garducci S, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Garbo R, Sganzerla P, Russo F, Lupi A, Cortese B, Ausiello A, Ierna S, Esposito G, Presbitero P, Santarelli A, Sardella G, Varbella F, Trosoldi S, de Cesare N, Rigattieri S, Zingarelli A, Tosi P, van't Hof A, Boccuzzi G, Omerovic E, Sabate M, Heg D, Juni P, Vranckx P, MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 997–1009.
- 198** Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, Laugwitz KL, Pache J, Ott I, Hausleiter J, Seyfarth M, Gick M, Antoniucci D, Schomig A, Berger PB, Mehilji J, ISAR-REACT 4 Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1980–1989.
- 199** Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K, Pollack CV Jr., Antman EM, Hoekstra J, Goodman SG, Langer A, Col JJ, White HD, Califf RM, Ferguson JJ, SYNERGY Trial Investigators. A subgroup analysis of the impact of pre-randomization antithrombin therapy on outcomes in the SYNERGY trial: enoxaparin versus unfractionated heparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1346–1354.
- 200** Cavender MA, Sabatine MS. Bivalirudin versus heparin in patients planned for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2014; 384: 599–606.
- 201** Cassese S, Byrne RA, Laugwitz KL, Schunkert H, Berger PB, Kastrati A. Bivalirudin versus heparin in patients treated with percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2015; 11: 196–203.
- 202** Zhang S, Gao W, Li H, Zou M, Sun S, Ba Y, Liu Y, Cheng G. Efficacy and safety of bivalirudin versus heparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016; 209: 87–95.
- 203** Nuhrenberg TG, Hochholzer W, Mashayekhi K, Ferenc M, Neumann FJ. Efficacy and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute

coronary syndromes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol.* 2018; 107: 807–815.

**204** Erlinge D, Omerovic E, Frobert O, Linder R, Danielewicz M, Hamid M, Swahn E, Henareh L, Wagner H, Hardhammar P, Sjogren I, Stewart J, Grimfjard P, Jensen J, Aasa M, Robertsson L, Lindroos P, Haupt J, Wikstrom H, Ulvenstam A, Bhiladvala P, Lindvall B, Lundin A, Todt T, Ioanes D, Ramunddal T, Kellerth T, Zagodzina L, Gotberg M, Andersson J, Angeras O, Ostlund O, Lagerqvist B, Held C, Wallentin L, Schersten F, Eriksson P, Koul S, James S. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1132–1142.

**205** Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019; 40: 87–165.

**206** Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1464–1476.

**207** Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet.* 2002; 359: 189–198.

**208** Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, Kim SH, Jeong JO, Bae JH, Kim BO, Cho JH, Suh JW, Kim DI, Park HK, Park JS, Choi WG, Lee WS, Kim J, Choi KH, Park TK, Lee JM, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Gwon HC, SMARTDATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2018; 391: 1274–1284.

**209** Hahn JY, Song YB, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, Im ES, Jeong JO, Cho BR, Oh SK, Yun KH, Cho DK, Lee JY, Koh YY, Bae JW, Choi JW, Lee WS, Yoon HJ, Lee SU, Cho JH, Choi WG, Rha SW, Lee JM, Park TK, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Lee SH, Gwon HC, SMART-CHOICE Investigators. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321: 2428–2437.

**210** Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, van Es GA, McFadden EP, Onuma Y, van Meijeren C, Chichareon P, Benit E, Mollmann H, Janssens L, Ferrario M, Moschovitis A, Zurakowski A, Dominici M, Van Geuns RJ, Huber K, Slagboom T, Serruys PW, Windecker S, GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet.* 2018; 392: 940–949.

**211** Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, Cha JY, Collier T, Dangas G, Dudek D, Dzavik V, Escaned J, Gil R, Gurbel P, Hamm CW, Henry T, Huber K, Kastrati A, Kaul U, Kornowski R, Krucoff M, Kunadian V, Marx SO, Mehta SR, Moliterno D, Ohman EM, Oldroyd K, Sardella G, Sartori S, Shlofmitz R, Steg PG, Weisz G, Witzeneichler B, Han YL, Pocock S, Gibson CM. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med.* 2019; 381: 2032–2042.

**212** Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiwiot SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr., Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM, DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2155–2166.

**213** Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, Oude Ophuis T, Budaj A, Goto S, Lopez-Sendon J, Diaz R, Dalby A, Van de Werf F, Ardissino D, Montalescot G, Aylward P, Magnani G, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J.* 2016; 37: 1133–1142.

**214** Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss, RG, Murphy, SA, Wiwiot, SD, Held, P, Braunwald, E, Sabatine, MS, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1791–1800.

**215** Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, Held C, Andersson M, Himmelmann A, Ridderstrale W, Leonsson-Zachrisson M, Liu Y, Opolski G, Zateyshchikov D, Ge J, Nicolau JC, Corbalan R, Cornel JH, Widimsky P, Leiter LA, THE-MIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1309–1320.

**216** Zettler ME, Peterson ED, McCoy LA, Efron MB, Anstrom KJ, Henry TD, Baker BA, Messenger J, Cohen DJ, Wang TY, TRANSLATE-ACS Investigators. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J.* 2017; 183: 62–68.

**217** Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, Sibbing D, So DYF, Trenk D, Alexopoulos D, Gurbel PA, Hochholzer W, De Luca L, Bonello L, Aradi D, Cuisset T, Tantry US, Wang TY, Valgimigli M, Waksman R, Mehran R, Montalescot G, Franchi F, Price MJ. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation.* 2017; 136: 1955–1975.

**218** Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, Bonnet G, Fourcade L, Mouret JP, Lambert M, Verdier V, Morange PE, Alessi MC, Bonnet

JL. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J.* 2017; 38: 3070–3078.

**219** De Luca L, D'Ascenzo F, Musumeci G, Saia F, Parodi G, Varbella F, Marchese A, De Servi S, Berti S, Bolognese L. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry. *EuroIntervention.* 2017; 13: 459–466.

**220** Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, Orban M, Hadamitzky M, Merkely B, Kiss RG, Komocsi A, Dezi CA, Holdt L, Felix SB, Parma R, Klopotoski M, Schwinger RHG, Rieber J, Huber K, Neumann FJ, Koltowski L, Mehilli J, Huczek Z, Massberg S, TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet.* 2017; 390: 1747–1757.

**221** Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van't Hof AWJ, van der Harst P, Barbato E, Morisco C, Tjon Joe Gin RM, Asselbergs FW, Mosterd A, Herman JR, Dewilde WJM, Janssen PWA, Kelder JC, Postma MJ, de Boer A, Boersma C, Deneer VHM, Ten Berg JM. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1621–1631.

**222** Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, Ten Berg J, Bhatt DL, Bonello L, Collet JP, Cuisset T, Franchi F, Gross L, Gurbel P, Jeong YH, Mehran R, Moliterno DJ, Neumann FJ, Pereira NL, Price MJ, Sabatine MS, So DYF, Stone GW, Storey RF, Tantry U, Trenk D, Valgimigli M, Waksman R, Angiolillo DJ. Updated expert consensus statement on platelet function and genetic testing for guiding P2Y12 receptor inhibitor treatment in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019; 12: 1521–1537.

**223** Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanus F, Metsarinne K, O'Donnell M, Dans AL, Ha JW, Parkhomenko AN, Avezum AA, Lonn E, Lisheng L, Torp-Pedersen C, Widimsky P, Maggioni AP, Felix C, Keltai K, Hori M, Yusuf K, Guzik TJ, Bhatt DL, Branch KRH, Cook Bruns N, Berkowitz SD, Anand SS, Varigos JD, Fox KAA, Yusuf S, COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391: 205–218.

**224** Mega JL, Braunwald E, Wiwiot SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Brun N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM, ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012; 366: 9–19.

**225** Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001; 345: 494–502.

**226** Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Bacchi Reggiani L, Feres F, Abizaid A, Gilard M, Morice MC, Valgimigli M, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Colombo A, Chieffo A, Sangiorgi D, Biondi-Zoccai G, Genereux P, Angelini GD, Pufulete M, White J, Bhatt DL, Stone GW. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J.* 2017; 38: 1034–1043.

**227** Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, Cha JY, Collier T, Dangas G, Dudek D, Dzavik V, Escaned J, Gil R, Gurbel P, Hamm CW, Henry T, Huber K, Kastrati A, Kaul U, Kornowski R, Krucoff M, Kunadian V, Marx SO, Mehta SR, Moliterno D, Ohman EM, Oldroyd K, Sardella G, Sartori S, Shlofmitz R, Steg PG, Weisz G, Witzeneichler B, Han YL, Pocock S, Gibson CM. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med.* 2019; 381: 2032–2042.

**228** Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, Wilson PW, Alberts MJ, D'Agostino R, Liau CS, Mas JL, Rother J, Smith SC Jr., Saffle G, Contant CF, Massaro JM, Steg PG, REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA.* 2010; 304: 1350–1357.

