



Препоръки на ESC 2015

за поведение при пациенти с остри коронарни синдроми без персистираща елевация на ST-сегмента

Работна група на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) за поведение при пациенти с остри коронарни синдроми без персистираща елевация на ST-сегмента

Автори/членове на работната група: Marco Roffi* (Председател) (Швейцария), Carlo Patrono* (Председател) (Италия), Jean-Philippe Collet† (Франция), Christian Mueller† (Швейцария), Marco Valgimigli (Холандия), Felicita Andreotti (Италия), Jeroen J. Van Walsbeert (Холандия), Michael A. Borger (Германия), Carlos Brotons (Испания), Derek P. Chew (Австралия), Baris Gencer (Швейцария), Gerd Hasenfuss (Германия), Keld Kjeldsen (Дания), Patrizio Lancellotti (Белгия), Ulf Landmesser (Германия), Julinda Mehilli (Германия), Debabrata Mukherjee (САЩ), Robert F. Storey (Обединено кралство) и Stephan Windecker (Швейцария)**

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Рецензенти: Helmut Baumgartner (Координатор от CPG) (Германия), Oliver Gaemperli (Координатор от CPG) (Швейцария), Stephan Achenbach (Германия), Stefan Agewall (Норвегия), Lina Badimon (Испания), Colin Baigent (Обединено кралство), Никтор Bueno (Испания), Raffaele Bugiardini (Италия), Scipione Carerj (Италия), Filip Casselman (Белгия), Thomas Cuisset (Франция), Zetin Erol (Турция), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Martin Halle (Германия), Christian Hamm (Германия), David Hildick-Smith (Обединено кралство), Kurt Huber (Австрия), Efstathios Iliodromitis (Гърция), Stefan James (Швеция), Basil S. Lewis (Израел), Gregory Y. H. Lip (Обединено кралство), Massimo F. Piepoli (Италия), Dimitrios Richter (Гърция), Thomas Rosemann (Швейцария), Udo Sechtem (Германия), Ph. Gabriel Steg (Франция), Christian Vrints (Белгия) и Jose Luis Zamorano (Испания).

* Авторы за кореспонденция: Marco Roffi, Division of Cardiology, University Hospital, Rue Gabrielle Perret-Gentil 4, 1211 Geneva 14, Switzerland, Tel: +41 22 37 23 743, Fax: +41 22 37 27 229, E-mail: Marco.Roffi@hcuge.ch
Carlo Patrono, Istituto di Farmacologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo F. Vito 1, IT-00168 Rome, Italy, Tel: +39 06 30154253, Fax: +39 06 3050159, E-mail: carlo.patrono@rm.unicatt.it

** Връзките с координаторите на отделните части са дадени в Притурката.

Рецензентите от Комисията за практически препоръки (Committee for Practice Guidelines, CPG) на ESC и националните кардиологични дружества са дадени в Притурката.

Други подразделения на ESC взели участие в разработката на този документ:

Асоциации: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA).

Съвети: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC).

Работни групи: Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy, Working Group on Cardiovascular Surgery, Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Working Group on Thrombosis.

Съдържанието на тези препоръки на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) се публикува само за лично и образователно ползване. Ползването им за комерсиални цели не е разрешено. Нито една част от препоръките на ESC не може да бъде превеждана или размножавана под каквато и да е форма без писменото разрешение на ESC. Разрешението може да се получи чрез изпращане на писмена молба до издателя на European Heart Journal, Oxford University Press, и на страната упълномощена да издава такива разрешения от името на ESC.

Отказ от отговорност: Препоръките на ESC представят становищата на ESC постигнати след внимателно обмисляне на научните и медицинските знания и доказателства налични към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между Препоръките на ESC и други официални препоръки или насоки издадени от съответните обществени здравни органи, по-специално по отношение на добрата практика в здравеопазването или терапевтичните стратегии. Здравните специалисти са насърчавани да ги вземат изцяло предвид при изготвянето на клиничната си преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките обаче не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на конкретния пациент и след обсъждане с него, а когато е необходимо и с лицето полагащо грижи за него. Отговорност на здравния специалист е и да провери всички официални правила и препоръки или указания на компетентните обществени здравни органи, за да подходи към всеки отделен случай според утвърдените научни данни съответстващи на етичните и професионалните му задължения. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на тяхното предписване.

© Европейско дружество по кардиология 2015. Всички права запазени. За разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com.

Рецензенти от националните кардиологични дружества: посочени в Приложението.

Редактор: проф. Арман Постаджиян, д.м., Клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Анна“, бъдещ Председател на Дружество на кардиолозите в България, FESC.

Декларациите за конфликт на интереси на всички експерти участващи в разработването на тези препоръки са включени в уебсайта на ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 11 септември 2015 г.

Ключови думи Остри сърдечни грижи • Остри коронарни синдроми • Ангиопластика • Антикоагулация • Аписабан • Аспирин • Атеротромбоза • Бета-блокери • Бивалирудин • Байпас хирургия • Кангрелор • Звено за гръдна болка • Клопидогрел • Дабигатран • Диабет • Ранна инвазивна стратегия • Еноксапарин • Европейско дружество по кардиология • Фондапаринукс • Гликопротеин • IIb/IIIa инхибитори • Насоки • Хепарин • Високочувствителен анализ за тропонин • Миокардна исхемия • Нитрати • Миокарден инфаркт без ST-елевация • Тромбоцитна инхибиция • Прасугрел • Препоръки • Реваскуларизация • Мониторирание на ритъма • Ривароксабан • Статин • Стент • Тикагрелор • Нестабилна ангина • Ворапаксар

Съдържание

Съкращения и акроними	4
1. Предисловие	5
2. Увод	7
2.1. Дефиниции, патофизиология и епидемиология	7
2.1.1. Универсална дефиниция на миокардния инфаркт	7
2.1.1.1. MI тип 1	7
2.1.1.2. MI тип 2	7
2.1.2. Нестабилна ангина в ерата на високочувствителните анализи за сърдечен тропонин	7
2.1.3. Патофизиология и епидемиология (вижте уеб-приложенията)	7
3. Диагноза	8
3.1. Клинична картина	8
3.2. Физикално изследване	8
3.3. Диагностични методи	8
3.3.1. Електрокардиограма	8
3.3.2. Биомаркери	9
3.3.3. Алгоритми за потвърждаване и изключване	10
3.3.4. Неинвазивни образни методи	12
3.3.4.1. Функционална оценка	12
3.3.4.2. Анатомична оценка	12
3.4. Диференциална диагноза	13
4. Оценка на риска и клиничен изход	13
4.1. Клинична картина, електрокардиограма и биомаркери	13
4.1.1. Клинична картина	13
4.1.2. Електрокардиограма	13
4.1.3. Биомаркери	14
4.2. Оценка на исхемичния риск	14
4.2.1. Оценка на острия риск	14
4.2.2. Мониторирание на сърдечния ритъм	14
4.2.3. Дългосрочен риск	15
4.3. Оценка на хеморагичния риск	15
4.4. Препоръки за диагностика, рискова стратификация, образно изследване и мониториране на ритъма при пациенти със suspectни остри коронарни синдроми без ST-елевация	16
5. Лечение	17
5.1. Фармакологично лечение на исхемията	17
5.1.1. Общи поддържащи мерки	17
5.1.2. Нитрати	17
5.1.3. Бета-блокери	17
5.1.4. Други лекарствени класове (вижте уеб-приложенията)	17
5.1.5. Препоръки за антиисхемични лекарства в острата фаза на острите коронарни синдроми без ST-елевация	17
5.2. Тромбоцитна инхибиция	17
5.2.1. Аспирин	17
5.2.2. P2Y ₁₂ инхибитори	19
5.2.2.1. Клопидогрел	19
5.2.2.2. Прасугрел	19
5.2.2.3. Тикагрелор	20
5.2.2.4. Кангрелор	20
5.2.3. Определяне на подходящия момент за приложение на P2Y ₁₂ инхибитор	20
5.2.4. Мониторирание на P2Y ₁₂ инхибиторите (вижте уеб-приложенията)	21
5.2.5. Преждевременно спиране на пероралната антитромбоцитна терапия	21
5.2.6. Продължителност на двойната антитромбоцитна терапия	21
5.2.7. Гликопротеин IIb/IIIa инхибитори	22
5.2.7.1. Предварително спрямо процедурно включване (вижте уеб-приложенията)	22
5.2.7.2. Комбиниране с P2Y ₁₂ инхибитори (вижте уеб-приложенията)	22
5.2.7.3. Придружаваща антикоагулантна терапия (вижте уеб-приложенията)	22
5.2.8. Ворапаксар (вижте уеб-приложенията)	22
5.2.9. Препоръки за тромбоцитна инхибиция при остри коронарни синдроми без ST-елевация	22
5.3. Антикоагулация	24
5.3.1. Антикоагулация по време на острата фаза	24
5.3.1.1. Нефракциониран хепарин (UFH)	24
5.3.1.2. Нискомолекулен хепарин (LMWH)	24
5.3.1.3. Фондапаринукс	24
5.3.1.4. Бивалирудин	25
5.3.2. Антикоагулация след острата фаза	25
5.3.3. Препоръки за антикоагулация при остри коронарни синдроми без ST-елевация	26

5.4. Приложение на перорални антитромбоцитни средства при пациенти нуждаещи се от дългосрочно лечение с перорални антикоагуланти.....	26	5.6.5.3. Реваскуларизационни стратегии и клиничен изход.....	35
5.4.1. Пациенти с извършена перкутанна коронарна интервенция.....	26	5.6.6. Коронарна артериална байпас хирургия.....	36
5.4.2. Пациенти лекувани медикаментозно или нуждаещи се от коронарна артериална байпас хирургия.....	29	5.6.6.1. Определяне на подходящия момент за хирургия и спиране на антитромбоцитните лекарства (вижте уеб-приложенията).....	36
5.4.3. Препоръки за комбиниране на антитромбоцитни средства и антикоагуланти при пациенти с остри коронарни синдроми без ST-елевация нуждаещи се от хронична перорална антикоагулация.....	29	5.6.6.2. Препоръки за периперативен подход към антитромбоцитната терапия при пациенти с остри коронарни синдроми без ST-елевация нуждаещи се от коронарна артериална байпас хирургия.....	36
5.5. Поведение при остри хеморагични усложнения (вижте уеб-приложенията).....	30	5.6.6.3. Технически аспекти и клиничен изход (вижте уеб-приложенията).....	37
5.5.1. Общи поддържащи мерки (вижте уеб-приложенията).....	30	5.6.7. Перкутанна коронарна интервенция спрямо коронарна артериална байпас хирургия.....	37
5.5.2. Хеморагични усложнения на фона на антитромбоцитни средства (вижте уеб-приложенията).....	30	5.6.8. Поведение при пациенти с кардиогенен шок.....	37
5.5.3. Хеморагични усложнения на фона на витамин К антагонисти (вижте уеб-приложенията).....	30	5.6.9. Препоръки за инвазивна коронарна ангиография и реваскуларизация при остри коронарни синдроми без ST-елевация.....	37
5.5.4. Хеморагични усложнения на фона на не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти (вижте уеб-приложенията).....	30	5.7. Полови специфики (вижте уеб-приложенията).....	38
5.5.5. Хеморагични усложнения несвързани със съдовия достъп (вижте уеб-приложенията).....	30	5.8. Специални популации и състояния (вижте уеб-приложенията).....	38
5.5.6. Хеморагични усложнения свързани с перкутанна коронарна интервенция (вижте уеб-приложенията).....	30	5.8.1. Пациенти в напреднала възраст и немощни пациенти.....	38
5.5.7. Хеморагични усложнения свързани с коронарна артериална байпас хирургия (вижте уеб-приложенията).....	30	5.8.1.1. Препоръки за поведение при пациенти в напреднала възраст с остри коронарни синдроми без ST-елевация.....	38
5.5.8. Трансфузионна терапия (вижте уеб-приложенията).....	30	5.8.2. Захарен диабет (вижте уеб-приложенията).....	38
5.5.9. Препоръки за поведение при хеморагии и хемотрансфузия при остри коронарни синдроми без ST-елевация.....	30	5.8.2.1. Препоръки за поведение при диабетни пациенти с остри коронарни синдроми без ST-елевация.....	38
5.6. Инвазивна коронарна ангиография и реваскуларизация.....	31	5.8.3. Хронична бъбречна болест (вижте уеб-приложенията).....	39
5.6.1. Инвазивна коронарна ангиография.....	31	5.8.3.1. Съобразяване на дозата на антитромбоцитните средства (вижте уеб-приложенията).....	39
5.6.1.1. Характеристики на коронарната артериална болест (CAD).....	31	5.8.3.2. Препоръки за поведение при пациенти с хронична бъбречна болест и остри коронарни синдроми без ST-елевация.....	39
5.6.1.2. Идентификация на виновната лезия.....	31	5.8.4. Левокамерна дисфункция и сърдечна недостатъчност (вижте уеб-приложенията).....	40
5.6.1.3. Фракционен резерв на кръвотока.....	32	5.8.4.1. Препоръки за поведение при пациенти с остра сърдечна недостатъчност в условията на остри коронарни синдроми без ST-елевация.....	40
5.6.2. Рутинен инвазивен спрямо селективен инвазивен подход.....	32	5.8.4.2. Препоръки за поведение при пациенти със сърдечна недостатъчност след остри коронарни синдроми без ST-елевация.....	40
5.6.3. Определяне на подходящия момент за инвазивна стратегия.....	32	5.8.5. Предсърдно мъждене (вижте уеб-приложенията).....	41
5.6.3.1. Незабавна инвазивна стратегия (<2 ч.).....	32	5.8.5.1. Препоръки за поведение при предсърдно мъждене при пациенти с остри коронарни синдроми без ST-елевация.....	41
5.6.3.2. Ранна инвазивна стратегия (<24 ч.).....	32	5.8.6. Анемия (вижте уеб-приложенията).....	41
5.6.3.3. Инвазивна стратегия (<72 ч.).....	34	5.8.7. Тромбоцитопения (вижте уеб-приложенията).....	41
5.6.3.4. Селективна инвазивна стратегия.....	34	5.8.7.1. Тромбоцитопения свързана с GIIb/IIIa инхибитори (уеб-приложенията).....	41
5.6.4. Консервативно лечение.....	34	5.8.7.2. Хепарин-индуцирана тромбоцитопения (уеб-приложенията).....	41
5.6.4.1. При пациенти с коронарна артериална болест.....	34	5.8.7.3. Препоръки за поведение при тромбоцитопения при остри коронарни синдроми без ST-елевация.....	41
5.6.4.1.1. Необструктивна CAD.....	34	5.8.8. Пациенти нуждаещи се от хронично обезболяващо или противовъзпалително лечение (вижте уеб-приложенията).....	41
5.6.4.1.2. Неподходяща за реваскуларизация CAD.....	34		
5.6.4.2. При пациенти с нормална коронарна ангиограма (вижте уеб-приложенията).....	35		
5.6.5. Перкутанна коронарна интервенция.....	35		
5.6.5.1. Технически аспекти и предизвикателства.....	35		
5.6.5.2. Съдов достъп.....	35		

5.8.9.	Несърдечна хирургия (вижте уеб-приложенията).....	41
5.9.	Дългосрочно лечение.....	42
5.9.1.	Медикаментозна терапия за вторична превенция.....	42
5.9.1.1.	Липидопонижаващо лечение.....	42
5.9.1.2.	Антитромбозна терапия.....	42
5.9.1.3.	АСЕ инхибиция.....	42
5.9.1.4.	Бета-блокери.....	42
5.9.1.5.	Терапия с минералкортикоид-рецепторен антагонист.....	42
5.9.1.6.	Антихипертензивна терапия.....	42
5.9.1.7.	Глюкозо-понижаваща терапия при диабетни пациенти.....	42
5.9.2.	Промени в начина на живот и сърдечна реабилитация.....	42
5.9.3.	Препоръки за дългосрочно поведение след остри коронарни синдроми без ST-елевация.....	43
6.	Критерии за качество на медицинските грижи.....	43
7.	Обобщение на стратегиите на поведение.....	44
8.	Празнини в доказателствата.....	45
9.	Изводи „какво да правим и да не правим“ от настоящите препоръки.....	46
10.	Уеб-приложения и придружаващи документи.....	47
11.	Благодарности.....	47
12.	Притурка.....	47
13.	Източници.....	48

Съкращения и акроними

ACC	American College of Cardiology
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
ACS	acute coronary syndromes
ACT	activated clotting time
ACTION	Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network
ACUITY	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy
ADAPT-DES	Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy with Drug-Eluting Stents
ADP	adenosine diphosphate
AHA	American Heart Association
APPRAISE	Apixaban for Prevention of Acute Ischaemic Events
aPTT	activated partial thromboplastin time
ARB	angiotensin receptor blocker
ATLAS ACS 2-TIMI 51	Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin With or Without Thienopyridine Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome–Thrombolysis in Myocardial Infarction 51

ATP	adenosine triphosphate
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BMS	bare-metal stent
CABG	coronary artery bypass graft
CAD	coronary artery disease
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Cardiac failure, Hypertension, Age ≥75 (2 points), Diabetes, Stroke (2 points)–Vascular disease, Age 65–74, Sex category
CHAMPION	Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition
CI	confidence interval
CK	creatinine kinase
CKD	chronic kidney disease
CK-MB	creatinine kinase myocardial band
COX	cyclooxygenase
CMR	cardiac magnetic resonance
CPG	Committee for Practice Guidelines
CREDO	Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation
CRUSADE	Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines
CT	computed tomography
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events
CURRENT-OASIS 7	Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events–Seventh Organization to Assess Strategies in Ischaemic Syndromes
CV	cardiovascular
CYP	cytochrome P450
DAPT	dual(oral) antiplatelet therapy
DES	drug-eluting stent
EARLY-ACS	Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome
ECG	electrocardiogram
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
FFR	fractional flow reserve
FREEDOM	Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease
GPIIb/IIIa	glycoprotein IIb/IIIa
GRACE 2.0	Global Registry of Acute Coronary Events 2.0
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Arteries
GWTG	Get With The Guidelines
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)
HIT	heparin-induced thrombocytopenia
HORIZONS	Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction
HR	hazard ratio
IABP-Shock II	Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II
IMPROVE-IT	IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
INR	international normalized ratio

ISAR-CLOSURE	Instrumental Sealing of ARterial puncture site–CLOSURE device versus manual compression
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
LDL	low-density lipoprotein
LMWH	low molecular weight heparin
LV	left ventricular
LVEF	left ventricular ejection fraction
MACE	major adverse cardiovascular event
MATRIX	Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX
MDCT	multidetector computed tomography
MERLIN	Metabolic EfficiencyWith Ranolazine for Less Ischaemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes
MI	myocardial infarction
MINAP	Myocardial Infarction National Audit Project
NOAC	non-vitamin K antagonist oral anticoagulant
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
NSTE-ACS	non-ST-elevation acute coronary syndromes
NSTEMI	non-ST-elevation myocardial infarction
NYHA	New York Heart Association
OAC	oral anticoagulation/anticoagulant
OASIS	Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes
OR	odds ratio
PARADIGM-HF	Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure
PCI	percutaneous coronary intervention
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
POISE	PeriOperative ISchemic Evaluation
RCT	randomized controlled trial
RIVAL	Radial Vs femoral access for coronary intervention
RR	relative risk
RRR	relative risk reduction
SAFE-PCI	Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women
s.c.	subcutaneous
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction
SWEDHEART	Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies
SYNERGY	Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors trial
SYNTAX	SYNERgy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery

TACTICS	Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy
TIA	transient ischaemic attack
TIMACS	Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TRA 2P-TIMI 50	Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 50
TRACER	Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome
TRILOGY ACS	Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes
TRITON-TIMI 38	TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction 38
TVR	target vessel revascularization
UFH	unfractionated heparin
VKA	vitamin K antagonist
WOEST	What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with OAC and coronary StenTing
ZEUS	Zotarolimus-eluting Endeavor Sprint Stent in Uncertain DES Candidates

1. Предисловие

В процеса на написването им препоръките правят обобщение и оценка на всички съществуващи данни по дадена тема с цел подпомагане на здравните специалисти при избора на най-добрите стратегии за лечение на даден пациент с конкретно заболяване, като вземат предвид отражението върху клиничния изход, както и отношението риск-полза на конкретните диагностични или терапевтични методи. Указанията и препоръките трябва да помагат на здравните специалисти да вземат решения в ежедневната си практика. Окончателните решения по отношение на конкретния пациент обаче трябва да се вземат от лекуващия специалист (екип) след обсъждане с пациента и, ако е необходимо, с лицето полагащо грижи за него.