**229** Collet JP, Zeitouni M, Procopi N, Hulot JS, Silvain J, Kerneis M, Thomas D, Lattuca B, Barthelemy O, Lavie-Badie Y, Esteve JB, Payot L, Brugier D, Lopes I, Diallo A, Vicaut E, Montalescot G, ACTION Study Group. Long-term evolution of premature coronary artery disease. *Am Coll Cardiol.* 2019; 74: 1868–1878.

**230** Darmon A, Sorbets E, Ducrocq G, Elbez Y, Abtan J, Popovic B, Ohman EM, Rother J, Wilson PF, Montalescot G, Zeymer U, Bhatt DL, Steg PG, REACH Registry Investigators. Association of multiple enrichment criteria with ischemic and bleeding risks among COMPASS-eligible patients. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 3281–3291.

**231** Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsson T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020; 41: 407–477.

**232** Gilard M, Blanchard D, Helft G, Carrier D, Eltchaninoff H, Belle L, Finet G, Le Breton H, Boschat J, STENTICO Investigators. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTING and oral antiCoagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol.* 2009; 104: 338–342.

**233** GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, Haeusler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on

Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014; 35: 3155–3179.

**234** Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, Gimeno JR, Sogorb F, Valdes M, Lip GY. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 818–825.

**235** Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschkow K, Weiss N. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014; 35: 1888–1896.

**236** Dewilde WJ, Janssens PW, Kelder JC, Verheugt FW, De Smet BJ, Adriaenssens T, Vrolix M, Brueren GB, Van Mieghem C, Cornelis K, Vos J, Breet NJ, ten Berg JM. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention*. 2015; 11: 381–390.

**237** Kiviniemi T, Karjalainen P, Pietila M, Ylitalo A, Niemela M, Vikman S, Puurunen M, Biancari F, Airaksinen KE. Comparison of additional versus no additional heparin during therapeutic oral anticoagulation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012; 110: 30–35.

**238** Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manasse J, Januzzi JL, ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH, RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1513–1524.

**239** Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van't Hof AW, ten Berg JM, WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013; 381: 1107–1115.

**240** Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eckels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2423–2434.

**241** Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH, AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1509–1524.

**242** Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimitz PE, Smolnik R, Zierhut W, Goette A. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019; 394: 1335–1343.

**243** Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, Granger CB, Verheugt FWA, Li J, ten Berg JM, Sarafoff N, Gibson CM, Alexander JH. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol*. 2019; 4: 747–755.

**244** Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, Valgimigli M. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2019; 40: 3757–3767.

**245** Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, Halvorsen S, Lau D, Lopez-Cabanillas N, Lettino M, Marin F, Obel I, Rubboli A, Storey RF, Valgimigli M, Huber K, ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace*. 2019; 21: 192–193.

**246** Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Aki J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H, Investigators AFIRE. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1103–1113.

**247** Windecker S, Lopes RD, Massaro T, Jones-Burton C, Granger CB, Aronson R, Heizer G, Goodman SG, Darius H, Jones WS, Aschermann M, Brieger D, Cura F, Engstrom T, Fridrich V, Halvorsen S, Huber K, Kang HJ, Leiva-Pons JL, Lewis BS, Malaga G, Meneveau N, Merkely B, Milicic D, Morais J, Potpara TS, Raev D, Sabate M, de Waha-Thiele S, Welsh RC, Xavier D, Mehran R, Alexander JH, AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome treated medically or with percutaneous coronary intervention or undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the AUGUSTUS trial. *Circulation*. 2019; 140: 1921–1932.

**248** Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Bleeding after initiation of

multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012; 126: 1185–1193.

**249** Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikkelsen A, Christensen CB, Lip GY, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 981–989.

**250** Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1619–1629.

**251** Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, Tijssen JG, Reimitz PE, Eckardt L, Lanz HJ, Zierhut W, Smolnik R, Goette A. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J*. 2018; 196: 105–112.

**252** Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavia A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA, EACTS Audit and Guidelines Committee. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34: 73–92.

**253** Sie P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, Van der Linden P, Pernod G, Lecomte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P, Working Group on Perioperative Haemostasis, French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011; 104: 669–676.

**254** Niessner A, Tamargo J, Morais J, Koller L, Wassmann S, Husted SE, Torp-Pedersen C, Kjeldsen K, Lewis BS, Drexel H, Kaski JC, Atar D, Storey RF, Lip GYH, Verheugt FWA, Agewall S. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management – a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017; 38: 1710–1716.

**255** Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139–1151.

**256** Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S, AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364: 806–817.

**257** Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalibaf M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981–992.

**258** Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CE, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 883–891.

**259** Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz J, Spinler J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2093–2104.

**260** Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehojff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011; 342: d124.

**261** Friberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 225–232.

**262** Lip GY, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost*. 2015; 114: 826–834.

**263** Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G, Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc score of 1: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2016; 47: 1364–1367.

**264** Pollack CV Jr., Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017; 377: 431–441.

**265** Connolly SJ, Crowley M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S,



- Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ Jr., ANNEKA-4 Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1326–1335.
- 266** O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300: 71–80.
- 267** Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005; 293: 2908–2917.
- 268** Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L, Collaboration FIR. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2435–2445.
- 269** Fanning JP, Nyong J, Scott IA, Aroney CN, Walters DL. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016: CD004815.
- 270** Elgendy IY, Mahmoud AN, Wen X, Bavry AA. Meta-analysis of randomized trials of long-term all-cause mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome managed with routine invasive versus selective invasive strategies. *Am J Cardiol*. 2017; 119: 560–564.
- 271** Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S, Investigators TIMACS. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2165–2175.
- 272** Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Hofsten D, Klogvaard L, Holmvang L, Helqvist S, Jorgensen E, Galatius S, Pedersen F, Bang L, Saunamaki K, Clemmensen P, Linde JJ, Heitmann M, Wendelboe Nielsen O, Raymond IE, Kristiansen OP, Svendsen IH, Bech J, Dominguez Vall-Lamora MH, Kragelund C, Hansen TF, Dahlgard Hove J, Jorgensen T, Fornitz GG, Steffensen R, Jurlander B, Abdulla J, Lyngbaek S, Elming H, Therkelsen SK, Abildgaard U, Jensen JS, Gislason G, Kober LV, Engstrom T. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2018; 138: 2741–2750.
- 273** Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, van de Ven PM, Marques KMJ, Nap A, van Leeuwen MAH, Appelman YEA, Knaepen P, Verouden NJW, Allaart CP, Brinckman SL, Saraber CE, Plomp KJ, Timmer JR, Kedhi E, Hermanides RS, Meeuwissen M, Schaap J, van der Weerd AP, van Rossum AC, Nijveldt R, van Royen N. Timing of revascularization in patients with transient ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2019; 40: 283–291.
- 274** Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong YH, Kozinski M, Engstrom T, Di Pasquale G, Kochman W, Ardisino D, Kedhi E, Stone GW, Kubica J. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 261–270.
- 275** Milasinovic D, Milosevic A, Marinkovic J, Vukcevic V, Ristic A, Asanin M, Stankovic G. Timing of invasive strategy in NSTEMI-ACS patients and effect on clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2015; 241: 48–54.
- 276** Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011; 32: 32–40.
- 277** Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaute E, van't Hof AWJ, Badings EA, Neumann FJ, Kastrati A, Sciahbasi A, Reuter PG, Lapostolle F, Milosevic A, Stankovic G, Milasinovic D, Vonthein R, Desch S, Thiele H. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2017; 390: 737–746.
- 278** Bonello L, Laine M, Puymirat E, Lemesle G, Thuny F, Paganelli F, Michelet P, Roch A, Kerbaul F, Boyer L. Timing of coronary invasive strategy in non-ST segment elevation acute coronary syndromes and clinical outcomes: an updated meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9: 2267–2276.
- 279** Reuter PG, Rouchy C, Cattan S, Benamer H, Jullien T, Beruben A, Montely JM, Assez N, Raphael V, Hennequin B, Boccarda A, Javaud N, Soulat L, Adnet F, Lapostolle F. Early invasive strategy in high-risk acute coronary syndrome without ST-segment elevation. The Sisca randomized trial. *Int J Cardiol*. 2015; 182: 414–418.
- 280** Sciahbasi A, Madonna M, De Vita M, Agati L, Scioli R, Summaria F, Romagnoli E, Patrizi R, Lanzillo C, Pendenza G, Canali E, Penco M, Liroy E. Comparison of immediate vs early invasive strategy in patients with first acute non-ST-elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2010; 33: 650–655.
- 281** Milosevic A, Vasiljevic-Pokrajcic Z, Milasinovic D, Marinkovic J, Vukcevic V, Stefanovic B, Asanin M, Dikic M, Stankovic S, Stankovic G. Immediate versus delayed invasive intervention for non-STEMI patients: the RIDDLE-NSTEMI study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9: 541–549.
- 282** Thiele H, Ratch J, Klein N, Pfeiffer D, Hartmann A, Hambrecht R, Sack P, Eitel I, Desch S, Schuler G, LIPSAI-NSTEMI Trial Group. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI (LIPSAI-NSTEMI trial). *Eur Heart J*. 2012; 33: 2035–2043.
- 283** Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehili J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment (“cooling-off” strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290: 1593–1599.
- 284** Badings EA, The SH, Dambrink JH, van Wijngaarden J, Tjeerdsma G, Rasoul S, Timmer JR, van der Wielen ML, Lok DJ, van't Hof AW. Early or late intervention in high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: results of the ELISA-3 trial. *EuroIntervention*. 2013; 9: 54–61.
- 285** van't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, Gosselink AT, Zijlstra F, de Boer MJ. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1401–1405.
- 286** Lemesle G, Laine M, Pankert M, Boueri Z, Motreff P, Paganelli F, Baumstarck K, Roch A, Kerbaul F, Puymirat E, Bonello L. Optimal timing of intervention in NSTEMI-ACS without pre-treatment: the EARLY randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020; 13: 907–917.
- 287** Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, Choussat R, Leclercq F, Silvain J, Duclos F, Aout M, Dubois-Rande JL, Barthelemy O, Ducrocq G, Bellemain-Appaix A, Payot L, Steg PG, Henry P, Spaulding C, Vicaute E, ABOARD Investigators. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2009; 302: 947–954.
- 288** Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 297–312.
- 289** Vrints CJ. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart*. 2010; 96: 801–808.
- 290** Mortensen KH, Thuesen L, Kristensen IB, Christiansen EH. Spontaneous coronary artery dissection: a Western Denmark Heart Registry study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009; 74: 710–717.
- 291** Nishiguchi T, Tanaka A, Ozaki Y, Taruya A, Fukuda S, Taguchi H, Iwaguro T, Ueno S, Okumoto Y, Akasaka T. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016; 5: 263–270.
- 292** Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3353–3368.
- 293** Eleid MF, Tweet MS, Young PM, Williamson E, Hayes SN, Gulati R. Spontaneous coronary artery dissection: challenges of coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018; 7: 609–613.
- 294** Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, Dutary J, Jimenez-Quevedo P, Lennie V, Escaned J, Banuelos C, Hernandez R, Macaya C. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 1073–1079.
- 295** Mahmoud AN, Tadrus SS, Mentias A, Mahtta D, Barakat AF, Saad M, Elgendy AY, Mojaidi MK, Omer M, Abuzaied A, Agarwal N, Elgendy IY, Anderson RD, Saw J. Trends of incidence, clinical presentation, and in-hospital mortality among women with acute myocardial infarction with or without spontaneous coronary artery dissection: a population-based analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11: 80–90.
- 296** Martins JL, Afreixo V, Santos L, Costa M, Santos J, Goncalves L. Medical treatment or revascularisation as the best approach for spontaneous coronary artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018; 7: 614–623.
- 297** Hassan S, Prakash R, Starovoytov A, Saw J. Natural history of spontaneous coronary artery dissection with spontaneous angiographic healing. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019; 12: 518–527.
- 298** Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Starovoytov A, Mancini GBJ. Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1148–1158.
- 299** Cuculi F, De Maria GL, Meier P, Dall'Armellina E, de Caterina AR, Channon KM, Prendergast BD, Choudhury RP, Forfar JC, Kharbanda RK, Banning AP. Impact of microvascular obstruction on the assessment of coronary flow reserve, index of microcirculatory resistance, and fractional flow reserve after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 1894–1904.
- 300** Pijls NH, Tanaka N, Fearon WF. Functional assessment of coronary stenoses: can we live without it? *Eur Heart J*. 2013; 34: 1335–1344.
- 301** Layland J, Rauhalaammi S, Watkins S, Ahmed N, Ahmed N, McClure J, Lee MM, Carrick D, O'Donnell A, Sood A, Petrie MC, May VT, Eteiba H, Lindsay M, McEntegart M, Oldroyd KG, Radjenovic A, Berry C. Assessment of Fractional Flow Reserve in Patients With Recent Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Comparative Study With 3-T Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015; 8: e002207.
- 302** Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, Barbato E, Hamilos M, Mangiacapra F, Heyndrickx GR, Wjns W, Pijls NH, De Bruyne B. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010; 3: 1274–1281.
- 303** Samady H, Lepper W, Powers ER, Wei K, Ragosta M, Bishop GG, Sarembock IJ, Gimple L, Watson DD, Beller GA, Barringhaus KG. Fractional flow reserve of infarct-related arteries identifies reversible defects on noninvasive myocardial perfusion imaging early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 2187–2193.