В последните години бяха изработени голям брой препоръки от Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC), както и от други дружества и организации. Поради значението на препоръките за клиничната практика, бяха утвърдени качествени критерии за разработката им, които имат за цел всички решения да бъдат прозрачни за потребителя. Указанията за формулиране и публикуване на препоръки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC по дадена тема и се подлагат на редовна актуализация.

Членовете на Работната група бяха подбрани от ESC, така че да представляват професионалистите участващи в медицински грижи за пациенти със съответната патология. Избраните експерти в областта направиха цялостен преглед на публикуваните данни за медицинското поведение (включително

Таблица 1: Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/ показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

диагностика, лечение, превенция и рехабилитация) при дадено състояние в съответствие с политиката на Комитета за практически препоръки (Committee for Practice Guidelines, CPG) на ESC. Те направиха критична оценка на диагностичните и терапевтичните процедури, включително на отношението риск-полза. При наличие на данни беше включена и количествена оценка на очаквания клиничен изход при по-големи популации. Нивото на доказателственост и класът на препоръките за конкретни терапевтични подходи бяха подложени на количествена оценка и степенувани съгласно предефинирани скали, както е посочено в *Таблицы 1 и 2*.

Експертите от работната група и рецензентите предоставиха декларации за интереси касаещи всички възможни взаимоотношения, които биха могли да бъдат възприети като потенциален източник на конфликт на интереси. Тези декларации са събрани в един файл и могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всяка промяна, възникнала в процеса на съставяне на препоръките трябваше да бъде съобщена на ESC и добавена в декларацията за интереси. Работната група беше финансирана изцяло от ESC, без каквото и да било участие на медицинската индустрия.

Таблица 2: Нива на доказателственост

Ниво на доказателственост А	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост В	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост С	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

CPG на ESC ръководи и координира подготовката на нови препоръки изработвани от работни групи, експертни групи или консенсусни екипи. Комитетът отговаря и за процеса на одобряване на тези препоръки. Препоръките на ESC се подлагат на обстоен преглед от CPG и външни експерти. След съответни корекции препоръките се одобряват от всички експерти участващи в работната група. Окончателният документ се одобрява за публикуване в *European Heart Journal* от CPG. Препоръките се разработват след внимателно съобразяване с научните и медицински знания и наличните към момента на датирането им доказателства.

Задачата за разработка на препоръки на ESC включва не само интеграция на най-новите научни данни, но също и създаване на образователни инструменти и програми за внедряване на препоръчаните мерки. С цел оползотворяване на указанията се правят синтезирани джобни версии на препоръките, обобщаващи слайдове, брошури с основни послания, обобщаващи карти за неспециалисти и електронна версия за дигитални приложения (смартфони и т.н.). Тези версии са съкратени и по тази причина, ако е необходимо, трябва винаги да се прави справка в пълния текст, който е свободно достъпен в уебсайта на ESC. Националните дружества членове на ESC се насърчават да одобрят, преведат и прилагат всички препоръки на ESC. Необходими са програми за одобряване, защото, както беше доказано, клиничният изход от болестта може да се повлияе благоприятно от цялостното приложение на клиничните препоръки.

Необходими са обследвания и регистри, които да потвърдят, че реалната ежедневна практика съответства на указанията в препоръките, като по този начин се затваря цикълът между клинично проучване, написване на препоръки, разпространение и приложение в клиничната практика на тези препоръки.

Здравните специалисти са насърчавани да вземат изцяло предвид препоръките на ESC при изготвянето на клиничната си преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC обаче не отменят индиви-

дуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на конкретния пациент и след обсъждане пациента и/или при нужда лицето, което се грижи за него. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на тяхното предписване.

2. Увод

2.1. Дефиниции, патофизиология и епидемиология

Водещият симптом, който дава начало на диагностичната и терапевтичната каскада при пациенти със суспектни остри коронарни синдроми (acute coronary syndromes, ACS) е гръдна болка. Въз основа на електрокардиограмата (ECG) трябва да бъдат разграничени две групи пациенти:

- (1) Пациенти с остра гръдна болка и персистираща (>20 min) елевация на ST-сегмента.

Това състояние се нарича остър коронарен синдром (ОКС) с ST-елевация (ST-elevation ACS) и по принцип се дължи на остра пълна коронарна оклузия. Повечето пациенти развиват в крайна сметка миокарден инфаркт с ST-елевация (ST-elevation myocardial infarction, STEMI). Главно лечение при тези пациенти е незабавната реперфузия с първична ангиопластика или фибринолитична терапия.¹

- (2) Пациенти с остра гръдна болка, но без персистираща елевация на ST-сегмента.

ECG промените могат да включват преходна елевация на ST-сегмента, персистираща или преходна депресия на ST-сегмента, инверсия на T-вълните, плоски T-вълни или псевдонормализация на T-вълните, а ECG може да бъде и нормална.

Клиничният спектър на ОКС без ST-елевация (non-ST-elevation ACS, NSTEMI-ACS) може да варира от безсимптомни по време на прегледа пациенти до лица с продължаваща исхемия, електрическа или хемодинамична нестабилност или сърдечен арест. Патологичният корелат на миокардно ниво е кардиомиоцитна некроза [миокарден инфаркт без ST-елевация (NSTEMI-myocardial infarction, NSTEMI)] или по-рядко миокардна исхемия без клетъчна загуба (нестабилна ангина). Малка част от пациентите могат да имат продължаваща миокардна исхемия, характеризираща се с един или повече от следните признаци: рецидивираща или продължаваща гръдна болка, изразена ST-депресия в 12-каналната ECG, сърдечна недостатъчност и хемодинамична или електрическа нестабилност. Поради обхвата на застрашения миокард и риска от малигнени камерни аритмии тези пациенти са показани за незабавна коронарна ангиография и по възможност реваскуларизация.

2.1.1. Универсална дефиниция на миокардния инфаркт

Остър миокарден инфаркт (MI) означава кардиомиоцитна некроза при клинични условия съответстващи на миокардна исхемия.² За потвърждаване на диагнозата MI е необходима комбинация от критерии, а именно установяване на покачване и/или спадане на сърдечен биомаркер, за предпочитане високочувствителен анализ за сърдечен тропонин,

с минимум една стойност над 99-та персентила на горната референтна граница и поне един от следните признаци:

- (1) Симптоми на исхемия.
- (2) Нови или предполагаемо нови сигнификантни ST-T промени или ляв бедрен блок в 12-каналната ECG.
- (3) Развитие на патологични Q-зъбци в ECG.
- (4) Образни данни за нова или предполагаемо нова загуба на витален миокард или нарушения на регионалната съкратимост на сърдечната стена.
- (5) Интракоронарен тромб установен при ангиография или аутопсия.

2.1.1.1. MI тип 1

MI тип 1 се характеризира с руптура, улцерация, фисура, ерозия или дисекция на атеросклеротична плака имащи за резултат тромбоза в лумена на една или повече коронарни артерии, което води до намаляване на миокардния кръвоток и/или дистална емболизация и последваща миокардна некроза. Пациентът може да има подлежаща тежка коронарна артериална болест (coronary artery disease, CAD), но понякога (в 5–20% от случаите) може да има необструктивна коронарна атеросклероза или липса на ангиографски данни за CAD, особено при женския пол.²⁻⁵

2.1.1.2. MI тип 2

MI тип 2 е миокардна некроза, при която различно от нестабилна коронарна плака състояние допринася за дисбаланс между кислородното снабдяване и нуждите на миокарда.² Механизмите включват спазъм на коронарна артерия, коронарна ендотелна дисфункция, тахиаритмии, брадиаритмии, анемия, дихателна недостатъчност, хипотония и тежка хипертония. Допълнително, при критично болни пациенти и при пациенти подложени на голяма несърдечна хирургия, миокардната некроза може да е свързана с увреждащи ефекти на фармакологични средства и токсини.⁶

Универсалната дефиниция на MI включва и MI тип 3 (MI водещ до смърт при липса на наличие на биомаркери) и MI тип 4 и 5 (свързани съответно с перкутанна коронарна интервенция [percutaneous coronary intervention, PCI] и коронарен артериален байпас-графт [coronary artery bypass grafting, CABG]).

2.1.2. Нестабилна ангина в ерата на високочувствителните анализи за сърдечен тропонин

Нестабилната ангина се дефинира като миокардна исхемия в покой или при минимално усилие при липса на кардиомиоцитна некроза. Въвеждането на високочувствителни методи за изследване на сърдечния тропонин вместо стандартните тропонинови анализи доведе до по-често установяване на MI сред неподбрани пациенти представящи се със суспектни NSTEMI-ACS в спешното звено (~4% абсолютно покачване и 20% относително покачване) и реципрочно намаление на диагнозата нестабилна ангина.⁷⁻¹⁰ В сравнение с пациентите с NSTEMI, лицата с нестабилна ангина нямат миокардна некроза, имат значително по-нисък риск от смърт и най-вероятно имат по-малка полза от интензивна антитромбоцитна терапия, както и от ранна инвазивна стратегия.^{2-4,6-13}

2.1.3. Патофизиология и епидемиология (вижте веб-приложенията)

3. Диагноза

3.1. Клинична картина

Ангинозната болка при пациенти с NSTEMI-ACS може да има следните характеристики:

- Продължителна (>20 min) ангинозна болка в покой;
- Новопоявила се (de novo) ангина (клас II или III по класификацията на Canadian Cardiovascular Society);²¹
- Скорозна дестабилизация на стабилна преди това ангина с характеристика на не по-малко от клас III ангина по класификацията на Canadian Cardiovascular Society Class (crescendo angina); или
- Постинфарктна ангина.

Продължителна и de novo/crescendo ангина се наблюдават съответно при ~80% и ~20% от пациентите. Типичната гръдна болка се характеризира с ретростернално чувство на опресия или тежест („гръдна жаба“) с излъчване към лявата ръка (по-рядко към двете ръце или към дясната ръка), шията или челюстта, което може да бъде интермитентно или постоянно. Може да има допълнителни симптоми като изпотяване, гадене, коремна болка, диспнея и синкоп. Нетипичната клинична картина включва болка в епигастриума, симптоми подобни на стомашно разстройство и изолирана диспнея. Нетипични оплаквания се наблюдават по-често при възрастни хора, при жени и при пациенти с диабет, хронична бъбречна болест или деменция.²²⁻²⁴ Влошаването на симптоматиката при физически усилия и облекчаването ѝ в покой повишават вероятността за миокардна исхемия. Облекчаването на симптоматиката след приложение на нитрати не е специфично за ангинозната болка, тъй като се съобщава и при други причини за остро настъпваща гръдна болка.²⁴ При пациенти представящи се със suspectен MI в спешното звено диагностичното значение на гръдната болка като цяло е ограничено.²⁴ По-напреднала възраст, мъжки пол, фамилен анамнез за CAD, диабет, хиперлипидемия, хипертония, бъбречна недостатъчност, предшествващи данни за CAD, както и за периферна или каротидна болест увеличават вероятността за NSTEMI-ACS. Състояния, които могат да изострят или провокират NSTEMI-ACS, включват анемия, инфекция, възпаление, фебрилитет и метаболитни или ендокринни (по-специално тиреоидни) разстройства.

3.2. Физикално изследване

При пациенти със suspectни NSTEMI-ACS физикалното изследване често е неинформативно. Признаците на сърдечна недостатъчност или хемодинамична нестабилност налагат бърза диагностика и лечение. Сърдечната аускултация може да установи систолен шум от исхемична митрална регургитация, която е свързана с лоша прогноза, или от аортна стеноза (имитираща ACS).²⁵ В редки случаи систолен шум може да означава механично усложнение (т.е. руптура на папиларен мускул или междукламерен септален дефект) при подостър и евентуално пропуснат MI. Физикалното изследване може да установи признаци на некоронарни причини за гръдна болка (напр. белодробен емболизъм, остри аортни синдроми, миоперикардит, аортна стеноза) или несърдечна патология (напр. пневмоторакс, пневмония или мускуло-скелетни болести). В тези случаи възможността за възпроизвеждане на гръдната болка чрез натиск върху гръдната стена има относително висока негативна предсказваща стойност за NSTEMI-ACS.^{24,26} В зависимост от проявите, абдоминални нару-

шения (напр. езофагеален спазъм, езофагит, стомашна язва, холецистит, панкреатит) също могат да се имат предвид при диференциалната диагноза. Разлики на кръвното налягане между горните и долните крайници или между двете ръце, неравномерен пулс, изпъкнали шийни вени, сърдечни шумове, триене и болка провокирана при палпация на гръдния кош или корема насочват към алтернативни диагнози. Бледост, изпотяване или тремор могат да насочат към провокиращи състояния, като анемия и тиреотоксикоза.²⁷

3.3. Диагностични методи

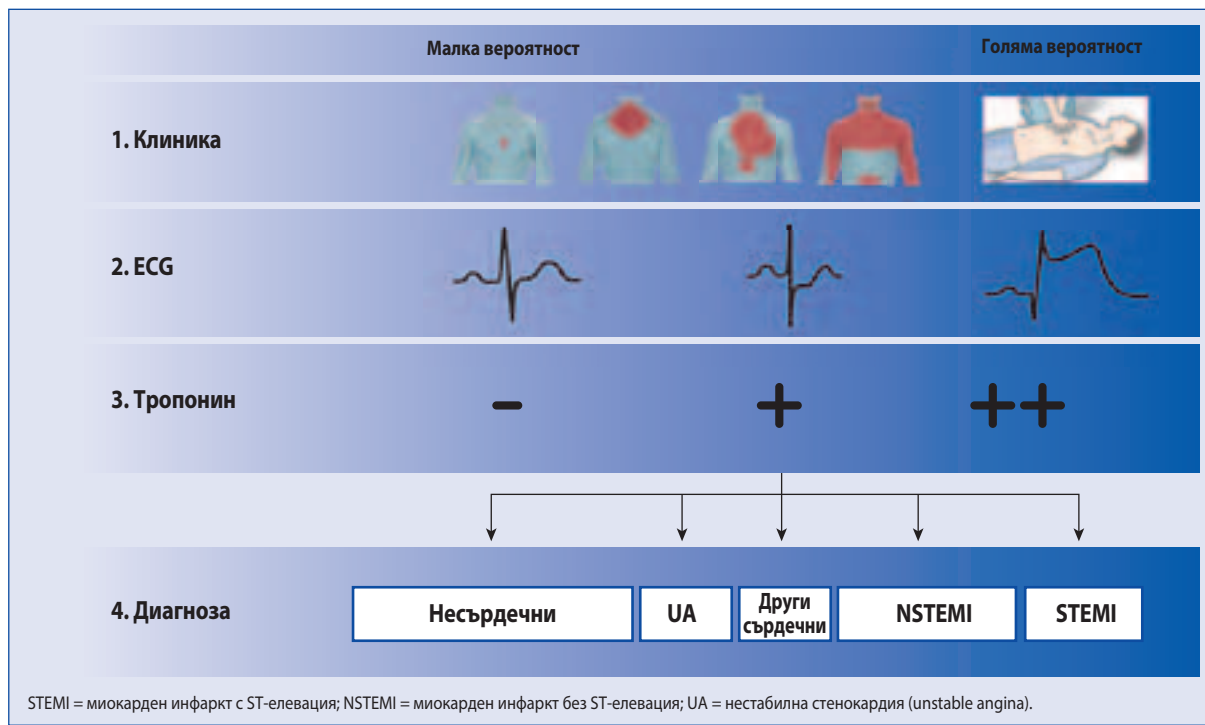
3.3.1. Електрокардиограма

Дванадесет-каналната ECG в покой е стандартно диагностично средство при оценката на пациенти със suspectни ACS (Фигура 1). Препоръчва се тя да бъде направена до 10 min след пристигането на пациента в спешното звено или в идеалния случай при първия контакт със службата за спешна помощ в доболнични условия и да бъде интерпретирана веднага от квалифициран лекар.²⁸ Въпреки че при NSTEMI-ACS ECG може да бъде нормална при над една трета от пациентите, характерните промени включват ST-депресия, преходна ST-елевация и промени в T-вълните.^{1,18} Ако стандартните отвеждания не са достатъчно информативни и пациентът има признаци и симптоми съответстващи на продължаваща миокардна исхемия, трябва да бъдат записани допълнителни отвеждания; оклузията на лявата циркумфлексна артерия или деснокамерният MI могат да бъдат установени само във V7-V9 и съответно V3R и V4R.² При пациенти със съответни признаци и симптоми установяването на персистираща ST-елевация означава STEMI, който налага незабавна реперфузия.¹ Сравнението с предишни записи е ценно, особено при пациенти с предшествващи ECG промени. В случай на персистираща или рецидивираща симптоматика или несигурна диагноза се препоръчва да се правят допълнителни ECG. При пациенти с бедрен блок или ритъм от пейсмейкър ECG не помага за диагностицирането на NSTEMI-ACS.