- 304** Sels JW, Tonino PA, Siebert U, Fearon WF, van't Veer M, De Bruyne B, Pijls NH. Fractional flow reserve in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction experience from the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011; 4: 1183–1189.
- 305** Escaned J, Ryan N, Mejia-Renteria H, Cook CM, Dehbi HM, Alegria-Barrero E, Alghamdi A, Al-Lamee R, Altman J, Ambrosia A, Baptista SB, Bertillon S, Bhandi R, Birgander M, Bojara W, Brugaletta S, Buller C, Calais F, Silva PC, Carlsson J, Christiansen EH, Danielewicz M, Di Mario C, Doh JH, Erglis A, Erlinge D, Gerber RT, Going O, Gudmundsdottir I, Harle T, Hauer D, Hellig F, Indolfi C, Jakobsen L, Janssens L, Jensen J, Jeremias A, Karegren A, Karlsson AC, Kharbanda RK, Khashaba A, Kikuta Y, Krackhardt F, Koo BK, Koul S, Laine M, Lehman SJ, Lindroos P, Malik IS, Maeng M, Matsuo H, Meuwissen M, Nam CW, Niccoli G, Nijjer SS, Olsson H, Olsson SE, Omerovic E, Panayi G, Petraco R, Piek JJ, Ribichini F, Samady H, Samuels B, Sandhall L, Sapontis J, Sen S, Seto AH, Sezer M, Sharp ASP, Shin ES, Singh J, Takashima H, Talwar S, Tanaka N, Tang K, Van Belle E, van Royen N, Varenhorst C, Vinhas H, Vrints CJ, Walters D, Yokoi H, Frobert O, Patel MR, Serruys P, Davies JE, Gotberg M. Safety of the deferral of coronary revascularization on the basis of instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve measurements in stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018; 11: 1437–1449.
- 306** Hakeem A, Edupuganti MM, Almomani A, Pothineni NV, Payne J, Abualsuod AM, Bhatti S, Ahmed Z, Uretsky BF. Long-term prognosis of deferred acute coronary syndrome lesions based on nonischemic fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 8: 1181–1191.
- 307** Lee JM, Choi KH, Koo BK, Shin ES, Nam CW, Doh JH, Hwang D, Park J, Zhang J, Lim HS, Yoon MH, Tahk SJ. Prognosis of deferred non-culprit lesions according to fractional flow reserve in patients with acute coronary syndrome. *EuroIntervention.* 2017; 13: e1112–e1119.
- 308** Masrani Mehta S, Depta JP, Novak E, Patel JS, Patel Y, Raymer D, Facey G, Zajarias A, Lasala JM, Singh J, Bach RG, Kurz HI. Association of lower fractional flow reserve values with higher risk of adverse cardiac events for lesions deferred revascularization among patients with acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4: e002172.
- 309** Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, Junejo S, Ahmed N, Lee MM, Shaikat A, O'Donnell A, Nam J, Briggs A, Henderson R, McConnachie A, Berry C, FAMOUS-NSTEMI investigators. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J.* 2015; 36: 100–111.
- 310** Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, Olsson SE, Ohagen P, Olsson H, Omerovic E, Calais F, Lindroos P, Maeng M, Todd T, Venetsanos D, James SK, Karegren A, Nilsson M, Carlsson J, Hauer D, Jensen J, Karlsson AC, Panayi G, Erlinge D, Frobert O, iFR-SWEDEHEART Investigators. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1813–1823.
- 311** Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, Bhandi R, Lehman SJ, Walters D, Sapontis J, Janssens L, Vrints CJ, Khashaba A, Laine M, Van Belle E, Krackhardt F, Bojara W, Going O, Harle T, Indolfi C, Niccoli G, Ribichini F, Tanaka N, Yokoi H, Takashima H, Kikuta Y, Erglis A, Vinhas H, Canas Silva P, Baptista SB, Alghamdi A, Hellig F, Koo BK, Nam CW, Shin ES, Doh JH, Brugaletta S, Alegria-Barrero E, Meuwissen M, Piek JJ, van Royen N, Sezer M, Di Mario C, Gerber RT, Malik IS, Sharp ASP, Talwar S, Tang K, Samady H, Altman J, Seto AH, Singh J, Jeremias A, Matsuo H, Kharbanda RK, Patel MR, Serruys P, Escaned J. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1824–1834.
- 312** Johnson TW, Raber L, di Mario C, Bourantas C, Jia H, Mattesini A, Gonzalo N, de la Torre Hernandez JM, Prati F, Koskinas K, Joner M, Radu MD, Erlinge D, Regar E, Kuanadian V, Maehara A, Byrne RA, Capodanno D, Akasaka T, Wijns W, Mintz GS, Guagliumi G. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J.* 2019; 40: 2566–2584.
- 313** Zhang J, Gao X, Kan J, Ge Z, Han L, Lu S, Tian N, Lin S, Lu Q, Wu X, Li Q, Liu Z, Chen Y, Qian X, Wang J, Chai D, Chen C, Li X, Gogas BD, Pan T, Shan S, Ye F, Chen SL. Intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: the ULTIMATE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 3126–3137.
- 314** Ali ZA, Maehara A, Genereux P, Shlofmitz RA, Fabbicci F, Nazif TM, Guagliumi G, Meraj PM, Alfonso F, Samady H, Akasaka T, Carlson EB, Leeser MA, Matsumura M, Ozan MO, Mintz GS, Ben-Yehuda O, Stone GW, ILLUMIEN III: OPTIMIZE PCI Investigators. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILLUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388: 2618–2628.
- 315** Meneveau N, Souteyrand G, Motreff P, Caussin C, Amabile N, Ohlmann P, Morel O, Lefrançois Y, Descotes-Genon V, Salvain J, Braik N, Chopard R, Chatot M, Ecarnot F, Tauzin H, Van Belle E, Belle L, Schiele F. Optical coherence tomography to optimize results of percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: results of the multicenter, randomized DOCTORS study (Does Optical Coherence Tomography Optimize Results of Stenting). *Circulation.* 2016; 134: 906–917.
- 316** De Luca L, Leonardi S, Cavallini C, Lucci D, Musumeci G, Caporale R, Abrignani MG, Lupi A, Rakar S, Gulizia MM, Bovenzi FM, De Servi S, EYESHOT Investigators. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: the EYESHOT Study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015; 4: 441–452.
- 317** Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, Cambou JP, Ferrieres J, Danchin N, USIK-USIC 2000 Investigators, FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2012; 308: 998–1006.
- 318** Puymirat E, Taldir G, Aissaoui N, Lemesle G, Lorgis L, Cuisset T, Bourlard P, Maillier B, Ducrocq F, Ferrieres J, Simon T, Danchin N. Use of invasive strategy in non-ST-segment elevation myocardial infarction is a major determinant of improved long-term survival: FAST-MI (French Registry of Acute Coronary Syndrome). *JACC Cardiovasc Interv.* 2012; 5: 893–902.
- 319** Bueno H, Rossello X, Pocock SJ, Van de Werf F, Chin CT, Danchin N, Lee SW, Medina J, Huo Y. In-hospital coronary revascularization rates and post-discharge mortality risk in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74: 1454–1461.
- 320** Mehta RH, Roe MT, Chen AV, Lytle BL, Pollack CV Jr., Brindis RG, Smith SC Jr., Harrington RA, Fintel D, Frualo ES, Califf RM, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Recent trends in the care of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE initiative. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 2027–2034.
- 321** Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lohknygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM, TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1297–1309.
- 322** Olivari Z, Chinaglia A, Gonzini L, Falsini G, Pilleri A, Valente S, Gregori G, Rollo R, My L, Scrimieri P, Lanzillo T, Corrado L, Chiti M, Picardi E, BLITZ 4 Investigators. Invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: what should be the benchmark target in the real world patients? Insights from BLITZ-4 Quality Campaign. *Int J Cardiol.* 2016; 220: 761–767.
- 323** Van de Werf F, Gore JM, Avezum A, Gulba DC, Goodman SG, Budaj A, Brieger D, White K, Fox KA, Eagle KA, Kannel BM, Investigators GRACE. Access to catheterisation facilities in patients admitted with acute coronary syndrome: multinational registry study. *BMJ.* 2005; 330: 441.
- 324** Bueno H. Medical management: the dark side of acute coronary syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015; 1: 179–181.
- 325** Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, Husted S, Steg PG, Cornel JH, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L, James SK. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J.* 2014; 35: 2083–2093.
- 326** Gutierrez JA, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Belardinelli L, Farzaneh-Far R, Walker G, Morrow DA, Scirica BM. Effects of ranolazine in patients with chronic angina in patients with and without percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Cardiol.* 2015; 38: 469–475.
- 327** Garot P, Morice MC, Tresukosol D, Pocock SJ, Meredith IT, Abizaid A, Carrie D, Naber C, Iniguez A, Talwar S, Menown IBA, Christiansen EH, Gregson J, Copt S, Hovasse T, Lurz P, Maillard L, Krackhardt F, Ong P, Byrne J, Redwood S, Windhovel U, Greene S, Stoll HP, Urban P, LEADERS FREE Investigators. 2-year outcomes of high bleeding risk patients after polymer-free drug-coated stents. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 162–171.
- 328** Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabate M, Smits PC, Kaiser C, D'Ascenzo F, Frati G, Mancone M, Genereux P, Stone GW. Clinical outcomes with bioabsorbable polymer – versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 3: 299–307.
- 329** Meyer-Saraei R, de Waha S, Eitel I, Desch S, Scheller B, Bohm M, Lauer B, Gawaz M, Geisler T, Gunkel O, Bruch L, Klein N, Pfeiffer D, Schuler G, Zeymer U, Thiele H. Thrombus aspiration in non-ST-elevation myocardial infarction – 12-month clinical outcome of the randomised TATORT-NSTEMI trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017; 6: 10–17.
- 330** Thiele H, de Waha S, Zeymer U, Desch S, Scheller B, Lauer B, Geisler T, Gawaz M, Gunkel O, Bruch L, Klein N, Pfeiffer D, Schuler G, Eitel I. Effect of aspiration thrombectomy on microvascular obstruction in NSTEMI patients: the TATORT-NSTEMI trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 1117–1124.
- 331** Doyle BJ, Rihal CS, Gastineau DA, Holmes DR Jr. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 2019–2027.
- 332** Kwok CS, Khan MA, Rao SV, Kinnaird T, Sperrin M, Buchan I, de Belder MA, Ludman PF, Nolan J, Loke YK, Mamas MA. Access and non-access site bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality and major adverse cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015; 8: e011645.
- 333** Ndrepepa G, Neumann FJ, Richardt G, Schulz S, Tolg R, Stoyanov KM, Gick M, Ibrahim T, Fiedler KA, Berger PB, Laugwitz KL, Kastrati A. Prognostic value of access and non-access sites bleeding after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013; 6: 354–361.
- 334** Rao SV, Cohen MG, Kandzari DE, Bertrand OF, Gilchrist IC. The transradial approach to percutaneous coronary intervention: historical perspective, current concepts, and future directions. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 2187–2195.