3.3. Диагностични методи

3.3.1. Електрокардиограма

Дванадесет-каналната ECG в покой е стандартно диагностично средство при оценката на пациенти със suspectни ACS (Фигура 1). Препоръчва се тя да бъде направена до 10 min след пристигането на пациента в спешното звено или в идеалния случай при първия контакт със службата за спешна помощ в доболнични условия и да бъде интерпретирана веднага от квалифициран лекар.²⁸ Въпреки че при NSTEMI-ACS ECG може да бъде нормална при над една трета от пациентите, характерните промени включват ST-депресия, преходна ST-елевация и промени в T-вълните.^{1,18} Ако стандартните отвеждания не са достатъчно информативни и пациентът има признаци и симптоми съответстващи на продължаваща миокардна исхемия, трябва да бъдат записани допълнителни отвеждания; оклузията на лявата циркумфлексна артерия или деснокамерният MI могат да бъдат установени само във V7-V9 и съответно V3R и V4R.² При пациенти със съответни признаци и симптоми установяването на персистираща ST-елевация означава STEMI, който налага незабавна реперфузия.¹ Сравнението с предишни записи е ценно, особено при пациенти с предшествващи ECG промени. В случай на персистираща или рецидивираща симптоматика или несигурна ди-



Фигура 1: Начална оценка при пациенти със suspectни остри коронарни синдроми. Началната оценка се базира на интеграцията на признаци за малка вероятност и/или голяма вероятност в зависимост от клиничната картина (т.е. симптоматика, витални показатели), 12-каналната ECG и сърдечния тропонин. Съотношението между честотата на поставените въз основа на интеграцията на тези параметри окончателни диагнози е представено чрез големината на съответните кутийки. „Други сърдечни“ са миокардит, Tako-Tsubo кардиомиопатия или тахикардии и т.н. „Несърдечни“ се отнася за торакални болести, като пневмония или пневмоторакс. Сърдечният тропонин трябва да се интерпретира като количествен маркер: колкото по-високи са стойностите, толкова по-голяма е вероятността за миокарден инфаркт. При пациенти с клиника на сърдечен арест или хемодинамична нестабилност с най-вероятно сърдечно-съдов произход, веднага след 12-каналната ECG, опитен лекар трябва да направи/интерпретира ехокардиографско изследване. Ако началната оценка предполага аортна дисекция или белодробен емболизъм се препоръчват D-димери и мултидетекторна компютърна томография съгласно съответните алгоритми.^{42,43}

агноза се препоръчва да се правят допълнителни ECG. При пациенти с бедрен блок или ритъм от пейсмейкър ECG не помага за диагностицирането на NSTEMI-ACS.

3.3.2. Биомаркери

Биомаркерите допълват клиничната оценка и 12-каналната ECG при диагностиката, рисковата стратификация и лечението на пациенти със suspectни NSTEMI-ACS. Изследването на биомаркер за кардиомиоцитно увреждане, за предпочитане високочувствителен анализ за сърдечен тропонин, е задължително при всички пациенти със suspectни NSTEMI-ACS.^{2,6,8} Сърдечните тропонини са по-чувствителни и по-специфични маркери за кардиомиоцитно увреждане от креатин киназата (СК), нейния MB изоензим (СК-MB) и миоглобина.⁶ Ако клиничната картина е съвместима с миокардна исхемия, динамичното покачване на сърдечния тропонин над 99-та персентила при здрави индивиди означава MI.² При пациенти с MI стойностите на сърдечния тропонин се покачват бързо (т.е. обикновено в рамките на 1 ч. при използване на високочувствителни анализи) след началото на симптоматиката и остават повишени за различен период от време (обикновено няколко дни).^{2,6} Напредъкът на технологиите доведе

до усъвършенстване на анализите за сърдечен тропонин и подобри възможностите за установяване и количествено измерване на кардиомиоцитното увреждане.^{2,6,8,10,29-37} В Европа преобладаващото мнозинство от анализи за сърдечен тропонин се осъществяват на автоматична основа и са чувствителни (т.е. позволяват установяването на сърдечен тропонин при ~20–50% от здравите лица) или високочувствителни (установяват се при ~50–90% от здравите лица). Високочувствителните методи се предпочитат пред по-слабо чувствителните.^{2,6,8} Мнозинството от сега използваните експресни методи не могат да бъдат считани за чувствителни или високочувствителни.^{8,35} По тази причина очевидното предимство на експресните тестове, а именно краткото време за получаване на резултата, се елиминира от по-ниската чувствителност, по-малката диагностична точност и по-ниската негативна предсказваща стойност. Автоматичните анализи като цяло са по-подробно оценени в сравнение с експресните тестове.^{2,6,8} Тъй като тези методи продължават да се усъвършенстват, а качествените критерии зависят и от анализа, и от спецификите на болницата, не могат да бъдат дадени общовалидни препоръки относно мястото на изследване (централна лаборатория или до леглото на бо-

Таблица 3: Клинично значение на високочувствителните анализи за сърдечен тропонин

В сравнение със стандартното изследване за сърдечен тропонин, високочувствителните анализи:
<ul style="list-style-type: none"> Имат по-висока негативна предсказваща стойност за остър MI. Скъсяват периода на все още негативен тропонин, което води до по-ранно установяване на остър MI. Водят до ~4% абсолютно и ~20% относително увеличение на случаите на потвърждаване на MI тип 1 и съответно намаление на диагнозата нестабилна ангина. Са свързани с двукратно нарастване на случаите на установяване на MI тип 2.
Стойностите на сърдечния тропонин при високочувствителен анализ трябва да се интерпретират като количествени маркери за кардиомиоцитно увреждане (т.е. колкото стойностите са по-високи, толкова по-голяма е вероятността за MI):
<ul style="list-style-type: none"> Покачванията с повече от 5 пъти над горната референтна граница имат висока (>90%) позитивна предсказваща стойност за остър MI тип 1. Покачванията до 3 пъти над горната референтна граница имат ограничена (50–60%) позитивна предсказваща стойност за остър MI и може да са свързани с широк спектър от състояния. Често се установяват циркулиращи нива на сърдечен тропонин при здрави индивиди.
Покачването и/или спадането на стойностите на сърдечния тропонин разграничават остро от хроничното увреждане на кардиомиоцитите (колкото по-изразена е промяната, толкова по-голяма е вероятността за остър MI).

MI = миокарден инфаркт

лия).^{2,6,8,38} Данните от големи могоцентрови проучвания показват неизменно, че чувствителните и високочувствителните анализи за сърдечен тропонин повишават диагностичната точност по отношение на MI към момента на явяване на пациента в сравнение с конвенционалните проби, особено при пациенти, които се явяват рано след началото на гръдната болка, и позволяват по-бързо потвърждаване и изключване на MI. (вижте точка 3.3.3 и Таблица 3).^{2,6,8,29–34}

При повечето пациенти с бъбречна дисфункция повишеният сърдечен тропонин не трябва да се свързва на първо място с нарушен клирънс и да се счита за безвреден, тъй като сърдечни състояния, като хронична коронарна или хипертонична болест на сърцето, вероятно допринасят в най-голяма степен за повишение на тропонина в тези условия.⁴¹ Други живото-застрашаващи състояния протичащи с гръдна болка, като аортна дисекция и белодробен емболизъм могат също да доведат до повишаване на стойностите на тропонина и трябва да се имат предвид при диференциалната диагноза (Таблица 4).

Сред множеството допълнителни биомаркери проучени за диагностиката на NSTEMI-ACS, само CK-MB и копептин изглежда имат клинична стойност.^{2,6,8,10,44–50} CK-MB показва по-бързо понижаване след MI в сравнение със сърдечния тропонин и може да има допълнително значение при определяне на времето на миокардното увреждане и долавянето на ранен реинфаркт.^{2,6,8,10} Изследването на копептин, C-терминална част от вазопресиновия прохормон, може да позволи количествена оценка на нивото на ендогенния стрес при множество медицински състояния, включително MI. Тъй като нивото на ендогенния стрес изглежда неизменно високо в началото на MI, допълващата роля на копептина към

Таблица 4: Състояния различни от остър миокарден инфаркт тип 1 свързани с покачване на сърдечния тропонин

Тахикардии
Сърдечна недостатъчност
Хипертонични кризи
Критични заболявания (т.е. шок / сепсис / изгаряния)
Миокардит ^a
Тако-Tsubo кардиомиопатия
Структурни сърдечни болести (напр. аортна стеноза)
Аортна дисекция
Белодробен емболизъм, белодробна хипертония
Бъбречна дисфункция и асоциирана сърдечна болест
Коронарен спазъм
Остър неврологичен инцидент (напр. инсулт или субарахноидален кръвоизлив)
Сърдечна контузия или сърдечни процедури (CABG, PCI, аблация, пейсирание, кардиоверсия или ендомиокардна биопсия)
Хипо- и хипертиреозидизъм
Инфилтративни болести (напр. амилоидоза, хемохроматоза, саркоидоза, склеродермия)
Миокардна лекарствена токсичност или отравяне (напр. доксорубицин, 5-флуороурацил, херцептин, змийски отрови)
Тежки продължителни усилия
Рабдомиолиза

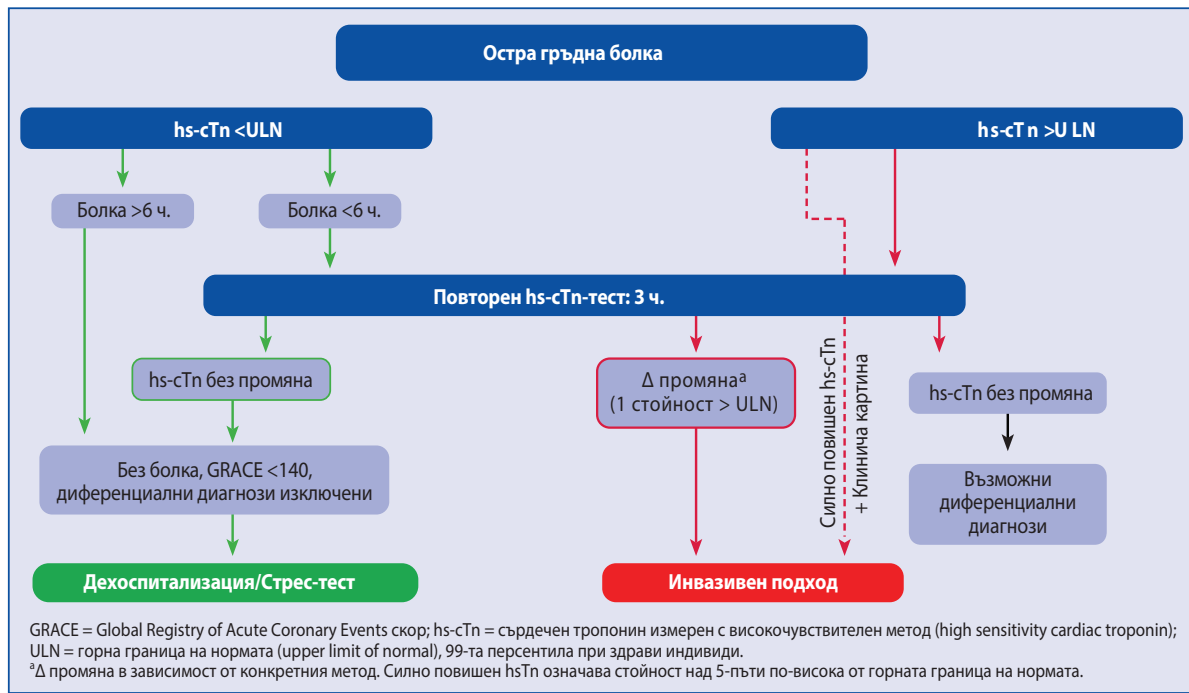
Bold = най-чести състояния; CABG = коронарна артериална байпас хирургия; PCI = перкутанна коронарна интервенция.

^a включително миокардно разпространение на ендокардит или перикардит

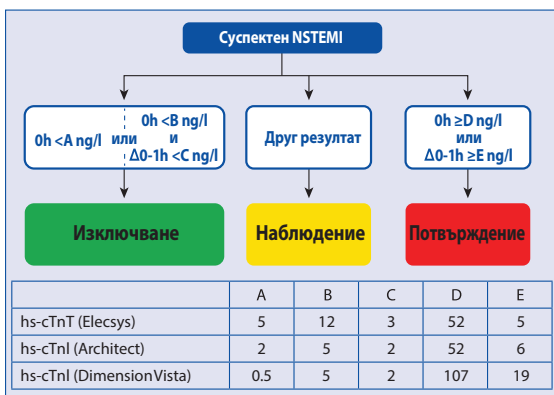
конвенционалните (по-слабо чувствителни) анализи за сърдечен тропонин е значителна.^{44–50} Следователно, рутинна употреба на копептин като допълнителен биомаркер за ранно изключване на MI се препоръчва, когато не са достъпни чувствителни или високочувствителни анализи за сърдечен тропонин. Копептинът може да има известна допълнителна стойност за ранно изключване на MI дори към високочувствителния анализ за сърдечен тропонин.^{44–48}

3.3.3. Алгоритми за потвърждаване и изключване

Поради високата си чувствителност и диагностичната си точност за установяване на остър MI към момента на представянето на пациента, високочувствителните анализи съкращават времето до второто изследване на сърдечния тропонин. Това намалява значително времето за потвърждаване на диагнозата, което означава по-кратък престой в спешното звено и по-ниска цена.^{2,6,8,10,29–36} Препоръчваният алгоритъм е 0 ч./3 ч. (Фигура 2). Като алтернатива се препоръчва алгоритъм 0 ч./1 ч., при условие че има утвърден алгоритъм на използване на достъпни високочувствителни проби за сърдечен тропонин (Фигура 3). Алгоритмите 0 ч./1 ч. залагат на две схващания: първо, измереният с високочувствителен метод сърдечен тропонин е континуитетен параметър и вероятността за MI нараства успоредно на покачването на стойностите на тропонина,³⁹ второ, ранните абсолютни промени на стойностите в рамките на 1 ч. могат да се използват като заместител на абсолютните промени за 3 ч. или 6 ч. и допълват диагностичната стойност на сърдечния тропонин при явяването.³⁹ Границите на стойностите при алгоритъм



Фигура 2: Алгоритъм 0 ч./3 ч. за изключване на остри коронарни синдроми без ST-елевация с помощта на високочувствителен анализ за сърдечен тропонин.



Фигура 3: Алгоритми 0 ч./1 ч. за потвърждаване или изключване с помощта на високочувствителни проби за сърдечни тропонини (hs-cTn) при пациенти явяващи се със суспектен MI без ST-елевация (NSTEMI) в спешното звено. 0 ч. и 1 ч. са спрямо времето на първата кръвна проба. NSTEMI може да бъде изключен още при явяването, ако концентрацията на hs-cTn е много ниска. NSTEMI може да бъде изключен и при комбинация от ниска начална стойност и липса на покачване в рамките на 1 ч. Пациентите са с много вероятен NSTEMI, ако концентрацията на hs-cTn при явяването им е поне умерено повишена или концентрациите на hs-cTn показват отчетливо повишение през първия час. Границите са специфични за конкретния вид анализ. В процес на уточняване са граничните стойности при други видове анализи за hs-cTn.

0 ч./1 ч. са специфични за конкретния вид анализ.^{36,39,51-55} Тези алгоритми трябва задължително да се съчетават с подробна клинична оценка и данните от 12-каналната ECG, а при продължаваща или рецидивираща гръдна болка повторно вземане на кръв за изследване е задължително (Таблица 5, вижте уеб-приложенията).

Таблица 5 (вижте уеб-приложенията) Характеристики на алгоритмите 0 ч./3 ч. и 0 ч./1 ч.

Негативната предсказваща стойност за MI при пациенти определени като „изключени“ е надхвърлила 98% в няколко големи кохорти за валидизация на алгоритмите.^{30-34,36,39,51-55} Приложен в съчетание с клиничните данни и ECG, алгоритъм 0 ч./1 ч. позволява идентификация на кандидатите за ранна дехоспитализация и извънболнично лечение. Позитивната предсказваща стойност за MI при пациенти отговарящи на „включващите“ критерии е била 75–80%.^{30-34,39,53-55} Повечето от „включените“ пациенти с диагнози различни от MI в крайна сметка са били със състояния, които обикновено налагат хоспитализация и коронарна ангиография, включително Tako-Tsubo кардиомиопатия и миокардит.^{39,53-55} Пациенти, които не попадат в категориите „изключване“ или „потвърждаване“ представляват хетерогенна група, при която често са необходими допълнителни изследвания, ако не е идентифицирано алтернативно обяснение за покачването на сърдечния тропонин. При голяма част от тези пациенти има нужда от допълнителен високочувствителен анализ за сърдечен тропонин (напр. след 3 ч.). Коронарна ангиография трябва да се вземе предвид при пациенти с висока степен на клинична суспекция за NSTEMI-ACS, докато при пациенти с ниска до умерена вероятност за това състояние трябва да се обърне внимание на компютър-томографска (СТ) коронарна ангиография. Ако в спешното звено се установят алтернативни състо-

яния, като предсърдно мъждене с високочестотен камерен отговор или хипертонична криза, не е необходимо допълнително тестване.

Два алтернативни на алгоритмите 0 ч./1 ч. или 0 ч./3 ч. подхода са достатъчно добре валидизирани и могат да се вземат предвид. Първо, 2 ч. (двучасовият) изключващ протокол комбиниращ Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) рисков скор с ECG и високочувствителен анализ за сърдечен тропонин при явяването е позволил безопасно изключване при цели 40% от пациентите.⁵⁶⁻⁵⁸ Второ, двумаркерна стратегия комбинираща нормални стойности на сърдечния тропонин в комбинация с ниски стойности на копептина (<10 pmol/L) при явяването е показала много висока негативна предсказваща стойност за MI, с което се премахва нуждата от серийно тестване при избрани пациенти.⁴⁴⁻⁵⁰ При използването на който и да е алгоритъм се налагат три основни предупреждения: (i) алгоритмите трябва да се използват само в комбинация с цялата налична клинична информация, включително подробна преценка на характеристиките на гръдната болка и ECG; (ii) при пациенти явяващи се много рано (т.е. до 1 ч. от началото на гръдната болка), второто изследване на сърдечния тропонин трябва да се направи след 3 ч., поради зависимостта във времето на тропониновото освобождаване; (iii) тъй като при ~1% от пациентите е описано късно покачване на сърдечния тропонин, когато клиничната suspекция остава висока и винаги когато пациентът получи рекурентна гръдна болка, трябва да се направи серийно тестване на сърдечния тропонин.^{52,54} Високочувствителните анализи за сърдечен тропонин запазват висока диагностична точност при пациенти с бъбречна дисфункция. За осигуряване на възможно най-добро клинично приложение трябва да се използват специфични за конкретния анализ оптимални граници на стойностите, тъй като те са по-високи при пациенти с бъбречна дисфункция.⁵⁹

3.3.4. Неинвазивни образни методи

3.3.4.1. Функционална оценка

Трансторакалната ехокардиография трябва да бъде достъпна рутинно в спешните кабинети и сектори за гръдна болка и да бъде извършена/интерпретирана от опитни лекари в случай на хоспитализация за NSTEMI-ACS. Този образен метод е полезен за идентифициране на промени съответстващи на миокардна исхемия или некроза (т.е. сегментна хипокинезия или акинезия). При липса на значими нарушения на съкратимостта, нарушената миокардна перфузия установена с контрастна ехокардиография или понижената регионална функция при образно изследване на стрейна или степента на деформация може да подобри диагностичната и прогностична стойност на конвенционалната ехокардиография.^{60,61} Ехокардиографията може освен това да помогне за установяване на други заболявания протичащи с гръдна болка, като остра аортна дисекция, перикарден излив, стеноза на аортната клапа, хипертрофична кардиомиопатия или десно-камерна дилатация – белег на остър белодробен емболизъм. Ехокардиографията е също диагностичен метод на избор при хемодинамично нестабилни пациенти по предполагаеми сърдечни причини.⁶² Изследването на левокамерната (LV) систолна функция, включително непосредствено преди дехоспитализацията, има важно значение за оценка на прогнозата, а ехокардиографията (както и други образни методи) може да осигури такава информация.

При пациенти без исхемични промени в 12-каналната ECG и негативни изследвания за сърдечни тропонини

(за предпочитане високочувствителни), които са били без гръдна болка в продължение на няколко часа, по време на болничния престой или скоро след изписването може да се извърши образна стрес-диагностика. Образните стрес-методи се предпочитат пред работната ECG, поради по-голямата си диагностична точност.⁶³ Различни проучвания показваха, че нормалните стрес-ехокардиограми с физическо натоварване, добутамин или дипиридабол имат висока негативна предсказваща стойност за исхемия и са свързани с отличен клиничен изход.^{64,65} Стрес-ехокардиографията има освен това по-добра прогностична стойност от работната ECG.^{64,66} Добавянето на контраст може да подобри определянето на очертанията на ендокарда, което улеснява установяването на исхемия.⁶⁷

Сърдечният ядрено-магнитен резонанс (CMR) позволява едновременна оценка на перфузионните и кинетичните нарушения, а пациенти с оплаквания от остра гръдна болка и нормален стрес-CMR имат отлична близка и средносрочна прогноза.⁶⁸ CMR позволява откриването и на цикатрициална тъкан (чрез изследване с гадолиний) и дава възможност за разграничаването ѝ от пресен инфаркт (с помощта на T2-weighted imaging [T2WI]) за очертаване на миокардния оток.^{69,70} CMR може да улесни също и диференциалната диагноза между инфаркт и миокардит или Tako-Tsubo кардиомиопатия.⁷¹ По подобен начин, нуклеарната миокардна перфузионна образна диагностика има доказана полза за рисковата стратификация на пациенти с остра гръдна болка suspectна за ACS. Миокардната скинтиграфия в покой за установяване на фиксирани перфузионни дефекти показващи миокардна некроза може да бъде полезна за начална сортировка на пациенти явяващи се с гръдна болка без ECG промени или повишени сърдечни тропонини.⁷² Съчетаването на образна диагностика в покой със стресова образна диагностика може допълнително да подобри оценката за исхемия, тъй като нормалната находка е свързана с отличен клиничен изход.^{73,74} Образната диагностика в покой и с приложение на стрес обикновено не са достъпни под формата на 24-часово обслужване.

3.3.4.2. Анатомична оценка

Мултидетекторната компютърна томография (MDCT) позволява визуализация на коронарните артерии, а нормалната находка изключва CAD. Мета-анализ на девет проучвания (n = 1349 пациенти) докладва като цяло висока негативна предсказваща стойност за изключване на ACS (чрез изключване на CAD) и отличен клиничен изход при явяващи се в спешното звено пациенти с ниска до умерена предтестова вероятност за ACS и нормална коронарна СТ ангиограма.⁷⁵ Четири рандомизирани контролирани изпитвания (RCTs) са тествали MDCT (n = 1869 пациенти) спрямо конвенционалните методи (n = 1397) за сортиране на ниско- до умерено-рискови пациенти явяващи се с остра гръдна болка в спешните звена без исхемични промени в ECG и/или неубедителни изследвания на сърдечните тропонини.⁷⁶⁻⁷⁹ След проследяване за 1–6 месеца не са били установени смъртни случаи, а мета-анализът е демонстрирал сравним клиничен изход при двата подхода (т.е. няма разлика в честотата на MI, броя на прегледите по спешност след изписването или на рехоспитализациите) и е показал, че MDCT води до намаляване на разходите на спешното звено и за болничен престой. В нито едно от тези проучвания обаче не са използвани високочувствителни анализи за сърдечен тропонин, което вероятно също би намалило болничния престой.⁸⁰ Отбелязва се също,

че MDCT е била свързана с по-честа последваща употреба на инвазивна ангиография {8.4% vs. 6.3%; odds ratio [OR] 1.36 [95% доверителен интервал (confidence interval, CI) 1.03, 1.80], $P = 0.030$ }.⁸⁰ В съответствие с тези данни, MDCT коронарна ангиография може да се използва за изключване на CAD (и следователно не е необходима при пациенти с известна CAD). Други фактори ограничаващи MDCT коронарна ангиография включват тежка калциноза (висок калциев скор) и ускорена или неритмична сърдечна дейност; допълнително е необходима и достатъчна степен на експертиза, поради което 24-часовото обслужване към днешна дата не е широко разпространено. И накрая, не е възприета спешна употреба на MDCT коронарна ангиография при пациенти със стентове или предшестваш CABG. Важно е, че CT образна диагностика може ефективно да изключи други причини за остра гръдна болка, които, ако не бъдат лекувани, са свързани с висока смъртност, в т.ч. белодробен емболизъм, аортна дисекция и напрегнат пневмоторакс.⁸¹

3.4. Диференциална диагноза

Сред неподбрани пациенти явяващи се с остра гръдна болка в спешното звено се очаква следното съотношение между различните заболявания: 5–10% STEMI, 15–20% NSTEMI, 10% нестабилна ангина, 15% други сърдечни състояния и 50% несърдечни болести.^{48,51,52,56–58} Няколко сърдечни и несърдечни състояния мога да наподобят NSTEMI-ACS (Table 6).

Състояния, които винаги трябва да се имат предвид в диференциалната диагноза на NSTEMI-ACS, тъй като са потенциално животозастрашаващи, но и лечими, включват аортна дисекция, белодробен емболизъм и тензионен пневмоторакс. При всички пациенти с хемодинамична нестабилност с предполагаем сърдечно-съдов (CV) произход трябва да се направи спешно ехокардиография.⁶²

При всички пациенти, при които NSTEMI-ACS се считат за малко вероятни, се препоръчва рентген на гръдния кош за установяване на пневмония, пневмоторакс, фрактури на ребра или други торакални нарушения. Тако-Tsubo кардиомиопатията и коронарният артериален спазъм са описани

накратко в точка 5.6.4.2 на уеб-приложенията. Инсултът може бъде придружен от ECG промени, нарушения в кинетиката на сърдечната стена и покачване на стойностите на тропонина.^{2,6} Голям дял от пациентите явяващи се с остра гръдна болка в спешното звено имат несърдечни състояния причиняващи гръдния дискомфорт. В много случаи болката е мускуло-скелетна и следователно доброкачествена, преминава спонтанно и не налага хоспитализация. Характеристиката на гръдната болка до известна степен помага за ранна идентификация на такива пациенти.²⁴

4. Оценка на риска и клиничен изход

4.1. Клинична картина, електрокардиограма и биомаркери

4.1.1. Клинична картина

В допълнение към някои универсални клинични маркери за риск, като напреднала възраст, диабет и бъбречна недостатъчност, началната клинична картина има висока предсказваща стойност по отношение на ранната прогноза.⁸² Гръдната болка в покой има по-лоша прогноза, отколкото симптоматиката провокирана от физическо натоварване. При пациенти с интентивна симптоматика зачестяването на пристъпите предшестваш даденото събитие също носи по-неблагоприятна прогноза. Тахикардията, хипотонията, сърдечната недостатъчност и новопоявилата се митрална регургитация при явяването предсказват лоша прогноза и изискват бърза диагностика и лечение.^{25,82–84}

4.1.2. Електрокардиограма

Началната ECG предсказва ранния риск.¹⁸ Пациенти с ST-депресия имат по-лоша прогноза от пациентите с нормална ECG.^{85,86} Броят на отвежданията с ST-депресия и величината на ST-депресията указват степента на исхемията и корелират с прогнозата от една страна и ползата от инвазивна лечеб-

Таблица 6: Диференциални диагнози на острите коронарни синдроми при наличие на остра гръдна болка

Сърдечни	Белодробни	Съдови	Гастро-интестинални	Ортопедични	Други
Миокардит Кардиомиопатии^a	Белодробен емболизъм	Аортна дисекция	Езофагит, рефлукс или спазъм	Мускуло-скелетни нарушения	Тревожни разстройства
Тахикардии	(Тензионен) пневмоторакс	Симптоматична аортна аневризма	Пептична язва, гастрит	Гръдна травма	Херпес зостер
Остра сърдечна недостатъчност	Бронхит, пневмония	Инсулт	Панкреатит	Мускулно увреждане/възпаление	Анемия
Хипертонични кризи	Плеврит		Холецистит	Костохондрит	
Клапна аортна стеноза				Болести на шийните прешлени	
Тако-Tsubo кардиомиопатия					
Коронарен спазъм					
Сърдечна травма					

Bold = честа и/или важна диференциална диагноза.

^a Дилатативната, хипертрофичната и рестриктивната кардиомиопатии могат да причинят ангина или гръден дискомфорт.

на стратегия от друга страна.⁸⁷ ST-депресия ≥ 0.05 mV в две или повече съседни отвеждания в съответния клиничен контекст насочва към NSTEMI-ACS и е свързана с неблагоприятна прогноза.⁸⁵ ST-депресия в комбинация с преходна ST-елевация идентифицира високорискова подгрупа,⁸⁸ докато придружаващата инверсия на T-вълни не променя прогностичната стойност на ST-депресията. Въпреки че изолираната инверсия на T-вълни при явяването не е свързана с по-лоша прогноза отколкото отсъствието на ECG промени, тя е честа причина за по-бърза диагностика и лечение.⁸⁶

4.1.3. Биомаркери

Освен диагностичната им полза, стойностите на сърдечния тропонин добавят към клиничните и ECG параметри и прогностична информация за близката и дългосрочна смъртност. Въпреки че високочувствителните проби за сърдечен тропонин T и I изглежда имат сравнима диагностична точност, високочувствителната проба за сърдечен тропонин T е с по-голяма прогностична точност.^{89,90} Колкото по-високи са началните стойности на високочувствителния анализ за тропонин, толкова по-голям е рискът от смърт.^{6,8,10,39} Редица биомаркери се свързват със смъртността при NSTEMI-ACS, няколко от тях повишават допълнително прогностичната стойност на сърдечния тропонин.^{8,48-50} Серумният креатинин и гломерулната филтрация (eGFR) трябва също да бъдат определени при всички пациенти с NSTEMI-ACS, защото влияят върху прогнозата и са ключови елементи при калкулацията на риска в Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE 2.0) (вижте точка 4.2). Широко проучените натриуретични пептиди, в т.ч. BNP (B-тип натриуретичен пептид), NT-proBNP (N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид) и MR-proANP (средно регионален про-A-тип натриуретичен пептид) дават прогностична информация допълваща сърдечния тропонин.⁹¹ Същото е до известна степен валидно за високочувствителния анализ за C-реактивен протеин, както и за нови биомаркери, като средно регионален про-адренормедулин (MR-proADM), растежен диференциращ фактор 15 и копептин. За сега обаче не е доказано, че изследването на тези маркери води до подобряване на лечението на пациента, а допълнителната им стойност за оценка на риска, с изключение на GRACE 2.0 скор, е по-скоро гранична. Следователно, понастоящем не може да бъде препоръчано рутинно приложение с прогностична цел на тези биомаркери.

4.2. Оценка на исхемичния риск

При NSTEMI-ACS количествената оценка на исхемичния риск с помощта на скорове превъзхожда оценката само въз основа на клиниката. Рисковият GRACE скор дава най-точната стратификация на риска при приемането, както и при изписването.^{92,93} Калкулаторът на риска GRACE 2.0 (<http://www.gracescore.org/WebSite/default.aspx?ReturnUrl=%2f>) показва директно стойностите, като по този начин се избягва отделното изчисляване на вътреболничната смъртност, 6-месечната смъртност, 1-годишната и 3-годишната смъртност. Автоматично се изчислява и комбинираният едногодичен риск от смърт и MI.⁹⁴ Параметрите включени в калкулацията на рисковия GRACE 2.0 скор са възраст, систолно артериално налягане, сърдечна честота, серумен креатинин, Killip клас при явяването, сърдечен арест до момента на приемане, повишени сърдечни биомаркери и отклонение на ST-сегмента. При липса на показателите Killip клас или серумен креатинин

може да бъде изчислен модифициран скор чрез включване на факторите бъбречна недостатъчност и съответно употреба на диуретици. Рисковият TIMI скор включва седем параметъра в адитивна система за оценка: възраст ≥ 65 години, три или повече рискови фактора за CAD, известна CAD, употреба на аспирин през последните 7 дни, тежка ангина (два или повече пристъпа за 24 часа), отклонение на ST-сегмента ≥ 0.5 mm и положителен сърдечен маркер (<http://www.timi.org/index.php?page=calculators>).⁸² Той е лесен за употреба, но разграничителната му способност е по-слаба от тази на рисковия GRACE скор и на рисковия калкулатор GRACE 2.0. Докато стойността на рисковите скорове като прогностично средство е безспорна, значението на тяхното приложение за клиничния изход на пациента не е достатъчно проучено.^{95,96}

4.2.1. Оценка на острия риск

Пациенти със суспектни NSTEMI-ACS трябва да бъдат оценени експедитивно с цел идентификация на тези с продължаваща миокардна исхемия, които носят риск от животозастрашаващи аритмии и се нуждаят от непрекъснато наблюдение, както и от незабавна коронарна ангиография. Пациенти със суспектни NSTEMI-ACS трябва да бъдат наблюдавани в интердисциплинарни спешни звена или сектори за гръдна болка до потвърждаване или изключване на диагнозата MI. Най-голямо предизвикателство е клиничната картина и информацията получена от ECG, тропонин и образни методи да се интегрира в стандартизирана стратегия на поведение.⁹⁷ Преценката на острия риск дава насоки на началното изследване, избора на конкретно място за полагане на грижи (т.е. интензивно коронарно или общо звено за интензивни грижи, звено за субинтензивни грижи, отделение с възможности за мониториране или общо отделение) и терапията, включително антитромбозно лечение, и подходящия момент за коронарна ангиография. Рискът е най-висок към момента на явяване и може да остане повишен няколко дни, въпреки бързото му намаление във времето в зависимост от клиничната картина, придружаващите заболявания, коронарната анатомия и осъществената ревазуларизация.⁹⁸ Преценката на риска трябва да бъде съобщена на пациента и семейството му.

4.2.2. Мониториране на сърдечния ритъм

Ранната ревазуларизация, както и употребата на антитромбозни средства и бета-блокери, е довела до значително намаление на честотата до $<3\%$ на животозастрашаващите аритмии в острата фаза, а повечето епизоди на аритмия настъпват до 12 ч. от началото на симптоматиката.^{99,100} Пациентите с животозастрашаващи аритмии най-често са имали предшестваща сърдечна недостатъчност, ЛК изтласкваща фракция (LVEF) $<30\%$ и предшестваща триклонова CAD. Пациентите с NSTEMI-ACS, които сса се явили скоро след началото на симптоматиката, нямат или имат леко повишени сърдечни биомаркери, нормална ЛК функция и успешно лекувана с PCI едноклонова CAD може да бъде изписани на следващия ден. В другия край на спектъра са пациенти с NSTEMI-ACS и многоклонова CAD, при които не може да се постигне пълна ревазуларизация в една сесия (или изобщо не може да се извърши такава); тези пациенти може имат усложнено протичане (напр. със сърдечна недостатъчност) или предшестващо сърдечно заболяване, значими придружаващи болести, напреднала възраст или обширна пресна миокардна некроза.^{101,102} Пациенти с негативен сърдечен тропонин (т.е. нестабилна ангина) без рекурентна или продължаваща сим-

птоматика и с нормална ECG не се нуждаят задължително от мониториране на ритъма или хоспитализация.

Пациенти с NSTEMI и нисък риск от сърдечни аритмии имат нужда от мониториране на ритъма ≤ 24 ч. или до коронарната реваскуларизация (което се случва по-рано) в субинтензивно или интензивно коронарно звено, докато лицата с умерен до висок риск от сърдечни аритмии имат вероятно нужда от мониториране на ритъма >24 ч. в интензивно или коронарно звено или звено за субинтензивни грижи, в зависимост от клиничното протичане, степента на реваскуларизация и ранния следреваскуларизационен ход на състоянието (Таблица 7). Препоръчва се персоналът, който придружава пациентите при транспортирането им между различни звена в периода изискващ непрекъснато мониториране на ритъма, да бъде достатъчно добре оборудван и обучен на овладяване на животозастрашаващи аритмии и сърдечен арест.

Таблица 7: Препоръчвано болнично звено и продължителност на мониторирането в зависимост от клиничната картина след потвърждаване на диагнозата NSTEMI-ACS

Клинична картина	Болнично звено	Мониториране на ритъма
Нестабилна ангина	Общо отделение или изписване	Не
NSTEMI с нисък риск от сърдечни аритмии ^a	Субинтензивно или интензивно коронарно звено	≤ 24 ч.
NSTEMI с умерен до висок риск от сърдечни аритмии ^b	Интензивно/коронарно или субинтензивно звено	>24 ч.

NSTEMI = миокарден инфаркт без ST-елевация.

^a При липса на някои от следните критерии: хемодинамична нестабилност, големи аритмии, левокамерна изтласкваща фракция $<40\%$, неуспешна реперфузия, допълнителни критични коронарни стенози на големи съдове или усложнения свързани с перкутанната реваскуларизация.

^b Ако са налице един или повече от горните критерии.

4.2.3. Дългосрочен риск

В допълнение към краткосрочните рискови фактори, редица състояния са свързани с дългосрочен риск, включително усложнено клинично протичане, ЛК систолна дисфункция, предсърдно мъждене, тежест на CAD, реваскуларизационен статус, данни за резидуална исхемия при неинвазивното тестване и придружаващи несърдечни болести. В съвременните регистри на NSTEMI-ACS едногодишният показател смъртност, честотата на MI и рекурентен ACS е $>10\%$. Докато ранните усложнения са свързани с руптура на коронарни плаки и придружаващата я тромбоза, мнозинството от късните усложнения може да са в резултат на прогресията на коронарната и системната атеросклероза.^{98,103}

4.3. Оценка на хеморагичния риск

Големите хеморагии са свързани с повишена смъртност при NSTEMI-ACS.^{104,105} На базата на проучени групи в усло-

вията на ACS и PCI бяха разработени хеморагични рискови скорове. Хеморагичният рисков скор CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) (<http://www.crusadebleedingscore.org>) е разработен въз основа на кохорта от 71 277 пациенти с NSTEMI-ACS (деривационна кохорта) и допълнително валидиран в кохорта от 17 857 пациенти (валидираща кохорта) от същия регистър.¹⁰⁶ Хеморагичният рисков скор CRUSADE включва входящите характеристики на пациента (т.е. женски пол, данни за диабет, данни за периферна съдова болест или инсулт), клинични параметри при приемането (т.е. сърдечна честота, систолно артериално налягане, белези на сърдечна недостатъчност) и лабораторни показатели при приемането (т.е. хематокрит, креатининов клирънс) за оценка на вероятността даден пациент да получи голяма вътреболнична хеморагия. Прилагането на рисковия скор обаче има умерена успеваемост (C-статистика 0.68 при консервативно лекувани пациенти и 0.73 при инвазивно лекувани пациенти).