- 335** Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR, RIVAL trial group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011; 377: 1409–1420.
- 336** Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Vranckx P, Rothenbuehler M, Tebaldi M, Varbella F, Calabro P, Garducci S, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Ferrario M, Limbruno U, Garbo R, Sganzerla P, Russo F, Nazzaro M, Lupi A, Cortese B, Ausiello A, Ierna S, Esposito G, Ferrante G, Santarelli A, Sardella G, de Cesare N, Tosi P, van't Hof A, Omerovic E, Brugaletta S, Windecker S, Heg D, Juni P, MATRIX Investigators. Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 392: 835–848.
- 337** Ferrante G, Rao SV, Juni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, Anzuini A, Jolly SS, Bertrand OF, Krucoff MW, Windecker S, Valgimigli M. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9: 1419–1434.
- 338** Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E, TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy) – Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1879–1887.
- 339** Poole-Wilson PA, Pocock SJ, Fox KA, Henderson RA, Wheatley DJ, Chamberlain DA, Shaw TR, Clayton TC, Randomised Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment in acute non-ST-elevation coronary syndrome: time course of patient management and disease events over one year in the RITA 3 trial. *Heart*. 2006; 92: 1473–1479.
- 340** Wallentin L, Lindhagen L, Arnstrom E, Husted S, Janzon M, Johnsen SP, Kontny F, Kempf T, Levin LA, Lindahl B, Stridsberg M, Stahle E, Venge P, Wollert KC, Swahn E, Lagerqvist B, FRISC-II study group. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISCII): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2016; 388: 1903–1911.
- 341** Rathod KS, Koganti S, Jain AK, Astroulakis Z, Lim P, Rakhit R, Kalra SS, Dalby MC, O'Mahony C, Malik IS, Knight CJ, Mathur A, Redwood S, Sirker A, MacCarthy PA, Smith EJ, Wragg A, Jones DA. Complete versus culprit-only lesion intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 1989–1999.
- 342** Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, Hofsten DE, Klovgaard L, Holmvang L, Jorgensen E, Pedersen F, Saunamaki K, Clemmensen P, De Backer O, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aaroe J, Jensen SE, Raugaard B, Kober L, BANAMI-3 – PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3 PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386: 665–671.
- 343** Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Bozma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, Piroth Z, Horak D, Wlodarczak A, Ong PJ, Hambrecht R, Angeras O, Richardt G, Omerovic E, Compare-Acute Investigators. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1234–1244.
- 344** Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Baine KR, Nguyen H, Meeks B, Di Pasquale G, Lopez-Sendon J, Faxon DP, Mauri L, Rao SV, Feldman L, Steg PG, Avezum A, Sheth T, Pinilla-Echeverri N, Moreno R, Campo G, Wrigley B, Kedev S, Sutton A, Oliver R, Rodes-Cabau J, Stankovic G, Welsh R, Lavi S, Cantor WJ, Wang J, Nakamya J, Bangdiwala SI, Cairns JA, COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1411–1421.
- 345** Sardella G, Lucisano L, Garbo R, Pennacchi M, Cavallo E, Stio RE, Calcagno S, Ugo F, Boccuzzi G, Fedele F, Mancone M. Single-staged compared with multi-staged PCI in multivessel NSTEMI patients: the SMILE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 264–272.
- 346** Thiele H, Akin I, Sandri M, de Waha-Thiele S, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Jobs A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Hunziker L, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Zeymer U, Desch S, Investigators CULPRIT-SHOCK. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1699–1710.
- 347** Ranasinghe I, Alprandi-Costa B, Chow V, Elliott JM, Waites J, Counsell JT, Lopez-Sendon J, Avezum A, Goodman SG, Granger CB, Brieger D. Risk stratification in the setting of non-ST-elevation acute coronary syndromes 1999–2007. *Am J Cardiol*. 2011; 108: 617–624.
- 348** Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 145: 1577–1583, 1583 e1571.
- 349** Malm CJ, Hansson EC, Akesson J, Andersson M, Hesse C, Shams Hakim C, Jeppsson A. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2016; 117: 309–315.
- 350** Chang M, Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, Han M, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Serruys PW, Park SJ. Comparison of
- outcome of coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2017; 120: 380–386.
- 351** Ramanathan K, Abel JG, Park JE, Fung A, Mathew V, Taylor CM, Mancini GBJ, Gao M, Ding L, Verma S, Humphries KH, Farkouh ME. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 2995–3006.
- 352** Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siemi FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansal S, King S, 3rd, Bertrand M, Fuster V, FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2375–2384.
- 353** Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr., Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013; 381: 629–638.
- 354** Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, Silleta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen PM, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filipatos G, Hamm C, Head S, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter D, Schaefer P, Sousa Uva M, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Kolh P, Juni P. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*. 2014; 348: g3859.
- 355** Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, Dangas G, Lazar D, Sanchez R, Fahy M, Xu K, Stone GW. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 2389–2397.
- 356** Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, Rich JB. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 46: 400–408; discussion 408.
- 357** Deharo P, Ducrocq G, Bode C, Cohen M, Cuisset T, Mehta SR, Pollack C Jr., Wiviott SD, Elbez Y, Sabatine MS, Steg PG. Timing of angiography and outcomes in high-risk patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction managed invasively: insights from the TAO trial (Treatment of Acute Coronary Syndrome With Otamixaban). *Circulation*. 2017; 136: 1895–1907.
- 358** Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, Jewbali LSD, Dubois EA, Meuwissen M, Rijstra TA, Bosker HA, Blans MJ, Bleeker GB, Baak R, Vlachojannis GJ, Eikemans BJW, van der Harst P, van der Horst ICC, Voskuil M, van der Heijden JJ, Beishuizen A, Stoel M, Camaro C, van der Hoeven H, Henriques JP, Vlaar APJ, Vink MA, van den Bogaard B, Heestermans T, de Ruijter W, Delnoij TSR, Crijns H, Jessurun GAJ, Oemrawsingh PV, Gosselink MTM, Plomp K, Magro M, Elbers PWG, van de Ven PM, Oudemans-van Straaten HM, van Royen N. Coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1397–1407.
- 359** Desch S, Freund A, Graf T, Fichtlscherer S, Haake H, Preusch M, Hammer F, Akin I, Christ M, Liebetrau C, Skurk C, Steiner S, Voigt I, Schmitz R, Mudra H, Ledwoch J, Menck N, Horstkotte J, Pels K, Lahmann AL, Otto S, Lenk K, Ohlow MA, Hassager C, Nordbeck P, Zeymer U, Jobs A, de Waha-Thiele S, Olbrich D, Konig I, Klinge K, Thiele H. Immediate unselected coronary angiography versus delayed triage in survivors of out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation: design and rationale of the TOMAHAWK trial. *Am Heart J*. 2019; 209: 20–28.
- 360** Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Jung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Almen RS, Vrints CJ, ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35: 2873–2926.
- 361** Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svtil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M, Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014; 35: 3033–3069, 3069a–3069k.
- 362** Janssens GN, van der Hoeven NW, Lemkes JS, Everaars H, van de Ven PM, Marques KMJ, Nap A, van Leeuwen MAH, Appelman Y, Knaepen P, Verouden NJW, Allaart CP, Brinckman SL, Saraber CE, Plomp KJ, Timmer JR, Kedhi E, Hermanides RS, Meuwissen M, Schaap J, van der Weerd AP, van Rossum AC, Nijveldt R, van Royen N. 1-year outcomes of delayed versus immediate intervention in patients with transient ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019; 12: 2272–2282.
- 363** Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1319–1325.
- 364** Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C, European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Stent for Life (SFL) Group. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *EuroIntervention*. 2014; 10: 31–37.