Рисковият скор ACRITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) е създаден на базата на 17 421 пациенти с ACS (NSTEMI-ACS и STEMI) включени в изпитването HORIZONS-AMI (ACRITY and Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction).¹⁰⁴ Идентифицирани са 6 независими входящи предиктора (т.е. женски пол, напреднала възраст, повишен серумен креатинин, брой левкоцити, анемия и клиника на NSTEMI или STEMI) и един параметър свързан с лечението [употреба на нефракциониран хепарин (UFH) и гликопротеин IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) инхибитор спрямо самостоятелен бивалирудин]. Този рисков скор идентифицира пациенти с повишен риск от големи не-CABG хеморагии за период от 30 дни и последваща 1-годишна смъртност. Той обаче не е валидиран в самостоятелна кохорта, не предлага рисков калкулатор, а успеваемостта му е умерена (C-статистика 0.74). Освен това, промените в интервенционната практика, като нарастваща употреба на радиален достъп, намаляване на дозата на UFH, употреба на бивалирудин, намалена употреба на GPIIb/IIIa инхибитори и приложение на по-ефективни инхибитори на тромбоцитния аденозин дифосфат (ADP) P2Y₁₂ рецептор (P2Y₁₂ инхибитори), променят и предсказващата стойност на рисковите скорове. Исхемичният и хеморагичният риск се изчисляват задължително при всеки пациент, въпреки че редица предиктори за исхемични събития са причина и за хеморагични усложнения.^{104,106} CRUSADE и ACRITY имат приемлива като цяло предсказваща стойност за големи хеморагии при пациенти с ACS подлежащи на коронарна ангиография, но CRUSADE има по-добра разграничителна способност.¹⁰⁷ При медикаментозно лекувани пациенти и пациенти на перорални антикоагуланти обаче предсказващата стойност на тези скорове е неизвестна. Освен това, когато се използват като интегрална част от поведението, отражението на тези скорове върху клиничния изход при такива пациенти не е проучено. Въпреки посочените ограничения, при пациенти подлежащи на коронарна ангиография хеморагичният рисков скор CRUSADE може да се използва за изчисляване на хеморагичния риск.

4.4. Препоръки за диагностика, рисковата стратификация, образно изследване и мониториране на ритъма при пациенти със suspectни остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки за диагностика, рисковата стратификация, образно изследване и мониториране на ритъма при пациенти със suspectни остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Диагностика и рисковата стратификация			
Препоръчва се диагностиката и началната краткосрочна исхемична и хеморагична рисковата стратификация да се базира на комбинация от медицинска анамнеза, симптоматика, жизнено показатели, други физикални находки, ECG и лабораторни резултати.	I	A	28, 109–112
Препоръчва се до 10 min след първия медицински контакт да се направи 12-канална ECG и тя да бъде интерпретирана незабавно от опитен лекар. Препоръчва се в случай на рекурентна симптоматика или при диагностична несигурност да се направи допълнителна 12-канална ECG.	I	B	28
При неубедителни стандартни отвеждания и suspectция за продължаваща исхемия се препоръчват допълнителни ECG отвеждания (V3R, V4R, V7–V9).	I	C	
Препоръчва се изследване за сърдечни тропонини с чувствителни или високочувствителни анализи, а резултатът трябва да бъде готов до 60 min.	I	A	6,30–36, 39, 51–59, 108
Когато има възможност за използване на високочувствителни тестове за сърдечен тропонин се препоръчва приложение на бърз изключващ протокол 0 ч. и 3 ч.,.	I	B	6, 30–36, 39, 51–59, 108
Когато има възможност за използване на високочувствителни тестове за сърдечен тропонин с валидизиран алгоритъм 0 ч./1 ч се препоръчва приложение на бърз изключващ и включващ протокол в 0 ч и 1 ч. Ако първите две тропонинови стойности са несигурни, а клиничното състояние все още насочва към ACS, има показания за допълнително тестване след 3–6 ч.	I	B	30–34, 36, 39, 51–55
Препоръчва се приложение на утвърдени рискови скорове за прогностична оценка.	I	B	84,94, 106

За изчисляване на хеморагичния риск при пациенти подлежащи на коронарна ангиография може да се обсъди приложение на CRUSADE скор.	IIb	B	106, 107
Образно изследване			
При пациенти без рецидив на гръдна болка, с нормална ECG находка, нормални стойности на сърдечния тропонин (предпочита се високочувствителен тест), но със suspectен ACS, преди вземане на решение за инвазивна стратегия се препоръчва неинвазивен (за предпочитане образен) тест за индуцируема исхемия.	I	A	64,74, 113, 114
За оценка на регионалната и глобалната LV функция и изключваща или потвърждаваща диференциална диагностика се препоръчва ехокардиография. ^d	I	C	
MDCT коронарна ангиография трябва да се има предвид като алтернатива на инвазивната ангиография за изключване на ACS, когато има слаба до умерена вероятност за CAD и когато сърдечният тропонин и/или ECG са несигурни.	IIa	C	80
Мониториране			
До потвърждаване или изключване на диагнозата NSTEMI се препоръчва непрекъснато мониториране на ритъма.	I	C	101
Препоръчва се пациенти с NSTEMI да се приемат в звено с възможности за мониториране.	I	C	99, 100
При пациенти с NSTEMI и нисък риск от сърдечни аритмии ^e трябва да се има предвид мониториране на ритъма до 24 ч. или PCI (което се случи по-рано).	IIa	C	
При пациенти с NSTEMI и умерен до висок риск от сърдечни аритмии ^f трябва да се има предвид мониториране на ритъм >24 ч.	IIa	C	
При избрани пациенти с нестабилна ангина (напр. със съмнение за коронарен спазъм или придружаващи прояви насочващи към ритъмни нарушения) и липса на признаци и симптоми на продължаваща исхемия може да се има предвид мониториране на ритъма.	IIb	C	

ACS = остри коронарни синдроми; CAD = коронарна артериална болест; ECG = електрокардиограма; LV = левокамерна; MDCT = мултидетекторна компютър-томографска; NSTEMI = миокарден инфаркт без ST-елевация; PCI = перкутанна коронарна интервенция. 0 h = времето на първия кръвен тест; 1 ч., 3 ч. = 1 или 3 ч. след първия кръвен тест.

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници подкрепящи нивото на доказателственост.

^dНе се отнася за пациенти освободени на същия ден, при които е изключен NSTEMI.

^eПри липса на поне един от следните критерии: хемодинамична нестабилност, големи аритмии, левокамерна изтласкваща фракция <40%, неуспешна реперфузия, допълнителни коронарни стенози на големи съдове или усложнения свързани с перкутанната реваскуларизация.

^fПри наличие на един или повече от горните критерии.

5. Лечение

5.1. Фармакологично лечение на исхемията

5.1.1. Общи поддържащи мерки

Целта на фармакологичната антиисхемична терапия е да бъдат намалени кислородните нужди на миокарда (чрез понижаване на сърдечната честота, кръвното налягане, преднатоварването или миокардния контрактилитет) или да бъде увеличено снабдяването с кислород на миокарда (чрез приложение на кислород или коронарна вазодилатация). Ако признаците или симптомите на исхемия на пациента не изчезнат бързо след приложеното лечение, се препоръчва незабавна коронарна ангиография, независимо от находката в ECG и стойностите на сърдечния тропонин. Въпреки че липсват данни при NSTEMI-ACS, едно рандомизирано сравнително изпитване на приложение на кислород спрямо обикновен въздух при 441 нормоксемични пациенти със STEMI е показало не полза, а възможна вреда от приложението на кислород. Кислород трябва да се приложи, ако кислородната сатурация на кръвта е <90% или ако пациентът е с респираторен дистрес.¹¹⁵ При пациенти, чиято исхемична симптоматика не се облекчава от нитрати и бета-блокери, е разумно преди провеждането на неотложна коронарна ангиография да се приложат опиати при отчитане на неблагоприятния момент, че морфинът може да забави чревната резорбция на пероралните тромбоцитни инхибитори.

5.1.2. Нитрати

Интравенозните нитрати са по-ефективни от сублингвалните нитрати за облекчаване на симптоматиката и регресия на ST-депресията. На фона на стриктно проследяване на кръвното налягане дозата трябва да бъде титрирана нагоре до облекчаване на симптоматиката, а при хипертензивни пациенти – до нормализация на кръвното налягане, ако не се появяват нежелани реакции (а именно главоболие и хипотония). Лечението с нитрати няма други индикации, освен контрол на симптоматиката.¹¹⁶ При пациенти със скорошен прием на фосфодиестераза тип 5 инхибитор (т.е. през последните 24 ч. за силденафил или варденафил и 48 ч. за тадалафил) нитрати не трябва да се прилагат поради риск от тежка хипотония.¹¹⁷

5.1.3. Бета-блокери

Бета-блокерите инхибират компетитивно миокардните ефекти на циркулиращите катехоламини и намаляват кислородната консумация на миокарда чрез понижаване на сърдечната честота, кръвното налягане и миокардния контрактилитет. Доказателства за благоприятни ефекти на бета-блокерите при NSTEMI-ACS са извлечени от мета-анализ на 27 ранни проучвания показващи, че лечението с бета-блокери е било свързано със сигнификантна 13% редукция на релативния риск (RRR) от смърт през първата седмица след MI.¹¹⁸ Допълнително, един по-късен мета-анализ обхващащ 73 396 пациенти с ACS е показал 8% RRR ($P = 0.04$) от вътреболнична смъртност при бета-блокада, без нарастване на случаите на кардиогенен шок.¹¹⁹ Регистър с 21 822 NSTEMI пациенти е установил, че при пациенти с риск от развитие на кардиогенен шок (т.е. възраст >70 години, сърдечна честота >110 beats/min, систолно артериално налягане <120 mmHg) наблюдаваната честота на шок или смърт е била сигнификантно по-висока при пациенти получавали бета-блокери

през първите 24 ч. след хоспитализацията.¹²⁰ Следователно, ранното приложение на бета-блокери трябва да се избягва при тези пациенти, ако камерната функция не е известна. Бета-блокери не трябва да се прилагат при пациенти със съмнение за коронарен спазъм или употреба на кокаин, тъй като те могат да благоприятстват спазъма чрез запазване на алфа-медираната вазоконстрикция при едновременно премахване на противодействащата бета-медирана вазодилатация.

5.1.4. Други лекарствени класове (вижте уеб-приложенията)

5.1.5. Препоръки за антиисхемични лекарства в острата фаза на острите коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки за антиисхемични лекарства в острата фаза на острите коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
При пациенти с продължаваща исхемична симптоматика и без противопоказания се препоръчва ранно започване на бета-блокерино лечение.	I	B	119
Препоръчва се продължаване на хроничната бета-блокерна терапия, освен когато пациентът е в Killip клас ≥III.	I	B	126
За облекчаване на ангина се препоръчват сублингвални или i.v. нитрати; d.i.v. лечение се препоръчва при пациенти с рекурентна ангина, неконтролирана хипертония или признаци на сърдечна недостатъчност.	I	C	
При пациенти със suspectна/потвърдена вазоспастична ангина трябва да се имат предвид калциеви антагонисти и нитрати, а бета-блокерите трябва да се избягват.	IIa	B	127

i.v. = интравенозни.

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

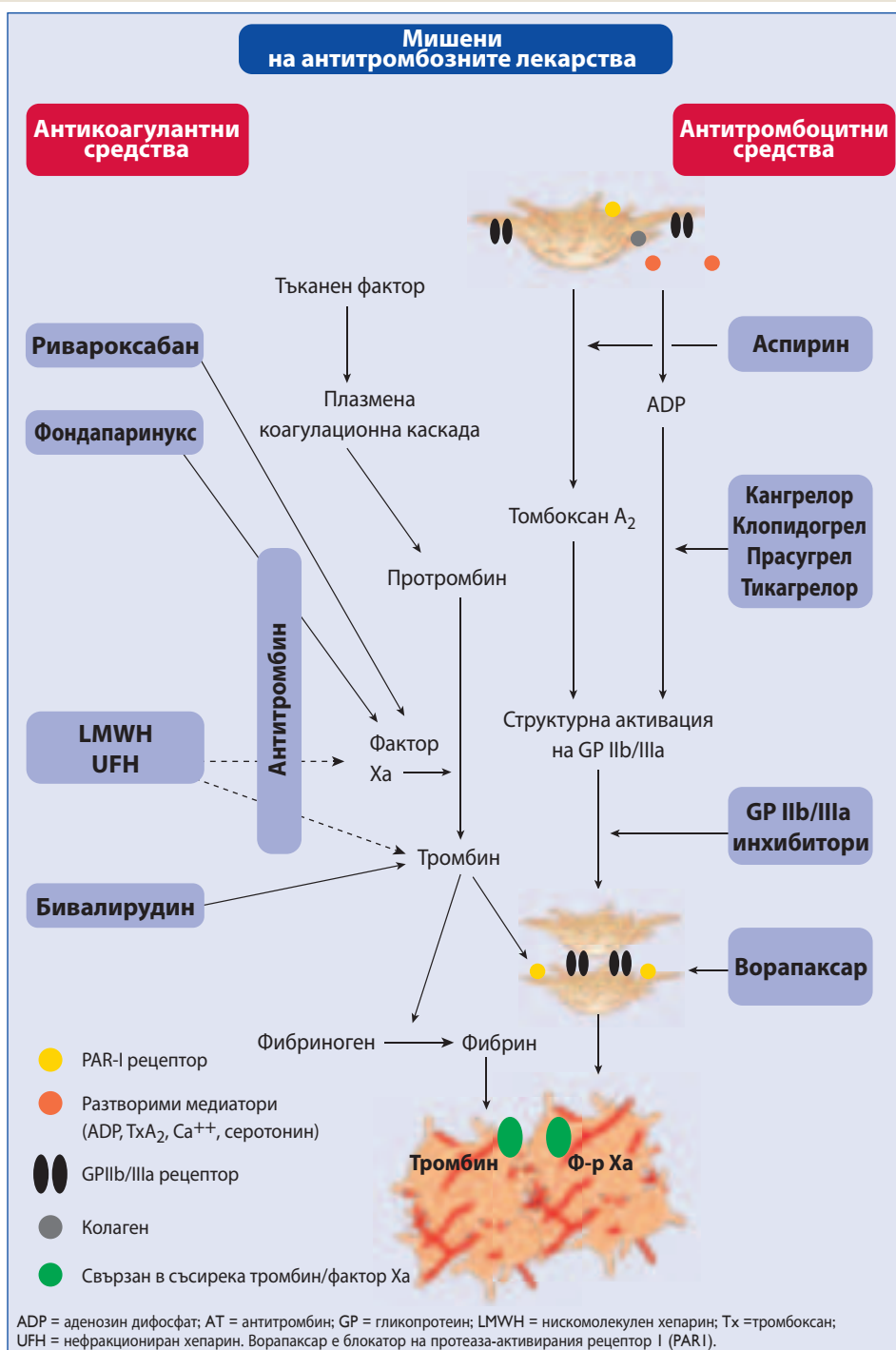
^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

^dНе трябва да се прилагат при пациенти със скорошен прием на силденафил или варденафил (<24 ч.) или тадалафил (<48 ч.).

5.2. Тромбоцитна инхибция

5.2.1. Аспирин

Аспирин (ацетилсалицилова киселина) инактивира необратимо циклооксигеназната (COX) активност на тромбоцитната простагландин ендопероксид (PGH) синтетаза 1 (COX-1), като по този начин потиска производството на тромбоксан A₂ през целия живот на тромбоцита.¹²⁸ Доказано е, че аспирият е ефективен при пациенти с нестабилна ангина; честотата на случаите на MI или смърт намалява неизменно в четири RCTs (рандомизирани контролирани изпитвания) проведени в ерата преди въвеждане на PCI.^{129–132} Мета-анализ на тези изпитвания показва, че приложението на аспирин (до 2 го-



Фигура 4: Антитромбозни лекарства при остри коронарни синдроми без ST-елевация. Фигурата показва целите на съществуващите антитромбозни лекарства, които могат да се използват за потискане на кръвосъсирването и тромбоцитната агрегация по време на и след формирането на тромб.

дини) е свързано със силно сигнификантна (46%) редуция на вероятността за големи съдови усложнения.¹³³ Проучването CURRENT-OASIS 7 (Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events–Seventh Organization to Assess Strategies in Ischaemic Syndromes), което включва 25 086 пациенти с ACS (NSTE-ACS и STEMI) подложени на инвазивна стратегия, не установява разлика между висо-

ката доза (300–325 mg/day) и ниската доза (75–100 mg/day) аспирин.¹³⁴ Препоръчва се перорална насищаща доза (150–300 mg) обикновен (не ентеросолвентен) аспирин, а препоръчаната интравенозна (i.v.) доза е 150 mg. Не е необходимо мониториране на ефектите му. Механизмът на действие на антитромбоцитните и антикоагулантните средства е описан във Фигура 4.

5.2.2. P2Y₁₂ инхибитори

5.2.2.1. Клопидогрел

Клопидогрел (300–600 mg насищаща и 75 mg/day поддържаща доза) е неактивен лекарствен предшественик, който е подложен на оксидация от чернодробната цитохром P450 (CYP) система за образуване на активен метаболит (Таблица 8). Теоретично 85% от предшественика се хидролизират от естерази до неактивна форма, оставяйки в наличност само 15% клопидогрел за трансформация до активен метаболит, който инактивира селективно и необратимо тромбоцитните P2Y₁₂ рецептори и по този начин инхибира ADP-индуцираната тромбоцитна агрегация.^{135,136} Доказано е, че двойната антитромбоцитна терапия (DAPT) състояща се от аспирин и клопидогрел намалява рекурентните исхемични епизоди при NSTEMI-ACS в сравнение с монотерапията с аспирин.^{137,138} До 10% от пациентите лекувани с комбинация от аспирин и клопидогрел обаче получават рецидив на исхемия през

първата година след ACS, с честота на стент-тромбозата до 2%.¹³⁹ Този резидуален риск може да бъде отчасти обяснен със субоптимална тромбоцитна инхибиция, поради недостатъчен отговор към клопидогрел. Действително, фармакодинамични и фармакокинетични проучвания описват значителни индивидуални разлики в антитромбоцитния отговор към това лекарство и повишен риск от исхемични и хеморагични усложнения при хипо- и съответно хепер-респондери към клопидогрел.^{140–143} Има данни, че за вариациите при образуването на активен метаболит, както и за клиничната ефикасност на клопидогрел носи отговорност полиморфизъмът на ключовите гени.^{144–147}

5.2.2.2. Прасугрел

Прасугрел (60 mg насищаща и 10 mg/day поддържаща доза) е лекарствен предшественик, който блокира необратимо тромбоцитните P2Y₁₂ рецептори с по-бързо начало и по-силен инхибиторен ефект от клопидогрел (Таблица 8). Това

Таблица 8: 8 P2Y₁₂ инхибитори

	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор	Кангрелор
Химичен клас	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Циклопентил-тиазолопиримидин	Стабилизиран АТР аналог
Приложение	Перорално	Перорално	Перорално	Интравенозно
Доза	300–600 mg пер ос, след това 75 mg дневно	60 mg пер ос, след това 10 mg дневно	180 mg пер ос, след това 90 mg два пъти дневно	30 µg/kg болус и 4 µg/kg/min инфузия
Дозировка при СКД				
• Стадий 3 (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m ²)	Не е необходима корекция на дозата	Не е необходима корекция на дозата	Не е необходима корекция на дозата	Не е необходима корекция на дозата
• Стадий 4 (eGFR 15–29 mL/min/1.73 m ²)	Не е необходима корекция на дозата	Не е необходима корекция на дозата	Не е необходима корекция на дозата	Не е необходима корекция на дозата
• Стадий 5 (eGFR <15 mL/min/1.73 m ²)	Използва се само при определени индикации (т.е. превенция на стент-тромбозата)	Не се препоръчва	Не се препоръчва	Не е необходима корекция на дозата
Обратимост на свързването	Необратимо	Необратимо	Обратимо	Обратимо
Активация	Лекарствен предшественик с вариабилен чернодробен метаболитизъм	Лекарствен предшественик с предсказуем чернодробен метаболитизъм	Активно лекарство с допълнителен активен метаболит	Активно лекарство
Начало на ефекта на насищащата доза^a	2–6 часа ^b	30 min ^b	30 min ^b	2 min
Продължителност на ефекта	3–10 дни	7–10 дни	3–5 дни	1–2 часа
Спиране преди хирургия	5 дни ^c	7 дни ^c	5 дни ^c	1 часа
Плазмен полуживот на активния P2Y₁₂ инхибитор^d	30–60 min	30–60 min ^e	6–12 часа	5–10 min
Инхибиция на обратното захващане на аденозин	Не	Не	Да	Да (само „неактивният“ метаболит)

ADP = аденозин дифосфат; ATP = аденозин трифосфат; СКД = хронична бъбречна болест; eGFR = изчислена гломерулна филтрация.