- 365** Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, Kimura T, Briguori C, Sabate M, Kim HS, De Waha A, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Sardella G, Marullo A, Kirtane AJ, Leon MB, Stone GW. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379: 1393–1402.
- 366** Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, Joner M, Oktay S, Juni P, Kastrati A, Sianos G, Stefanini GG, Wijns W, Windecker S. Report of a European Society of Cardiology – European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J*. 2015; 36: 2608–2620.
- 367** Gross H, Sternberg WH. Myocardial infarction without significant lesions of coronary arteries. *Arch Intern Med (Chic)*. 1939; 64: 249–267.
- 368** Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1391–1395.
- 369** Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Joint tWGobot, Myocardial EAAWTFftUdo, Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2551–2567.
- 370** Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): the past, present, and future management. *Circulation*. 2017; 135: 490–1493.
- 371** Pizzi C, Xhyheri B, Costa GM, Faustino M, Flacco ME, Gualano MR, Fragassi G, Grigioni F, Manzoli L. Nonobstructive versus obstructive coronary artery disease in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5: e004185.
- 372** Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, Reynolds HR, Geda M, Bueno H, Dziura JD, Krumholz HM, D'Onofrio G. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e009174.
- 373** Ciliberti G, Coiro S, Tritto I, Benedetti M, Guerra F, Del Pinto M, Finocchiaro G, Cavallini C, Capucci A, Kaski JC, Ambrosio G. Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA). *Int J Cardiol*. 2018; 267: 41–45.
- 374** Baine KR, Welsh RC, Alemayehu W, Westerhout CM, Traboulsi D, Anderson T, Brass N, Armstrong PW, Kaul P. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study. *Int J Cardiol*. 2018; 264: 12–17.
- 375** Planer D, Mehran R, Ohman EM, White HD, Newman JD, Xu K, Stone GW. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensity-matched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 285–293.
- 376** Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, Hur SH, Seong IW, Hong TJ, Choi DH, Cho MC, Kim CJ, Seung KB, Chung WS, Jang YS, Rha SW, Bae JH, Cho JG, Park SJ, Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol*. 2011; 146: 207–212.
- 377** Andersson HB, Pedersen F, Engstrom T, Helqvist S, Jensen MK, Jorgensen E, Kelbaek H, Rader S, Saunamaki K, Bates E, Grande P, Holmvang L, Clemmensen P. Longterm survival and causes of death in patients with ST-elevation acute coronary syndrome without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2018; 39: 102–110.
- 378** Grodzinsky A, Arnold SV, Gosch K, Spertus JA, Foody JM, Beltrame J, Maddox TM, Parashar S, Kosiborod M. Angina frequency after acute myocardial infarction in patients without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2015; 1: 92–99.
- 379** Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML, APPROACH Investigators. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 261–263.
- 380** Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen S, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P. WG on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017; 38: 143–153.
- 381** Tamis-Holland JE, Neid H, Reynolds HR, Agewall S, Briklakis ES, Brown TM, Lerman A, Cushman M, Kumbhani DJ, Arslanian-Engoren C, Bolger AF, Beltrame JF, American Heart Association Interventional Cardiovascular Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139: e891–e908.
- 382** Redfors B, Ramunddal T, Shao Y, Omerovic E. Takotsubo triggered by acute myocardial infarction: a common but overlooked syndrome? *J Geriatr Cardiol*. 2014; 11: 17–173.
- 383** Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, Sheppard MN, Figtree GA, Parodi G, Akashi YJ, Ruschitzka F, Filippatos G, Mebazaa A, Omerovic E. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 8–27.
- 384** Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, Francone M, Desch S, Gutberlet M, Strohm O, Schuler G, Schulz-Menger J, Thiele H, Friedrich MG. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA*. 2011; 306: 277–286.
- 385** Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 3158–3176.
- 386** Lurz P, Luecke C, Eitel I, Fahrenbach F, Frank C, Grothoff M, de Waha S, Rommel KP, Lurz JA, Klingel K, Kandolf R, Schuler G, Thiele H, Gutberlet M. comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 1800–1811.
- 387** Eitel I, Behrendt F, Schindler K, Kivelitz D, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H. Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2651–2659.
- 388** Pathik B, Raman B, Mohd Amin NH, Mahadavan D, Rajendran S, McGavigan AD, Grover S, Smith E, Mazhar J, Bridgman C, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: incremental diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016; 17: 1146–1152.
- 389** Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, Chopard R, Collste O, Larauogoitia E, Leurent G, Meneveau N, Montaudon M, Perez-David E, Sorensen P, Agewall S. Myocarditis or “true” infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: a meta-analysis of individual patient data. *Atherosclerosis*. 2015; 241: 87–91.
- 390** Ciliberti G, Seshasai SRK, Ambrosio G, Kaski JC. Safety of intracoronary provocative testing for the diagnosis of coronary artery spasm. *Int J Cardiol*. 2017; 244: 77–83.
- 391** Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Camma G, Lanza GA, Crea F. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J*. 2018; 39: 91–98.
- 392** Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tsuda K, Tomobuchi Y, Akasaka T. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 933–939.
- 393** Di Vito L, Prati F, Arbustini E, Crea F, Maseri A. A “stable” coronary plaque rupture documented by repeated OCT studies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6: 835–836.
- 394** Takahashi T, Okayama H, Matsuda K, Yamamoto T, Hosokawa S, Kosaki T, Kawamura G, Shigematsu T, Kinoshita M, Kawada Y, Hiasa G, Yamada T, Kazatani Y. Optical coherence tomography-based diagnosis in a patient with ST-elevation myocardial infarction and no obstructive coronary arteries. *Int J Cardiol*. 2016; 223: 146–148.
- 395** Gerbaud E, Harcaut E, Coste P, Erickson M, Lederlin M, Labeque JN, Peron JM, Cochet H, Dos Santos P, Durrieu-Jais C, Laurent F, Montaudon M. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012; 28: 783–794.
- 396** Bugiardini R, Cenko E. A short history of vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 2359–2362.
- 397** Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjold A, Gard A, Jernberg T. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2017; 135: 1481–1489.
- 398** Arrigo M, Gayat E, Parenica J, Ishihara S, Zhang J, Choi DJ, Park JJ, Alhabib KF, Sato N, Miro O, Maggioni AP, Zhang Y, Spinar J, Cohen-Solal A, Iwashyna TJ, Mebazaa A, GREAT Network. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19: 201–208.
- 399** Bahit MC, Lopes RD, Clare RM, Newby LK, Pieper KS, Van de Werf F, Armstrong PW, Mahaffey KW, Harrington RA, Diaz R, Ohman EM, White HD, James S, Granger CB. Heart failure complicating non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: timing, predictors, and clinical outcomes. *JACC Heart Fail*. 2013; 1: 223–229.
- 400** Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Seferovic PM, Anker SD, Ferrari R, Ruschitzka F, Lopez-Fernandez S, Miani D, Filippatos G, Maggioni AP, Heart ESC Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19: 1242–1254.
- 401** Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA Jr., Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004; 109: 494–499.
- 402** Harjola VP, Parissis J, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Bueno H, Celutkiene J, Chioncel O, Coats AJS, Collins SP, de Boer RA, Filippatos G, Gayat E, Hill L, Laine M, Lassus J, Lommi J, Masip J, Mebazaa A, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Peacock WF, Pentikainen M, Piepoli MF, Polyzogopoulou E, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sionis A, Teerlink JR, Thum T, Varpula M, Weinstein



JM, Yilmaz MB. Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020; doi: 10.1002/ehf.1831.

**403** Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17: 544–558.

**404** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Riuilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 891–975.

**405** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Riuilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2129–2200.

**406** Holmes DR Jr., Berger PB, Hochman JS, Granger CB, Thompson TD, Califf RM, Vahanian A, Bates ER, Topol EJ. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. *Circulation*. 1999; 100: 2067–2073.

**407** Kolte D, Khera S, Dabhadkar KC, Agarwal S, Aronow WS, Timmermans R, Jain D, Cooper HA, Frishman WH, Menon V, Bhatt DL, Abbott JD, Fonarow GC, Panza JA. Trends in coronary angiography, revascularization, and outcomes of cardiogenic shock complicating non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2016; 117: 1–9.

**408** Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U, CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2017; 377: 2419–2432.

**409** Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM, Henriques JPS, Seyfarth M, Desch S, Eitel I, Poss J, Fuernau G, de Waha S. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2017; 38: 3523–3531.

**410** Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, Werner N, Sinning JM, Pappalardo F, Pieri M, Skurk C, Lauten A, Landmesser U, Westenfeld R, Horn P, Pauschinger M, Eckner D, Twerenbold R, Nordbeck P, Salinger T, Abel P, Empen K, Busch MC, Felix SB, Sieweke JT, Moller JE, Pareek N, Hill J, MacCarthy P, Bergmann MW, Henriques JPS, Mobius-Winkler S, Schulze PC, Ouarrak T, Zeymer U, Schneider S, Blankenberg S, Thiele H, Schafer A, Westermann D. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation*. 2019; 139: 1249–1258.

**411** Amin AP, Spertus JA, Curtis JP, Desai N, Masoudi FA, Bach RG, McNeely C, Al-Badarin F, House JA, Kulkarni H, Rao SV. The evolving landscape of impella use in the United States among patients undergoing percutaneous coronary intervention with mechanical circulatory support. *Circulation*. 2020; 141: 273–284.

**412** Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, Hurley NC, Krumholz HM, Curtis JP, Berkowitz A, Masoudi FA, Messenger JC, Parzynski CS, Ngufer C, Girotra S, Amin AP, Shah ND, Desai NR. Association of use of an intravascular micro-axial left ventricular assist device vs intra-aortic balloon pump with in-hospital mortality and major bleeding among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA*. 2020; 323: 734–745.

**413** Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennesdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K, IABPSHOCK II Trial Investigators. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1287–1296.

**414** Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennesdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G, Intra-aortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013; 382: 1638–1645.

**415** Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann FJ, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Hambrecht R, Bohm M, Werdan K, Felix SB, Hennesdorf M, Schneider S, Ouarrak T, Desch S, de Waha-Thiele S, IABPSHOCK II Trial (Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II) Investigators. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized IABPSHOCK II trial. *Circulation*. 2019; 139: 395–403.

**416** Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, Col J, White HD, SHOCK Investigators. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006; 295: 2511–2515.

**417** Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, Lejemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1999; 341: 625–634.

**418** Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Ryden L, Wallentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 585–591.

**419** Alabas OA, Hall M, Dondo TB, Rutherford MJ, Timms AD, Batin PD, Deanfield JE, Hemingway H, Gale CP. Long-term excess mortality associated with diabetes following acute myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2017; 71: 25–32.

**420** Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, Rasmussen L, Storey RF, Nielsen T, Eikelboom JW, Saba-Affaki G, Husted S, Kereiakes DJ, Henderson D, Patel DV, Tantry US. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*. 2010; 121: 1188–1199.

**421** James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L, PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010; 31: 3006–3016.

**422** Study Investigators NICE-SUGAR, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell J, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1283–1297.

**423** Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE ITTIMI 22 trial. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2323–2329.

**424** ORIGIN Trial Investigators Mellbin LG, Ryden L, Riddle MC, Probstfeld J, Rosenstock J, Diaz R, Yusuf S, Gerstein HC. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3137–3144.

**425** ORIGIN Trial Investigators. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care*. 2015; 38: 22–28.

**426** Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016; 30: 413–430.

**427** Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pratey RE, Woo V, Heller S, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Barner Lekdord J, Lehmann L, Kvist K, Buse JB, DEVOTE Study Group. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia*. 2018; 61: 58–65.

**428** Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997; 314: 1512–1515.

**429** Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 57–65.

**430** Ritsinger V, Malmberg K, Martensson A, Ryden L, Wedel H, Norhammar A. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 627–633.

**431** Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dal-longeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knäpft M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Riuilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A, European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), Council on Cardiovascular Nursing, European Association for Study of Diabetes (EASD), International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe), European Stroke Initiative (EUSI), International Society of Behavioral Medicine (ISBM), European Society of Hypertension (ESH), European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA), European Heart Network (EHN). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14 Suppl. 2: E1–E40.