^a50% инхибиция на ADP-индуцираната тромбоцитна агрегация.

^bНачалото на ефекта може да се забави при забавена чревна резорбция (напр. от опиати).

^cПри нужда може да се обмисли скъсяване на периода след тестване на тромбоцитната функция и нисък хеморагичен риск.

^dЗасягащ отговора към трансфузия на тромбоцити.

^eДаден е полуживотът във фазата на разпределение, тъй като той отразява по-точно продължителността на клинично значимите нива, докато съответният полуживот във фазата на елиминация е приблизително 7 часа.

вещество е тествано спрямо насищаща доза от 300 mg и поддържаща доза от 75 mg/day клопидогрел в проучването TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction), в което пациенти с ACS (STEMI и NSTEMI-ACS) предвидени за PCI са получили лекарството преди или след процедурата.¹⁴⁸ Сред 10 074 включени пациенти с NSTEMI-ACS рекурентните CV събития при 15-месечно проследяване са били по-малко в групата лекувана с прасугрел [от 11.2% на 9.3%; релативен риск (RR) 0.82 (95% CI 0.73, 0.93), $P = 0.002$], поради сигнификантно намаляване на случаите на MI [от 9.2% на 7.1%; RRR 23.9% (95% CI 12.7, 33.7), $P < 0.001$]. Тежките хеморагични усложнения са били по-чести с прасугрел [TIMI не-CABG големи хеморагии 2.4% vs. 1.8%; hazard ratio (HR) 1.40 (95% CI 1.05, 1.88), $P = 0.02$], което се дължи на нарастване на спонтанните хеморагии [1.6% vs. 1.1%; HR 1.51 (95% CI 1.09, 2.08), $P = 0.01$] и фаталните кръвоизливи [0.4% vs. 0.1%; HR 4.19 (95% CI 1.58, 11.11), $P = 0.002$].¹⁴⁹ Хеморагиите са нараснали с повече от 4 пъти при лекувани с прасугрел пациенти насочени за ранен CABG. Въз основа на значителната редукция на сигурната или вероятната стент-тромбоза наблюдавана в TRITON-TIMI 38 като цяло [1.13% в рамките с прасугрел vs. 2.35% в рамките с клопидогрел; HR 0.48 (95% CI 0.36, 0.64), $P < 0.0001$] и при пациенти с медикамент-излъчващи стентове (DESs) [съответно 0.84% vs. 2.31%; HR 0.36 (95% CI 0.22, 0.58), $P < 0.0001$] прасугрел трябва да се има предвид при пациенти, които се явяват със стент-тромбоза, въпреки спазването на терапията с клопидогрел.^{150,151} Прасугрел е противопоказан при пациенти с предшестваш инсулт/транзиторна исхемична атака (TIA), поради данни за сумарна вреда в тази група на TRITON-TIMI 38. Допълнително, проучването не показва отчетлива полза при пациенти >75 години или с ниско телесно тегло (<60 kg).¹⁴⁸ Изпитването TRILOGY ACS (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes) се обсъжда в точка 5.6.4.1.1.

5.2.2.3. Тикагрелор

Тикагрелор е перорален обратимо свързващ се с P2Y₁₂ инхибитор с плазмен полуживот 6–12 ч. Тикагрелор инхибира и обратното захващане на аденозин чрез еквилибриращия нуклеозиден транспортер 1 (ENT1) (Таблица 8). Подобно на прасугрел, тикагрелор има по-бързо и предвидимо начало на действие в сравнение с клопидогрел, както и по-бързо отминаващо действие с по-бързо възстановяване на тромбоцитната функция.¹⁵² Тикагрелор повишава концентрациите на лекарствата метаболизиращи през CYP3A, като симвастатин, докато умерени CYP3A инхибитори, като дилтиазем, повишават плазмените концентрации на тикагрелор и биха могли да забавят преминаването на ефекта му. В изпитването PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) 18 624 пациенти с умерено- до високорискови NSTEMI-ACS (планирани за консервативно или инвазивно поведение) или STEMI са били рандомизирани да получават клопидогрел 75 mg/day с насищаща доза 300–600 mg или тикагрелор в насищаща доза 180 mg, последвана от 90 mg два пъти дневно.¹⁵³ На пациенти подложени на PCI е било разрешено даването по заслепен начин на допълнителна насищаща доза от 300 mg клопидогрел (обща насищаща доза 600 mg) или съответно плацебо. Лечението е продължило до 12 месеца при средна лекарствена експозиция 9 месеца.¹⁵³ В подгрупата на NSTEMI-ACS ($n = 11\ 080$) първичният комбиниран краен показател за ефикасност (смърт по СС причини, MI или инсулт) е бил

сигнификантно по-нисък с тикагрелор в сравнение с клопидогрел [10.0% vs. 12.3%; HR 0.83 (95% CI 0.74, 0.93), $P = 0.0013$] при сходна редукция на СС смърт [3.7% vs. 4.9%; HR 0.77 (95% CI 0.64, 0.93), $P = 0.0070$] и общата смъртност [4.3% vs. 5.8%; HR 0.76 (95% CI 0.64, 0.90), $P = 0.0020$].¹⁵⁴ Също, разликата в честотата на хеморагичните усложнения е била еднаква в подгрупата на NSTEMI-ACS и в цялата проучена популация при повишен риск от несвързани с CABG PLATO-дефинирани големи хеморагии с тикагрелор в сравнение с клопидогрел [4.8% vs. 3.8%; HR 1.28 (95% CI 1.05, 1.56), $P = 0.0139$], но без разлика по отношение на животозастрашаващите или фатални хеморагии.¹⁵⁴ Преимуществата на тикагрелор спрямо клопидогрел при NSTEMI-ACS са били знеависими от това дали е извършена или не реваскуларизация през първите 10 дни след рандомизацията.¹⁵⁴ Редукцията на сигурната стент-тромбоза с тикагрелор в подгрупата на NSTEMI-ACS [1.1% vs. 1.4%; HR 0.71 (95% CI 0.43, 1.17)] съответства на тази в цялото проучване [1.4% vs. 1.9%; HR 0.67 (95% CI 0.50, 0.90), $P = 0.0091$].¹⁵⁵ Освен повишената честота на малките или несвързаните с CABG големи хеморагични усложнения, нежеланите реакции с тикагрелор са включвали диспнея (без бронхоспазъм), по-висока честота на бессимптомните камерни паузи и повишение на пикочната киселина.^{153,156}

5.2.2.4. Кангрелор

Кангрелор е i.v. аналог на аденозин трифосфат (ATP), който се свързва обратимо и с висок афинитет с тромбоцитния P2Y₁₂ рецептор и има кратък плазмен полуживот (<10 min) (Таблица 8). Той предизвиква високоефективна инхибиция на ADP-индуцираната тромбоцитна агрегация веднага след приложение в i.v. болус и позволява възстановяване на тромбоцитната функция в рамките на 1–2 ч. след спирането на инфузията при пациенти с NSTEMI-ACS.¹⁵⁷ Кангрелор (30 µg/kg болус и 4 µg/kg/min инфузия) започнат в началото на PCI е изследван в 3 клинични проучвания включващи общо 24 910 пациенти: едно с клопидогрел (600 mg) даден в началото на PCI [Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition (CHAMPION)-PCI], едно с клопидогрел (600 mg) даден в края на PCI (CHAMPION-PLATFORM) и едно с клопидогрел (300 или 600 mg) даден преди или след PCI в зависимост от локалната клинична практика (CHAMPION-PHOENIX) при пациенти с предшестваша P2Y₁₂ или GPIIb/IIIa инхибиция.^{158–160} Мета-анализът на тези проучвания, в които 69% от пациентите са били подложени на PCI за ACS, е установил 19% RRR на перипроцедурната смърт, MI, реваскуларизацията поради исхемия и стент-тромбозата [кангрелор 3.8% vs. клопидогрел 4.7%; OR 0.81 (95% CI 0.71, 0.91), $P = 0.007$] при 39% самостоятелна RRR на стент-тромбозата [cangrelor 0.5% vs. clopidogrel 0.8%; OR 0.61 (95% CI 0.43, 0.80), $P = 0.008$].¹⁶¹ Комбинацията от големи и малки TIMI-хеморагии е нараснала [кангрелор 0.9% vs. клопидогрел 0.6%; OR 1.38 (95% CI 1.03, 1.86), $P = 0.007$], но без увеличаване на броя на трансфузиите. Европейската комисия даде разрешение за продажба на това съединение през март 2015 г.

5.2.3. Определяне на подходящия момент за приложение на P2Y₁₂ инхибитор

Има указания за включване на P2Y₁₂ инхибитор в кратки срокове след поставяне на диагноза NSTEMI-ACS, независимо от стратегията на поведение.^{162,163} При пациенти предвидени за инвазивен подход това означава предварително лечение, което се дефинира като приложение на P2Y₁₂ инхибитор преди коронарната ангиография. Впоследствие бяха публику-

кувани резултатите от единственото RCT върху предварителното лечение с P2Y₁₂ инхибитор при NSTEMI-ACS, 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).¹⁶⁴ Проучването ACCOAST сравнява предварително лечение с прасугрел 30 mg и допълнителна доза от 30 mg преди PCI с прием на 60 mg прасугрел след диагностична ангиография, но преди PCI в група от 4033 пациенти с NSTEMI включени в ранна инвазивна стратегия. Средната продължителност на предварително лечение е била 4.3 ч. Шейсет и девет процента от пациентите са били подложени на PCI, 6% са имали нужда от хирургична реваскуларизация, а останалите са лекувани консервативно.¹⁶⁴ След 7 дни пациентите рандомизирани да получат предварително лечение не са показали редуция на първичния краен изход (т.е. СС смърт, рекурентен MI, инсулт, спешна реваскуларизация и наложителна употреба на GPIIb/IIIa инхибитори) [HR 1.02 (95% CI 0.84, 1.25), *P* = 0.81], а и след 30 дни не се е появила полза.¹⁶⁴ В групата с предварително лечение големите TIMI-хеморагии са били сигнификантно повече след 7 дни [2.6% при предварително лечение vs. 1.4%; без предварително лечение, HR 1.90, (95% CI 1.19, 3.02), *P* = 0.006]. Аргументите за и против предварителното лечение с P2Y₁₂ инхибитори при пациенти с NSTEMI-ACS бяха подложени на широко обсъждане, но тезата остава противоречива.^{165,166} Тъй като оптималният момент за приложение на тикагрелор или клопидогрел при пациенти с NSTEMI-ACS планирани за инвазивна стратегия не е достатъчно проучен, не могат да бъдат формулирани препоръки за или против предварително лечение с тези средства. Въз основа на резултатите от ACCOAST, предварително лечение с прасугрел не се препоръчва. При пациенти с NSTEMI-ACS планирани за консервативно поведение и при липса на противопоказания се препоръчва P2Y₁₂ инхибиция (за предпочитане с тикагрелор) веднага след потвърждаване на диагнозата.

5.2.4. Мониториране на P2Y₁₂ инхибиторите (вижте уеб-приложенията)

5.2.5. Преждевременно спиране на пероралната антитромбоцитна терапия

Спирането на пероралната антитромбоцитна терапия може да доведе до повишен риск от рекурентни усложнения, особено когато препоръчаният курс на лечение все още не е завършен.^{176–178} Прекъсването на DAPT скоро след имплантация на стент повишава риска от стент-тромбоза, особено през първия месец след прекъсването ѝ.¹⁷⁸ Минимумът от 1 месец DAPT за непокрити метални стентове (bare-metal stents, BMSs) и от 3 месеца за нови поколения DESs е приемлив.¹⁷⁹ Спирането на DAPT преди сърдечна хирургия се обсъжда в точка 5.6.6.1, а при несърдечна процедура, която не може да бъде отложена, в точка 5.6.6.2 на уеб-приложенията. В подобни случаи операцията трябва да се извърши в болница с непрекъснат достъп до катетеризационна лаборатория, за да може при възникване на периперативен MI пациентът да бъде лекуван незабавно.¹⁷⁹ Ако прекъсването на DAPT стане задължително поради спешна високорискова хирургия (напр. неврохирургия) или поради голяма хеморагия, която не може да бъде овладяна чрез локално лечение, не съществува алтернативна терапия за превенция на стент-тромбозата, която може да бъде предложена вместо DAPT. Имало е предложения да се използва нискомолекулен

хепарин (low molecular weight heparin, LMWH), но липсват доказателства за ефикасност при това показание.¹⁸⁰ Добре е по възможност лечението с аспирин да продължи, тъй като ранното прекъсване и на двете антитромбоцитни лекарства повишава още повече риска от стент-тромбоза.

При пациенти подлежащи на планова несърдечна хирургия тикагрелор и клопидогрел трябва да бъдат спрени 5 дни преди хирургия, докато при пациенти на прасугрел този интервал трябва да бъде увеличен на 7 дни, но само ако пациентът не е с висок риск от стент-тромбоза.¹⁷⁹ В последния случай е необходимо мултидисциплинарно решение за определяне на най-добрата стратегия. По-дълги периоди на прекъсване (т.е. 7 дни за тикагрелор и 10 дни за клопидогрел или прасугрел може да са необходими преди хирургия с изключително висок хеморагичен риск (т.е. някои видове неврохирургия). При пациенти с NSTEMI-ACS хеморагичният риск свързан с операцията трябва да бъде съпоставен с риска от рекурентни исхемични събития във връзка с прекъсването на терапията. Ключови елементи на обсъждането са видът хирургия, исхемичният риск и тежестта на CAD, времето след острия епизод и, при пациенти подложени на PCI, изминалото време след процедурата и вида на имплантирания стент. При избрани пациенти, които се нуждаят от несърдечна хирургия след наскоро имплантирани стентове, след спиране на P2Y₁₂ инхибитора може да бъде полезно включването на свързваща терапия с малко-молекулни GPIIb/IIIa инхибитори (т.е. тирофибан или ептифибатид), а кангрелор засега е тестван като свързваща терапия преди CABG.^{181,182} При пациенти на DAPT след епизод на лекуван консервативно NSTEMI-ACS, P2Y₁₂ инхибиторът може да бъде спряен. При хирургични процедури с нисък до умерен хеморагичен риск хирурзите трябва да бъдат насърчавани да оперират пациентите на фона на DAPT. Спазването на DAPT с цел избягване на предотвратими CV усложнения трябва да бъде подобро чрез обучение на пациента, роднините и лекарите.

5.2.6. Продължителност на двойната антитромбоцитна терапия

В съответствие с проучването CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events), при пациенти с NSTEMI-ACS спрямо монотерапия с аспирин се препоръчва DAPT с аспирин и клопидогрел за 1 година, независимо от реваскуларизационната стратегия и вида на стента, докато проучванията TRITON-TIMI 38 и PLATO показват предимствата на комбинациите с прасугрел и съответно тикагрелор пред комбинацията с клопидогрел.^{138,148,153} Едногодишната продължителност на DAPT с клопидогрел е била свързана с 26.9% RRR от смърт, MI или инсулт (8.6% vs. 11.8%; 95% CI 3.9, 44.4; *P* = 0.02) спрямо едномесечната DAPT в изпитването CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation), което включва 2116 пациенти.¹⁸³ Проучената популация обхваща пациенти със стабилна CAD и нискорискови NSTEMI-ACS (по 50%) подложени на PCI и не е установена взаимовръзка между състоянието на ACS и приложената DAPT.

Доказателствата подкрепящи удължаването на DAPT след DES над 1 година при пациенти с NSTEMI-ACS са оскъдни (Таблица 9, вижте уеб-приложенията).

Таблица 9 (вижте уеб-приложенията) Главни особености на публикуваните рандомизирани проучвания изследващи различна продължителност на двойната антитромбоцитна терапия след перкутанна коронарна интервенция (PCI)

В изпитването DAPT пациенти, които не са имали неблагоприятни събития през първата година след PCI, са рандомизирани да получават още 18 месеца тиенопирин (клопидогрел/прасугрел) или плацебо.¹⁸⁴ В сравнение с плацебо, удълженото лечение с тиенопирин е довело до намаляване на честотата на стент-тромбозата [0.4% vs. 1.4%; HR 0.29 (95% CI 0.17, 0.48), $P < 0.001$] и на големите неблагоприятни сърдечно-съдови и мозъчно-съдови събития [4.3% vs. 5.9%; HR 0.71 (95% CI 0.59, 0.85), $P < 0.001$]. Честотата на MI е била по-ниска с тиенопирин, отколкото с плацебо (2.1% vs. 4.1%; HR 0.47, $P < 0.001$). Общата смъртност е била 2.0% в групата с удължен терапия с тиенопирин и 1.5% в плацебо-групата [HR 1.36 (95% CI 1.00, 1.85), $P = 0.05$]. Честотата на умерените и тежките хеморагии е била по-висока с удълженото тиенопириново лечение [2.5% vs. 1.6%; HR 1.61 (95% CI 1.21, 2.16), $P = 0.001$].¹⁸⁴ Мета-анализът включващ 32 287 пациенти участвали в 10 RCTs сравнява различни продължителности на DAPT.¹⁸⁵ Близко 50% от пациентите са били със стабилна CAD. Проучванията са разпределени според продължителността на DAPT в контролната група с цел избягване на присъствието на 12-месечна продължителност на DAPT в двете рамена на проучването. В резултат на това става възможно сравнението между клиничния изход при краткотрайна и удължена (т.е. над 12-месеца) DAPT с 12-месечна такава терапия. В сравнение с последната (12-месечна DAPT), по-краткият курс на лечение е бил свързан със сигнификантна редуция на големите хеморагии [OR 0.58 (95% CI 0.36, 0.92), $P = 0.02$], без да се наблюдава статистически значима разлика в исхемичните усложнения или стент-тромбозата, въпреки че не се изключва леко до умерено нарастване. Удължената DAPT, в сравнение с 12-месечното лечение, е довела до значима редуция на MI [OR 0.53 (95% CI 0.42, 0.66), $P < 0.001$] и стент-тромбозата [OR 0.33 (95% CI 0.21, 0.51), $P < 0.001$], но при повече големи хеморагии [OR 1.62 (95% CI 1.26, 2.09), $P < 0.001$]. Допълнително, общата смъртност в групата с удължена DAPT е била сигнификантно по-висока [OR 1.30 (95% CI 1.02, 1.66), $P = 0.03$], докато CC смъртност е била еднаква в двете групи.¹⁸⁵

В изпитването 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) 21 162 пациенти с преживян преди 1–3 години MI са рандомизирани да получават тикагрелор в дозировка 90 mg два пъти дневно, тикагрелор 60 mg два пъти дневно или плацебо.¹⁸⁶ При среден период на проследяване 33 месеца, проучването е демонстрирало намалена честота на CC смърт, MI или инсулт с тикагрелор [HR 0.85 (95% CI 0.75, 0.96), $P = 0.008$ и HR 0.84 (95% CI 0.74, 0.95), $P = 0.004$ за 90 mg и съответно 60 mg тикагрелор vs. плацебо] и повишена честота на големите хеморагични усложнения (2.60% с тикагрелор 90 mg, 2.30% с тикагрелор 60 mg и 1.06% с плацебо, $P < 0.001$).¹⁸⁶ Общата смъртност в отделните групи е била еднаква. Важно е да се отбележи, че повечето пациенти са започнали лечение с тикагрелор след прекъсване на DAPT и всичките са били с предшествващ MI (което означава вторична превенция при високорискови пациенти), а пациентите с анамнеза за исхемичен инсулт са изключени. В заключение, докато 1-годишна продължителност на DAPT при пациенти с NSTEMI-ACS се препоръчва на базата на индивидуалния исхемичен и хеморагичен рисков профил на пациента, продължителността на DAPT може при подбрани пациенти при нужда да бъде скъсена (т.е. 3–6 месеца) или удължена (т.е. до цели 30 месеца).