- 432** Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 580–591.
- 433** Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryden L, Amouyel P, Bruhans J, Conde AC, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucivicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaides E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglul L, Vulich D, EUROASPIRE Investigators. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 133.
- 434** Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda M, Kad-owaki T, J-DOIT3 Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (JDOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 951–964.
- 435** Oellgaard J, Gaede P, Rossing P, Rorth R, Kober L, Parving HH, Pedersen O. Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. *Diabetologia.* 2018; 61: 1724–1733.
- 436** Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2018; 379: 633–644.
- 437** Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, Knudson ML, APPROACH Investigators. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 1587–1592.
- 438** Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T, SWEDEHEART. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med.* 2010; 268: 40–49.
- 439** Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, Walukiewicz A, Gugala M, Krivoshei L, Marti N, Moreno Weidmann Z, Hillinger P, Puelacher C, Rentsch K, Honegger U, Schumacher C, Zurbriggen F, Freese M, Stelzig C, Campodarve I, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation.* 2015; 131: 2041–2050.
- 440** Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T, SWEDEHEART. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation.* 2009; 120: 851–858.
- 441** Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, Ree M, Shah AI, Burchette RJ. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA.* 2008; 300: 1038–1046.
- 442** Giacoppo D, Gargiulo G, Buccheri S, Aruta P, Byrne RA, Cassese S, Dangas G, Kastrati A, Mehran R, Tamburino C, Capodanno D. Preventive strategies for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary procedures: evidence from a hierarchical bayesian network meta-analysis of 124 trials and 28240 patients. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017; 10: e004383.
- 443** Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holliman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA, 3rd, Rittase RA, Norton JH, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291: 2328–2334.
- 444** Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 329–336.
- 445** Nijsen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, Ommen VV, Wildberger JE. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017; 389: 1312–1322.
- 446** Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, Conner TA, Chertow GM, Bhatt DL, Shunk K, Parikh CR, McFalls EO, Brophy M, Ferguson R, Wu H, Androsenko M, Myles J, Kaufman J, Palevsky PM, PRESERVE Trial Group. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2018; 378: 603–614.
- 447** James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2010; 122: 1056–1067.
- 448** Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, Moore N, Shen AY, Jorgensen M, Dua A, Short L, Kane K. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet.* 2014; 383: 1814–1823.
- 449** Chang TI, Shilane D, Kazi DS, Montez-Rath ME, Hlatky MA, Winkelmayr WC. Multivessel coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 2042–2049.
- 450** Zheng H, Xue S, Lian F, Huang RT, Hu ZL, Wang YY. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 43: 459–467.
- 451** Younge JO, Nauta ST, Akkerhuis KM, Deckers JW, van Domburg RT. Effect of anemia on short- and long-term outcome in patients hospitalized for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2012; 109: 506–510.
- 452** Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, Wallentin L, Peters R, Budaj A, Fox KA, Joyner CD, Chrolavicius S, Granger CB, Mehta S, Yusuf S, OASIS 5 and OASIS 6 Investigators. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2010; 31: 50–58.
- 453** Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, Klinke WP, Carere RG, Pi D, Berry B, Hilton JD. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L. study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart.* 2008; 94: 1019–1025.
- 454** Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Louvard Y, Hamon M. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 349–356.
- 455** Ariotti S, Adamo M, Costa F, Patialiako A, Briguori C, Thury A, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Ferlini M, Vranckx P, Valgimigli M, ZEUS Investigators. Is bare-metal stent implantation still justifiable in high bleeding risk patients undergoing percutaneous coronary intervention?: a pre-specified analysis from the ZEUS trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9: 426–436.
- 456** Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G, GRACE Investigators. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest.* 2004; 126: 461–469.
- 457** Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J.* 2006; 27: 789–795.
- 458** Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, Hochholzer W, Stelzig C, Freese M, Heinisch C, Breidhardt T, Freidank H, Winkler K, Campodarve I, Gea J, Mueller C. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1379–1389.
- 459** Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Lofmark R, Lindenberg M, Carlsson P. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2011; 124: 2397–2404.
- 460** Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L, Forman DE. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 747–762.
- 461** Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM, American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on clinical cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation.* 2007; 115: 2549–2569.
- 462** Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, Zahn R, Senges J, Zeymer U, Acute Coronary Syndromes Registry (ACOS) Investigators. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007; 28: 2873–2878.
- 463** Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLuca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 186–195.
- 464** Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P, Aakhus S, Gjertsen E, Dahl-Hofseth O, Ranhoff AH, Gullestad L, Bendz B, After Eighty study investigators. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387: 1057–1065.
- 465** Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Pollack CV Jr., Ohman EM, Rumsfeld JS, Gibler WB, Peterson ED, Cohen DJ. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age > or =90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 1790–1797.
- 466** Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Bohula EA, Califf RM, Braunwald E, Blazing MA. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2019; 4: 846–854.
- 467** Damman P, Clayton T, Wallentin L, Lagerqvist B, Fox KA, Hirsch A, Windhausen F, Swahn E, Pocock SJ, Tijssen JG, de Winter RJ. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II – ICTUS – RITA-3 (FIR) trials. *Heart.* 2012; 98: 207–213.
- 468** McDermaid RC, Steffox HT, Bagshaw SM. Frailty in the critically ill: a novel concept. *Crit Care.* 2011; 15: 301.

- 469 Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013; 381: 752–762.
- 470 Bell SP, Saraf AA. Epidemiology of multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. *Clin Geriatr Med*. 2016; 32: 215–226.
- 471 Singh M, Rihal CS, Lennon RJ, Spertus JA, Nair KS, Roger VL. Influence of frailty and health status on outcomes in patients with coronary disease undergoing percutaneous revascularization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011; 4: 496–502.
- 472 Gu SZ, Qiu W, Batty JA, Sinclair H, Veerasamy M, Brugaletta S, Neely D, Ford G, Calvert PA, Mintz GS, Kunadian V. Coronary artery lesion phenotype in frail older patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing invasive care. *EuroIntervention*. 2019; 15: e261–e268.
- 473 White HD, Westerhout CM, Alexander KP, Roe MT, Winters KJ, Cyr DD, Fox KA, Prabhakaran D, Hochman JS, Armstrong PW, Ohman EM, TRILOGY ACS investigators. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the Tailored platelet Inhibition to Clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016; 5: 231–242.
- 474 Batty J, Qiu W, Gu S, Sinclair H, Veerasamy M, Beska B, Neely D, Ford G, Kunadian V, ICON-1 Study Investigators. One-year clinical outcomes in older patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing coronary angiography: an analysis of the ICON1 study. *Int J Cardiol*. 2019; 274: 45–51.
- 475 Bebb O, Smith FG, Clegg A, Hall M, Gale CP. Frailty and acute coronary syndrome: a structured literature review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018; 7: 166–175.
- 476 de Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, Hobbelen JS, Olde Rikkert MG, Nijhuis-van der Sanden MW. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2011; 10: 104–114.
- 477 Gargiulo G, Ariotti S, Santucci A, Piccolo R, Baldo A, Franzona A, Magnani G, Marino M, Esposito G, Windecker S, Valgimigli M. Impact of sex on 2-year clinical outcomes in patients treated with 6-month or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: a pre-specified analysis from the PRODIGY trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9: 1780–1789.
- 478 Alabas OA, Gale CP, Hall M, Rutherford MJ, Szummer K, Lawesson SS, Alfredsson J, Lindahl B, Jernberg T. Sex differences in treatments, relative survival, and excess mortality following acute myocardial infarction: national cohort study using the SWEDEHEART Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e007123.
- 479 Gudnadottir GS, Andersen K, Thrafnadóttir IS, James SK, Lagerqvist B, Gudnason T. Gender differences in coronary angiography, subsequent interventions, and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2017; 191: 65–74.
- 480 Araujo C, Pereira M, Laszczynska O, Dias P, Azevedo A. Sex-related inequalities in management of patients with acute coronary syndrome—results from the EURHOBOP study. *Int J Clin Pract*. 2018; 72: e13049.
- 481 Langabeer JR, 2nd, Champagne-Langabeer T, Fowler R, Henry T. Gender-based outcome differences for emergency department presentation of non-STEMI acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med*. 2019; 37: 179–182.
- 482 Rashid M, Fischman DL, Gulati M, Tamman K, Potts J, Kwok CS, Ensor J, Shoab A, Mansour H, Zaman A, Savage MP, Mamas MA. Temporal trends and inequalities in coronary angiography utilization in the management of non-ST-elevation acute coronary syndromes in the U.S. *Sci Rep*. 2019; 9: 240.
- 483 Wilkinson C, Bebb O, Dondo TB, Munyombwe T, Casadei B, Clarke S, Schiele F, Timmis A, Hall M, Gale CP. Sex differences in quality indicator attainment for myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Heart*. 2019; 105: 516–523.
- 484 Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N, Berman DS, Gerber TC, Hayes SN, Kramer CM, Min JK, Newby LK, Nixon JV, Srichai MB, Pellikka PA, Redberg RF, Wenger NK, Shaw LJ, American Heart Association Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology, Cardiovascular Imaging and Intervention Committee of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Role of non-invasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 130: 350–379.
- 485 Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED, CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005; 294: 3108–3116.
- 486 Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3165–3241.
- 487 Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016: CD001800.
- 488 Booth JN, 3rd, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol*. 2014; 113: 1933–1940.
- 489 Cheng W, Zhang Z, Cheng W, Yang C, Diao L, Liu W. Associations of leisure time physical activity with cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25: 1864–1872.
- 490 Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010; 121: 750–758.
- 491 Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003; 290: 86–97.
- 492 Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D, GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 2194–2204.
- 493 Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, Aldred H, Ophaug K, Ades PA. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J*. 2008; 156: 292–300.
- 494 Lahtinen M, Toukola T, Junttila MJ, Piira OP, Lepojarvi S, Kaariainen M, Huikuri HV, Tulppo MP, Kiviniemi AM. Effect of changes in physical activity on risk for cardiac death in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2018; 121: 143–148.
- 495 Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, Kouidi E, Simon A, Abreu A, Pogossova N, Gaita D, Miletic B, Bonner G, Ouarrak T, McGee H, EuroCaReD study group. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol*. 2017; 228: 58–67.
- 496 Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, Hagstrom E, Hochman JS, Koenig W, Lonn E, Nicolau JC, Steg PG, Vedin O, Wallentin L, White HD, Investigators STABILITY. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1689–1700.
- 497 de Vries H, Kemps HM, van Engen-Verheul MM, Kraaijenhagen RA, Peek N. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. *Eur Heart J*. 2015; 36: 1519–1528.
- 498 Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O'Halloran PD. Psychoeducational rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011; 31: 273–281.
- 499 Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, Kumanyika S, Kraus WE, Fleg JL, Redeker NS, Meininger JC, Banks J, Stuart-Shor EM, Fletcher BJ, Miller TD, Hughes S, Braun LT, Kopin LA, Berra K, Hayman LL, Ewing LJ, Ades PA, Durstine JL, Houston-Miller N, Burke LE, American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 122: 406–441.
- 500 Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2013; 20: 620–640.
- 501 Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, Voller H, Jensen K, Schmid JP, 'Cardiac Rehabilitation Section', European Association of Preventive Cardiology (EAPC), in cooperation with the Institute of Medical Biometry and Informatics (IMBI), Department of Medical Biometry, University of Heidelberg, and the Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Institute of General Practice, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies – The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 1914–1939.
- 502 Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial. *Br J Gen Pract*. 2010; 60: 40–46.
- 503 Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O, EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 1999–2012.
- 504 Barth J, Jacob T, Daha I, Critchley JA. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015: CD006886.
- 505 Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011: CD008012.
- 506 Caldeira D, Costa J, Vaz-Carneiro A. [Analysis of the Cochrane Review: influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 5: CD005050]. *Acta Med Port*. 2015; 28: 424–426.
- 507 Caldeira D, Ferreira JJ, Costa J. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality. *Lancet*. 2018; 391: 426–427.
- 508 Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015: CD005050.