5.2.7. Гликопротеин IIb/IIIa инхибитори

Интравенозните GPIIb/IIIa инхибитори блокират тромбоцитната агрегация чрез инхибиране на свързването на фибриноген със структурно активираната форма на GPIIb/IIIa рецепторите по повърхността на два съседни тромбоцита.¹²⁸ Мета-анализ на шест RCTs включващи 29 570 пациенти с NSTEMI-ACS лекувани предимно медикаментозно е показал 9% RRR на смъртността или нефаталния MI с GPIIb/IIIa инхибитори (10.7% vs. 11.5%, $P = 0.02$) добавен към хепарин.¹⁹⁶ Най-голяма полза е наблюдавана при пациенти подложени на PCI на фона на тези средства [10.5% vs. 13.6%; OR 0.74 (95% CI 0.57, 0.96), $P = 0.02$]. Употребата на GPIIb/IIIa инхибитори е била свързана с нарастване на големите хеморагични усложнения без сигнификантно увеличение на интракраниалните хематоми. Много от тези проучвания предшества рутинната употреба на P2Y₁₂ инхибитори. Докато относителната ефикасност на прасугрел и тикагрелор в проведените изпитвания сред пациенти получаващи и пациенти не получаващи GPIIb/IIIa инхибитори е неизменна, ефикасността и безопасността след добавяне на GPIIb/IIIa инхибитор към тези P2Y₁₂ инхибитори не са проучени проспективно.^{153,197} При пациенти получаващи прасугрел или тикагрелор употребата на GPIIb/IIIa инхибитори трябва да се ограничи до ситуации на bailout или тромбозни усложнения по време на PCI. Дозировката при пациенти с нарушена бъбречна функция е дадена в Таблица 10. Допълнителна информация за GPIIb/IIIa инхибиторите може да бъде намерена в точки 5.2.7.1–5.2.7.3, докато свързаната с GPIIb/IIIa инхибитори тромбоцитопения е описана в точка 5.8.7.1 (всичките в уеб-приложенията).

5.2.7.1. *Предварително спрямо процедурно включване (вижте уеб-приложенията)*

5.2.7.2. *Комбиниране с P2Y₁₂ инхибитори (вижте уеб-приложенията)*

5.2.7.3. *Придружаваща антикоагулантна терапия (вижте уеб-приложенията)*

5.2.8. Ворапаксар (вижте уеб-приложенията)

5.2.9. Препоръки за тромбоцитна инхибция при остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки за тромбоцитна инхибция при остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Перорална антитромбоцитна терапия			
Аспирин се препоръчва при всички пациенти без противопоказания в начална перорална на-сищаща дозировка ^d 150–300 mg (при аспирин-наивни пациенти) и продължителна поддържаща дозировка 75–100 mg/ден, неза-висимо от лечебната стратегия.	I	A	129–132

P2Y ₁₂ инхибитор се препоръчва в допълнение към аспирин за 12 месеца, ако няма противопоказания като прекомерен хеморагичен риск.	I	A	137, 148, 153
• Тикагрелор (180 mg насищаща доза, 90 mg два пъти дневно) се препоръчва при липса на противопоказания при всички пациенти с умерен до висок риск от исхемични събития (напр. повишени сърдечни тропонини), независимо от началната лечебна стратегия и включително при тези лекувани преди това с клопидогрел (който трябва да бъде спрял при започване на тикагрелор).	I	B	153
• Прасугрел (60 mg насищаща доза, 10 mg дневна доза) се препоръчва при пациенти, при които следва PCI, ако нямам противопоказание. ^e	I	B	148, 164
• Клопидогрел (300–600 mg насищаща доза, 75 mg дневна доза) се препоръчва при пациенти, които не може да получават тикагрелор или прасугрел, или когато се нуждаят от перорална антикоагулация.	I	B	137
По-кратко, за 3–6 месеца, приложение на P2Y ₁₂ инхибитор след имплантация на DES може да се обсъди при пациенти с висок хеморагичен риск.	IIb	A	187–189, 192
Не се препоръчва приложение на прасугрел при пациенти с все още неуточнена коронарна анатомия.	III	B	164
Интравенозна антитромбоцитна терапия			
По време на PCI приложение на GPIIb/IIIa инхибитор трябва да се обсъди при bailout ситуации или тромбозни усложнения.	IIa	C	
Кангрелор може да се има предвид при P2Y ₁₂ инхибитор-наивни пациенти подложени на PCI.	IIb	A	158–161
Не се препоръчва приложение на GPIIb/IIIa инхибитори при пациенти с неуточнена коронарна анатомия.	III	A	198, 199
Дългосрочна P2Y₁₂ инхибиция			
Приложение на P2Y ₁₂ инхибитор в допълнение към аспирин за повече от 1 година може да се обсъди след внимателна оценка на исхемичния и хеморагичния риск на пациента.	IIb	A	184, 186
Общи препоръки			
Инхибитор на протонната помпа в комбинация с DAPT се препоръчва при пациенти с по-висок от средния риск от гастро-интестинални хеморагии (т.е. анамнеза за гастро-интестинален улкус/кръвоизлив, антикоагулантна терапия, хронична употреба на NSAID/кортикостероид или две или повече от следните характеристики: възраст ≥65 години, диспепсия, гастро-езофагеална рефлуксна болест, инфекция с <i>Helicobacter pylori</i> , хронична употреба на алкохол).	I	B	208, 209

При пациенти получаващи P2Y ₁₂ инхибитор, на които се налага извършването на неспешна голяма несърдечна операция, ^f трябва да се обсъди отлагане на хирургията за най-малко 5 дни след спиране на тикагрелор или клопидогрел и 7 дни – на прасугрел, ако е клинично оправдано и ако пациентът не е с висок риск от исхемични събития.	IIa	C	
В случай на несърдечна хирургична процедура, която не може да се отложи или хеморагично усложнение, спирането на P2Y ₁₂ инхибитор може да се обсъди, ако са изминали минимум 1 месец от PCI с BMS и съответно 3 месеца с ново поколение DES.	IIb	C	

BMS = непокрит метален стент; CABG = коронарен артериален байпас-графт; DAPT = двойна (перорална) антитромбоцитна терапия; DES = медикамент-излъчващ стент; GPIIb/IIIa = гликопротеин IIb/IIIa; NSAID = нестероидно противовъзпалително лекарство; NSTE-ACS = остри коронарни синдроми без ST-елевация; PCI = перкутанна коронарна интервенция.

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници подкрепящи нивото на доказателственост.

^dНе-ентеросолвентна лекарствена форма; 75–150 mg интравенозно при невъзможност за перорален прием.

^eПротивопоказания за тикагрелор: прекаран интракраниален кръвоизлив или продължаващи хеморагии. Противопоказания за прасугрел: прекаран интракраниален кръвоизлив, предшествващ исхемичен инсулт или транзиторна исхемична атака или продължаващи хеморагии; прасугрел по принцип не се препоръчва при пациенти ≥75 години или с телесно тегло <60 kg.

^fПрепоръките при сърдечна хирургия са дадени в точка 5.6.6.2.

Таблица 10: Дозировка на гликопротеин IIb/IIIa инхибиторите при пациенти с нормална и нарушена бъбречна функция

Лекарство	Препоръки			
	Нормална бъбречна функция или СКД стадий 1–2 (eGFR ≥60 mL/min/1.73m ²)	СКД стадий 3 (eGFR 30–59 mL/min/1.73m ²)	СКД стадий 4 (eGFR 15–29 mL/min/1.73m ²)	СКД стадий 5 (eGFR <15 mL/min/1.73m ²)
Епифибатид	Болус 180 µg/kg i.v., инфузия 2 µg/kg/min	Не се прави корекция на болуса, намаляване на скоростта на инфузията до 1 µg/kg/min при eGFR <50 mL/min/1.73m ²	Не се препоръчва	Не се препоръчва
Тирофибан	Болус 25 µg/kg или 10 µg/kg i.v., инфузия 0.15 µg/kg/min	Без корекция на дозата	Не се прави корекция на болуса, намаляване на скоростта на инфузията до 0.05 µg/kg/min	Не се препоръчва
Абциксимаб	Болус 0.25 mg/kg i.v., инфузия 0.125 µg/kg/min (max. 10 µg/min)	Няма специфични препоръки за употреба на абциксимаб или за съобразяване на дозата в случай на бъбречна недостатъчност. Необходима е внимателна оценка на хеморагичния риск		

СКД = хронична бъбречна болест; eGFR = изчислена гломерулна филтрация; i.v. = интравенозно(а); kg = телесно тегло в килограми.

Препоръките за употреба на лекарствата посочени в тази таблица могат да варират в зависимост от точните одобрени указания за всяко лекарство в държавата, където то се използва.

5.3. Антикоагулация

5.3.1. Антикоагулация по време на острата фаза

Антикоагулантите се използват за инхибиране на образуването и/или активността на тромбин, като по този начин намаляват тромбозните усложнения. Има доказателства, че антикоагулацията намалява ефективно исхемичните усложнения при NSTEMI-ACS и че комбинацията им с тромболитни инхибитори има по-голям ефект от самостоятелната употреба на двата вида средства.²¹⁰ С тази индикация са одобрени или в процес на изследване няколко антикоагулантни средства действащи на различни етапи на коагулационната каскада (Фигура 4). Дозировките на антикоагулантите при пациенти с нарушена бъбречна функция са дадени в Таблица 11.

5.3.1.1 Нефракциониран хепарин (UFH)

Фармакокинетичният профил на UFH показва широки индивидуални разлики и тесен терапевтичен прозорец. Препоръчва се i.v. приложение съобразено с телесното тегло с начален болус от 60–70 IU/kg до максимум 5000 IU, последван от инфузия на 12–15 IU/kg/h до максимално 1000 IU/h. В сърдечната катетеризационна лаборатория нивото на антикоагулация обикновено се мониторира чрез изследване на активираното време на съсирване (activated clotting time, ACT), а в други звена – чрез активираното парциално тромбoplastиново време (activated partial thromboplastin time, aPTT; терапевтичният прозорец е 50–75 s, които съответстват на 1.5–2.5 пъти горната граница на нормата). UFH остава широко използван антикоагулант при NSTEMI-ACS, поради краткото време до коронарната ангиография и по-късия болничен престой, въпреки неизменните данни за по-голям

хеморагичен риск в сравнение с други стратегии.²¹¹ При PCI UFH се прилага като i.v. болус под контрола на ACT (в диапазона 250–350 s, или 200–250 s едновременно с GPIIb/IIIa инхибитор) или въз основа на телесното тегло на пациента (обикновено 70–100 IU/kg или 50–70 IU/kg в комбинация с GPIIb/IIIa инхибитор).^{212,213} UFH трябва да бъде спряна след PCI, освен при установена индикация свързана с процедурата или със състоянието на пациента. Относно хепарин-индуцираната тромбоцитопения (HIT) – вижте точка 5.8.7.2.

5.3.1.2. Нискомолекулен хепарин (LMWH)

LMWH има по-предсказуемо отношение доза-ефект от UFH и по-рядко предизвиква HIT. Най-широко използваният представител при NSTEMI-ACS е еноксапарин, 1 mg/kg приложен подкожно два пъти дневно, но дозата трябва да се намали на 1 mg/kg веднъж дневно при eGFR < 30 mL/min/1.73m². LMWH не трябва да се прилагат при пациенти с eGFR < 15 mL/min/1.73m². Не е необходимо мониториране на анти-Ха активността, освен при пациенти с eGFR 15–30 mL/min/1.73m² или при телесно тегло >100 kg. При пациенти с NSTEMI-ACS, лекувани предварително с еноксапарин, по време на PCI не се препоръчва допълнителен еноксапарин, ако последната подкожна (s.c.) инжекция еноксапарин е била приложена <8 ч. преди PCI, но ако последната s.c. инжекция еноксапарин е била приложена ≥8 ч. преди PCI, препоръчаната доза е 0.3 mg/kg i.v. болус.^{214,215} Преминаването от един към друг антикоагулант по време на PCI е много нежелателно.²¹⁶ Мета-анализът на всички изпитвания тествали еноксапарин срещу UFH при пациенти с ACS е показал гранично сигнификантна редукция на комбинирания краен показател смърт или миокарден инфаркт до 30-ия ден в полза на еноксапарин [10.0% vs. 11.0%; OR 0.90 (95% CI 0.81, 0.996), P = 0.043] но не и статистически значима разлика в големите хеморагии [6.3% с еноксапарин vs. 5.4% с UFH; OR 1.13 (95% CI 0.84, 1.54)] към 7-ия ден.²¹⁷ Мета-анализът включващ 23 изпитвания и 30 966 пациенти е документирал благоприятния профил на безопасност и ефикасност на еноксапарин спрямо UFH по време на PCI със сигнификантна редукция на смъртността [RR 0.66 (95% CI 0.57, 0.76), P < 0.001], съчетания показател смърт или миокарден инфаркт [RR 0.68 (95% CI 0.57, 0.81), P < 0.001], усложненията на MI [RR 0.75 (95% CI 0.6, 0.85), P < 0.001] и големите хеморагии [RR 0.80 (95% CI 0.68, 0.95), P = 0.009].²¹¹

5.3.1.3. Фондапаринукс

Парентералният селективен инхибитор на фактор Ха фондапаринукс е синтетичен пентазахарид, който се свързва обратимо и нековалентно с антиромбин при висок афинитет, като по този начин възпрепятства образуването на тромбин (Фигура 4). Веществото има 100% бионаличност след s.c. инжекция с елиминационен полуживот 17 часа, което позволява приложение веднъж дневно. Не е необходимо мониториране на анти-Ха активността и корекция на дозата а веществото не предизвиква HIT. При пациенти с NSTEMI-ACS препоръчаната доза е 2.5 mg/ден. Поради бъбречната си елиминация фондапаринукс е противопоказан, ако eGFR е <20 mL/min/1.73m². В проучването OASIS-5 (Organization to Assess Strategies in Acute Ischaemic Syndromes-5), което включва 20 078 пациенти с NSTEMI-ACS, фондапаринукс 2.5 mg s.c. веднъж дневно не показва малостойност спрямо еноксапарин по отношение на исхемичните събития [смърт, MI или рефрактерна исхемия към 9-ия ден; HR 1.01 (95% CI 0.90, 1.13), P = 0.007], но големите вътреболнични хеморагии са намалели наполовина [HR 0.52 (95% CI 0.44, 0.61), P < 0.001], а смърт-

Таблица 11: Дозировка на антикоагулантите при пациенти с нормална и нарушена бъбречна функция

Лекарство	Препоръки		
	Нормална бъбречна функция или CKD стадий 1–3 (eGFR ≥30 mL/min/1.73m ²)	CKD стадий 4 (eGFR 15–29 mL/min/1.73m ²)	CKD стадий 5 (eGFR <15 mL/min/1.73m ²)
Нефракциониран хепарин	<ul style="list-style-type: none"> • Преди коронарна ангиография: 60–70 IU/kg i.v. (max 5000 IU) и инфузия (12–15 IU/kg/h) (max 1000 IU/h), прицелно aPTT 1.5–2.5x контролата • По време на PCI: 70–100 IU/kg i.v. (50–70 IU/kg при едновременна употреба на GPIIb/IIIa инхибитор) 	Без корекция на дозата	Без корекция на дозата
Еноксапарин	1 mg/kg s.c. twice a day	1 mg/kg s.c. веднъж дневно	Не се препоръчва
Фондапаринукс	2.5 mg s.c. once a day	Не се препоръчва при eGFR <20 mL/min/1.73m ²	Не се препоръчва
Бивалирудин	Bolus 0.75 mg/kg i.v., infusion 1.75 mg/kg/h	Не се прави корекция на болуса, намаляване на скоростта на инфузията до 1 mg/kg/h	На диализа, не се прави корекция на болуса, намаляване на скоростта на инфузията до 0.25 mg/kg/h

CKD = хронична бъбречна болест; eGFR = изчислена гломерулна филтрация; i.v. = интравенозно(а); kg = телесно тегло в килограми.

Препоръките за употреба на лекарствата посочени в тази таблица могат да варират в зависимост от точните одобрени указания за всяко лекарство в държавата, където то се използва.

ността е намален сигнификантно към 30-ия ден [2.9% vs. 3.5%; HR 0.83 (95% CI 0.71, 0.97), $P < 0.02$] и след 6 месеца [5.8% vs. 6.5%; HR 0.89 (95% CI 0.80, 1.00), $P < 0.05$].²¹⁸ В подгрупата пациенти подложени на PCI ($n = 6239$) към 9-ия ден е била наблюдавана сигнификантно по-ниска честота на хеморагичните усложнения (включително усложнения от пункционното място) в групата с фондапаринукс спрямо еноксапарин [2.3% vs. 5.1%; HR 0.45 (95% CI 0.34, 0.59), $P < 0.001$].²⁰³ Честотата на големите хеморагии не е била зависима от времето между инжектирането на последната доза фондапаринукс и интервенцията (1.6% vs. 1.3% при съответно < 6 ч. vs. > 6 ч.). Катетърен тромб е бил наблюдаван по-често с фондапаринукс (0.9%), отколкото с еноксапарин (0.4%), но това усложнение е било предотвратено чрез инжектиране на емпирично определен болус UFH по време на PCI. Последвалите проучвания показаха, че при пациенти лекувани предварително с фондапаринукс по време на PCI трябва да се направи стандартен болус UFH.²¹⁹ Анализ проучващ влизането в употреба на фондапаринукс в сравнение с LMWH сред 40 616 пациенти с NSTEMI в широкомащабен скандинавски регистър (Scandinavian registry) описва редуция на вътреболничната смъртност [OR 0.75 (95% CI 0.63, 0.89)] и хеморагичните усложнения [OR 0.54 (95% CI 0.42, 0.70)] във връзка с употребата на фондапаринукс, но предимството се заличава след 30 и съответно 6 месеца.²²⁰ В крайна сметка, фондапаринукс се счита за парентералният антикоагулант с най-благоприятен профил ефикасност-безопасност и се препоръчва независимо от стратегията на поведение, освен когато при пациента се назначава незабавна коронарна ангиография.