- 509** MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart*. 2016; 102: 1953–1956.
- 510** Udell JA, Farkouh ME, Solomon SD, Vardeny O. Does influenza vaccination influence cardiovascular complications? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015; 13: 593–596.
- 511** Paules CI, Subbarao K. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality – authors' reply. *Lancet*. 2018; 391: 427–428.
- 512** Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41: 111–188.
- 513** Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E, IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018; 137: 1571–1582.
- 514** Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM, IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2387–2397.
- 515** Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr., DePalma SM, Missisian MB, Orringer CE, Smith SC Jr. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1785–1822.
- 516** Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E, Brunham LR, Catapano AL, Elam MB, Mancini GBJ, Moriarty PM, Morris PB, Muntner P, Ray KK, Stroes ES, Taylor BA, Taylor VH, Watts GF, Thompson PD. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1290–1301.
- 517** Silvestris E, Cafforio P, D'Oronzo S, Felici C, Silvestris F, Loverro G. In vitro differentiation of human oocyte-like cells from oogonial stem cells: single-cell isolation and molecular characterization. *Hum Reprod*. 2018; 33: 464–473.
- 518** Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P, Eckel RH, Cannon CP. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control. *Circulation*. 2016; 134: 1931–1943.
- 519** Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ, ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1489–1499.
- 520** Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryssef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM, ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2097–2107.
- 521** Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj AJ, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Lopes RD, Moryssef A, Murin J, Pordy R, Ristic AD, Roe MT, Tunon J, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG, ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 618–628.
- 522** Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 4: CD011748.
- 523** Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, Miller K, Kastelein JJ. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 47–482.
- 524** Arbel R, Hammerman A, Triki N, Greenberg D. PCSK9 inhibitors may improve cardiovascular outcomes-can we afford them? *Int J Cardiol*. 2016; 220: 242–245.
- 525** Zhai C, Cong H, Liu Y, Zhang Y, Liu X, Zhang H, Ren Z. Effect of high-dose statin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: grading the evidence through a cumulative meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2015; 38: 668–678.
- 526** Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr., Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM, REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380: 11–22.
- 527** Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S, Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 392: 1519–1529.
- 528** Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T, SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1834–1844.
- 529** Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 311–322.
- 530** Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 644–657.
- 531** Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380: 347–357.
- 532** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2117–2128.
- 533** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371: 117–125.
- 534** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 70,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670–1681.
- 535** Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713–1722.
- 536** Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000; 355: 1575–1581.
- 537** SOLVD Investigators Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991; 325: 293–302.
- 538** Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr., Cuddy TE, Davis BR, Gelman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992; 327: 669–677.
- 539** Leizorovicz A, Lechat P, Cuherat M, Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies – CIBIS and CIBIS II. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Am Heart J*. 2002; 143: 301–307.
- 540** Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996; 334: 1349–1355.
- 541** Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A, Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 362: 7–13.
- 542** Hwang D, Lee JM, Kim HK, Choi KH, Rhee TM, Park J, Park TK, Yang JH, Song YB, Choi JH, Hahn JY, Choi SH, Koo BK, Kim YJ, Chae SC, Cho MC, Kim CJ, Gwon HC, Jeong MH, Kim HS, KAMIR Investigators. Prognostic impact of betablocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J*. 2019; 83: 410–417.
- 543** Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, Montalescot G, Hsu A, Fox KA, Lincoff AM. Beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARRISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014; 7: 872–881.
- 544** Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, Cottin Y, Aupetit JF, Bonnefoy E, Blanchard D, Cattani S, Steg G, Schiele F, Ferrieres J, Juilliere Y, Simon T, Danchin N. Beta blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ*. 2016; 354: i4801.
- 545** Neumann A, Maura G, Weill A, Alla F, Danchin N. Clinical events after discontinuation of beta-blockers in patients without heart failure optimally treated after acute myocardial infarction: a cohort study on the French healthcare databases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018; 11: e004356.



- 546** Kerns SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW, Grines CL. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1773–1779.
- 547** Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolantonio JJ, Devereaux PJ, Alexander KP, Wetterslev J, Messerli FH. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* 2014; 127: 939–953.
- 548** Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 341: 709–717.
- 549** Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurlley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1309–1321.
- 550** Spertus JA, Eagle KA, Krumholz HM, Mitchell KR, Normand SL, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Performance Measures. American College of Cardiology and American Heart Association methodology for the selection and creation of performance measures for quantifying the quality of cardiovascular care. *Circulation.* 2005; 111: 1703–1712.
- 551** National Quality Forum. Measure evaluation criteria. <http://www.qualityforum.org/Measuring-Performance/Submitted-Standards/Measure-Evaluation-Criteria.aspx#comparison> (7 January 2020) (dostęp: 20.11.2020).
- 552** Raleigh VS, Root C. Getting the measure of quality: opportunities and challenges. <http://www.kingsfund.org.uk/document.rm?id=8550> (4 February 2020) (dostęp: 20.11.2020).
- 553** Lindenauer PK, Remus D, Roman S, Rothberg MB, Benjamin EM, Ma A, Bratzler DW. Public reporting and pay for performance in hospital quality improvement. *N Engl J Med.* 2007; 356: 486–496.
- 554** Forster AJ, van Walraven C. The use of quality indicators to promote accountability in health care: the good, the bad, and the ugly. *Open Med.* 2012; 6: e75–e79.
- 555** Bhatt DL, Drozda JP Jr., Shahian DM, Chan PS, Fonarow GC, Heidenreich PA, Jacobs JP, Masoudi FA, Peterson ED, Welke KF. ACC/AHA/STS Statement on the Future of Registries and the Performance Measurement Enterprise: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and The Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 2230–2245.
- 556** Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA.* 1988; 260: 1743–1748.
- 557** Spertus JA, Bonow RO, Chan P, Diamond GA, Drozda JP Jr., Kaul S, Krumholz HM, Masoudi FA, Normand SL, Peterson ED, Radford MJ, Rumsfeld JS, ACCF/AHA Task Force on Performance Measures. ACCF/AHA new insights into the methodology of performance measurement: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on performance measures. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 1767–1782.
- 558** Krumholz HM, Normand SL, Spertus JA, Shahian DM, Bradley EH. Measuring performance for treating heart attacks and heart failure: the case for outcomes measurement. *Health Aff (Millwood).* 2007; 26: 75–85.
- 559** Arnold SV, Grodzinsky A, Gosch KL, Kosiborod M, Jones PG, Breeding T, Towheed A, Beltrame J, Alexander KP, Spertus JA. Predictors of physician under-recognition of angina in outpatients with stable coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016; 9: 554–559.
- 560** Schiele F, Gale CP, Bonnefoy E, Capuano F, Claeys MJ, Danchin N, Fox KA, Huber K, Iakobishvili Z, Lettino M, Quinn T, Rubini Gimenez M, Botker HE, Swahn E, Timmis A, Tubaro M, Vrints C, Walker D, Zahger D, Zeymer U, Bueno H. Quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017; 6: 34–59.
- 561** Schiele F, Gale CP, Simon T, Fox KAA, Bueno H, Lettino M, Tubaro M, Puymirat E, Ferrieres J, Meneveau N, Danchin N. Assessment of quality indicators for acute myocardial infarction in the FAST-MI (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) Registries. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017; 10.
- 562** Timoteo AT, Mimoso J, Investigators ProACS. Assessment of quality performance measures in patients with acute coronary syndromes: data from the Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes (ProACS), a nationwide registry. *J Eval Clin Pract.* 2018; 24: 439–446.
- 563** Bebb O, Hall M, Fox KAA, Dondo TB, Timmis A, Bueno H, Schiele F, Gale CP. Performance of hospitals according to the ESC ACCA quality indicators and 30-day mortality for acute myocardial infarction: national cohort study using the United Kingdom Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP) register. *Eur Heart J.* 2017; 38: 974–982.