5.3.1.4. Бивалирудин

Бивалирудин се свързва пряко с тромбин и по този начин инхибира тромбин-индуцираното превръщане на фибриноген във фибрин. Той инактивира едновременно свързания с фибрин тромбин и тромбина на течната фаза (Фигура 4). Тъй като това лекарство не се свързва с плазмените протеини, неговият антикоагулантен ефект е по-предсказуем, отколкото този на UFH. Бивалирудин се елиминира от бъбреците и има полуживот 25 min след спиране на инфузията. Антикоагулантната активност на бивалирудин е в добра корелация със стойностите на aPTT и АСТ. В изпитването ACUIITY включващо 13 819 умерено- до високорискови пациенти с NSTEMI-ACS планирани за инвазивна стратегия е тестван бивалирудин в доза 0.1 mg/kg i.v. болус, последван от инфузия на 0.25 mg/kg/ч.²⁰⁵ Подлежащите на PCI пациенти са получили предпроцедурно допълнителен i.v. болус 0.5 mg/kg бивалирудин, а инфузията е увеличавана на 1.75 mg/kg/ч. преди PCI и спирана в края на процедурата. Пациентите са били рандомизирани да получат едно от три вида лечение: UFH или LMWH плюс GPIIb/IIIa инхибитор, бивалирудин плюс GPIIb/IIIa инхибитор и бивалирудин с bailout-употреба на GPIIb/IIIa инхибитор. Проучването не е установило сигнификантна разлика между UFH/LMWH плюс GPIIb/IIIa инхибитор и бивалирудин плюс GPIIb/IIIa инхибитор по отношение на комбинирания краен показател за исхемия към 30-ия ден [смърт, MI или непланирана реваскуларизация по повод исхемия, съответно 7.3% vs. 7.7%; RR 1.07 (95% CI 0.92, 1.23), $P = 0.39$] или по отношение на големите хеморагии [5.7% vs. 5.3%; RR 0.93 (95% CI 0.78, 1.10), $P = 0.38$]. Стратегията бивалирудин с bailout-употреба на GPIIb/IIIa инхибитор е била не по-малостойна от лечението UFH/LMWH в комбинация с GPIIb/IIIa инхибитор по отношение на комбинирания краен показател за исхемия [7.8% vs. 7.3%; RR 1.08 (95% CI 0.93,

1.24), $P = 0.32$], но при сигнификантно по-ниска честота на големите хеморагии [3.0% vs. 5.7%; RR 0.53 (95% CI 0.43, 0.65), $P < 0.001$]. От пациентите, които не са получили предварително лечение с клопидогрел преди PCI, сигнификантно повече исхемични усложнения са настъпили в групата лекувани с бивалирудин спрямо получилите UFH/LMWH плюс GPIIb/IIIa инхибитор [9.1% vs. 7.1%; RR 1.29 (95% CI 1.03, 1.63)].^{221,222} Подобни резултати са наблюдавани в изпитване с подобен дизайн, ISAR-REACT (Intracoronary Stenting and Anti-thrombotic Regimen–Rapid Early Action for Coronary Treatment 4).²²³ Проучването ISAR-REACT 3, единственото пряко сравнение между бивалирудин и самостоятелно лечение с UFH (140 IU/kg) публикувано до този момент, е проведено при 4570 пациенти със стабилна CAD и пациенти с биомаркер-негативни NSTEMI-ACS подложени на PCI; проучването установява сравнима честота на смърт, MI и спешна реваскуларизация към 30-ия ден [5.9% в рамото с бивалирудин vs. 5.0% в рамото с UFH; OR 1.16 (95% CI 0.91, 1.49), $P = 0.23$], но редуция на хеморагичните усложнения [3.1% vs. 4.6%; OR 0.66 (95% CI 0.49, 0.90), $P = 0.008$].²²⁴

5.3.2. Антикоагулация след острата фаза

Две фаза III изпитвания сравняват не-витаминов K антагонистични (VKA) перорални антикоагуланти (NOACs) (за механизма на действие вижте Фигура 4) с плацебо при пациенти с пресни ACS лекувани с аспирин и клопидогрел, които са били без предсърдно мъждане или други показания за перорална антикоагулация (OAC). Проучването APPRAISE-2 (Apixaban for Prevention of Acute Ischaemic Events) оценява ефекта на фактор Ха инхибитора апиксабан 5 mg два пъти дневно спрямо плацебо в допълнение към стандартната антитромбоцитна терапия след ACS; то е прекратено рано (средно 8 месеца), поради рязко повишения риск от тежки хеморагии, включително интракраниален кръвоизлив, без забележима полза по отношение на исхемичните събития.²²⁵ Проучването ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin with or without Thienopyridine Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome–Thrombolysis in Myocardial Infarction) доведе до одобрение за употреба на ривароксабан (2.5 mg два пъти дневно) от страна на European Medicines Agency (EMA) при пациенти с NSTEMI и STEMI след острата фаза.²²⁶ Изпитването сравнява ривароксабан 2.5 mg или 5 mg два пъти дневно (за разлика от дозата 20 mg веднъж дневно при предсърдно мъждане) с плацебо при 15 526 пациенти след ACS; 50% са били с NSTEMI-ACS и 93% са получили клопидогрел в допълнение към аспирин при рандомизацията. Пациенти с предшествващ исхемичен инсулт/TIA са изключени. След среден период на наблюдение 13 месеца първичният краен показател за ефикасност СС смърт, MI или инсулт е бил 10.7% с плацебо, 9.1% с ривароксабан 2.5 mg [HR 0.84 (95% CI 0.72, 0.97), $P = 0.02$] и 8.8% с ривароксабан 5 mg [HR 0.85 (95% CI 0.73, 0.98), $P = 0.03$], без зависимост от вида на ACS. Честотата на сигурна, вероятна или възможна стент-тромбоза е била съответно 2.2% и 2.3% с 2.5 и 5 mg ривароксабан vs. 2.9% с плацебо (съответно $P = 0.02$ и $P = 0.04$). CV смъртност е била сигнификантно по-ниска с 2.5 mg ривароксабан спрямо плацебо [2.7% vs. 4.1%; HR 0.66 (95% CI 0.51, 0.86), $P = 0.002$], но не и с ривароксабан 5 mg (4.0%). Големи несвързани с CABG хеморагии са настъпили при 1.8% и 2.4% със съответно 2.5 и 5 mg ривароксабан спрямо 0.6% с плацебо [HR 3.46 за ривароксабан 2.5 mg (95% CI 2.08, 5.77), $P < 0.001$; HR 4.47 за ривароксабан 5 mg (95% CI 2.71, 7.36), $P < 0.001$]. Честотата на

интракраниалните хеморагии е била 0.4% с 2.5 mg и 0.7% с 5 mg ривароксабан спрямо 0.2% с плацебо [HR 2.83 (95% CI 1.02, 7.86), $P = 0.04$ за 2.5 mg; HR 3.74 (95% CI 1.39, 10.07), $P = 0.005$ за 5 mg].²²⁶ Употребата на ривароксабан 2.5 mg два пъти дневно, която не се препоръчва при пациенти лекувани с тикагрелор или прасугрел, може да се има предвид в комбинация с аспирин и клопидогрел, ако тикагрелор и прасугрел не са налични при пациенти с NSTEMI, които имат висок исхемичен и нисък хеморагичен риск. Тя е противопоказана при пациенти с прекаран исхемичен инсулт/ТИА, а при пациенти >75 години или <60 kg телесно тегло е нужно повишено внимание.

5.3.3. Препоръки за антикоагулация при остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки за антикоагулация при остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
След поставяне на диагнозата се препоръчва парентерална антикоагулантна терапия съобразена с исхемичния, както и с хеморагичния риск.	I	B	227
Фондапаринукс (2.5 mg s.c. дневно) се препоръчва като притежаващ най-благоприятен профил ефикасност-безопасност, независимо от стратегията на поведение.	I	B	218, 228, 229
Бивалирудин (0.75 mg/kg i.v. болус, последван от 1.75 mg/kg/h с продължителност до 4 h след процедурата) се препоръчва като алтернатива на UFH плюс GPIIb/IIIa инхибитор по време на PCI.	I	A	205, 222, 223
UFH 70–100 IU/kg i.v. (50–70 IU/kg при едновременна терапия с GPIIb/IIIa инхибитор) се препоръчва по време на PCI при пациенти, които не са получили никакъв антикоагулант.	I	B	219, 229
При пациенти на фондапаринукс (2.5 mg s.c. дневно) по време на PCI се препоръчва еднократен i.v. болус UFH (70–85 IU/kg, или 50–60 IU/kg в случай на едновременна употреба на GPIIb/IIIa инхибитор).	I	B	219
Еноксапарин (1 mg/kg s.c. два пъти дневно) или UFH се препоръчва, когато няма наличност на фондапаринукс..	I	B	218, 230
Еноксапарин трябва да се разглежда като антикоагулант за PCI при пациенти предварително лекувани s.c. с еноксапарин.	IIa	B	211
По време на PCI, след начално приложение UFH, може да се обсъдят допълнителни, определени въз основа на АСТ, i.v. болуси UFH.	IIb	B	231

След PCI, при липса на други показания, трябва да се обсъди спиране на антикоагулацията.	IIa	C	
Не се препоръчва преминаване от UFH към LMWH и обратно.	III	B	216
При пациенти с NSTEMI без предшестваш инсулт/ТИА и с висок исхемичен риск при нисък хеморагичен риск получаващи аспирин и клопидогрел, след спиране на парентералната антикоагулация може да се обсъди ниска доза ривароксабан (2.5 mg два пъти дневно за приблизително 1 година).	IIb	B	226

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

АСТ = активирано време на съсирване; GPIIb/IIIa = гликопротеин IIb/IIIa; i.v. = интравенозно; LMWH = нискомолекулярен хепарин; NSTEMI = миокарден инфаркт без ST-елевация; PCI = перкутанна коронарна интервенция; s.c. = подкожно; TIA = транзиторна исхемична атака; UFH = нефракциониран хепарин.

5.4. Приложение на перорални антитромбоцитни средства при пациенти нуждаещи се от дългосрочно лечение с перорални антикоагуланти

5.4.1. Пациенти с извършена перкутанна коронарна интервенция

Приблизително 6–8% от пациентите подложени на PCI имат показания за дългосрочна ОАС с VKA или NOACs, поради различни състояния, като предсърдно мъждене, механични сърдечни клапи или венозен тромбоемболизъм. В перипроцедурната фаза трябва да се обсъди извършване на коронарна ангиография на фона на ОАС, защото прекъсването на ОАС и преходна терапия с парентерални антикоагуланти може да доведе до едновременно повишаване на тромбоемболичните епизоди и на хеморагиите.^{232–234} Безопасността на PCI на фона на NOACs без допълнителна парентерална антикоагулация е неизвестна, а ако международното нормализирано отношение (international normalized ratio, INR) е >2.5 при лекувани с VKA пациенти, не е необходима никаква допълнителна антикоагулация.^{235–237} Стратегиите за свеждане до минимум на свързаните с PCI усложнения при пациенти на перорални антикоагуланти са дадени в Таблица 12.

Що се отнася до дългосрочното антитромбозно лечение след PCI, кохортно проучване включващо 82 854 пациенти с предсърдно мъждене показва, че дългосрочното подлагане на пациентите на тройна терапия, дефинирана като комбинация от аспирин, клопидогрел и ОАС, е било свързано с повишен риск от 1-годишни големи хеморагии [14.3% vs. 6.9%; HR 2.08 (95% CI 1.64, 2.65)] и фатални хеморагии [0.9% vs. 0.3%; HR 4.8 (95% CI 1.62, 14.02)] в сравнение с DAPT.²³⁸ Доказателствата за определяне на поведението при пациенти с NSTE-ACS подложени на PCI, които се нуждаят и от ОАС, са оскъдни.^{234,239} Показанията за ОАС трябва да бъдат преценени отново, а лечението да бъде продължено само ако има абсолютни показания {напр. пароксизмално, персистиращо или перманентно предсърдно мъждене с

Таблица 12: Предлагани стратегии за намаляване на хеморагичния риск свързан с PCI

<ul style="list-style-type: none"> Дозировката на антикоагулантите се съобразява с телесното тегло и бъбречната функция, особено при жени и пациенти на напреднала възраст.
<ul style="list-style-type: none"> Предпочита се радиалният достъп
<ul style="list-style-type: none"> Инхибитори на протонната помпа при пациенти на DAPT с висок от средния риск от гастроинтестинални хеморагии (т.е. анамнеза за гастро-интестинален улкус/хеморагия, антикоагулантна терапия, хронична употреба на NSAIDs/кортикостероиди, наличие на две или повече от следните характеристики: възраст ≥ 65 години, диспепсия, гастро-езофагеална рефлуksна болест, инфекция с <i>Helicobacter pylori</i> и хроничен прием на алкохол).
<ul style="list-style-type: none"> При пациенти на OAC <ul style="list-style-type: none"> PCI се извършва без прекъсване на VKAs или NOACs. При пациенти на VKAs, да не се прилага UFH при INR >2.5. При пациенти на NOACs, независимо от момента на последно приложение на NOACs, да се добави парентерална антикоагулация в ниска доза (напр. еноксапарин е 0.5 mg/kg i.v. или UFH 60 IU/kg). Аспирин е показан, но да се избягва предварително лечение с P2Y12 инхибитори. GPIIb/IIIa инхибитори да се използват само за овладяване (bailout) на перипроцедурни усложнения.

DAPT = двойна (перорална) антитромбоцитна терапия; GPIIb/IIIa = гликопротеин IIb/IIIa; INR = международно нормализирано отношение; NOACs = не-витамин К антагонистични перорални антикоагулантни; NSAIDs = нестероидни противовъзпалителни средства; OACs = (пер)орални антикоагуланти; PCI = перкутанна коронарна интервенция; UFH = нефракциониран хепарин; VKAs = витамин К антагонисти.

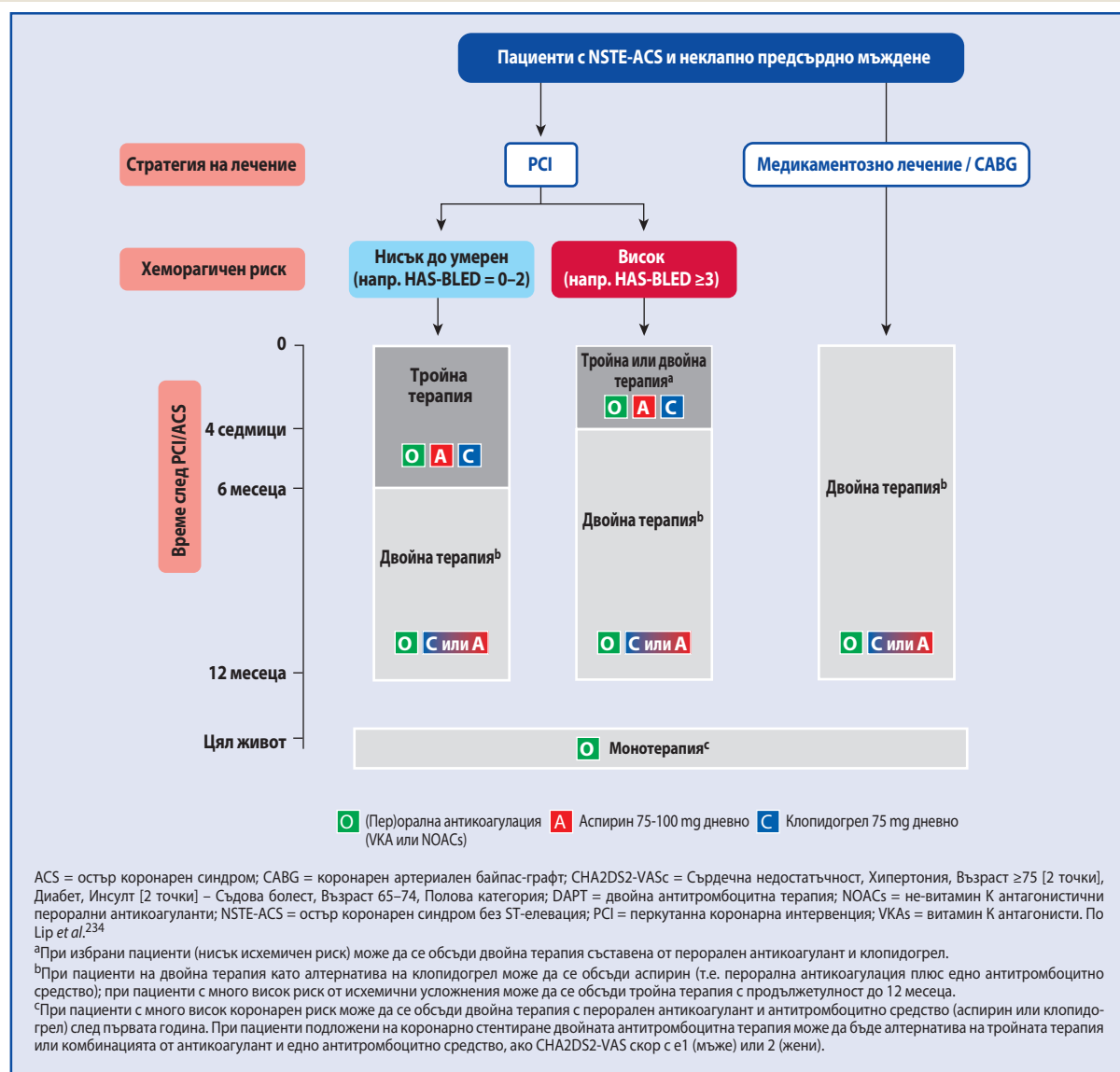
CHA₂DS₂-VASc скор [Сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 (2 точки), Диабет, Инсулт (2 точки)–Съдова болест, Възраст 65–74, Полова категория] ≥ 2 ; механична сърдечна клапа; пресна или рецидивираща дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм}. Продължителността на тройната терапия трябва да бъде възможно най-кратка в зависимост от клиничната ситуация, както и от тромбоемболичния риск (CHA₂DS₂-VASc скор) и хеморагичния риск {напр. на базата на HAS-BLED скор [хипертония, нарушена бъбречна и чернодробна функция (по 1 точка), инсулт, хеморагична анамнеза или предиспозиция, лабилно INR, напреднала възраст (>65 години), лекарства и алкохол (по 1 точка)]} (Фигура 5).²³⁴ Поради липса на данни за безопасност и ефикасност, употребата на прасургел или тикагрелор като част от тройната терапия трябва да се избягва. Препоръчва се стомашна протекция с инхибитор на протонната помпа. Ефектът от приема на OAC трябва да се следи внимателно за прицелни стойности на INR 2.0–2.5 при пациенти лекувани с VKA (с изключение на лица с механична клапна протеза на митрално място); при пациенти лекувани с NOACs трябва да се приложи най-ниската тестувана доза за превенция на инсулта (т.е. дабигатран 110 mg два пъти дневно, ривароксабан 15 mg веднъж дневно, апиксабан 2.5 mg два пъти дневно).

Изборът на вида на стента (по-ново поколение DES vs. BMS) при пациенти нуждаещи се от дългосрочна антикоагулация е противоречив в условията на NSTE-ACS. Поради липса на окончателни данни, решението при конкретния пациент трябва да взема предвид и изчислената вероятност за последваща реваскуларизация на таргетния съд (target vessel revascularization, TVR) по повод рестеноза. Въпреки че при пациенти със стабилна CAD се препоръч-

ва DAPT с продължителност най-малко 1 месец след BMS и 6 месеца след DES, рискът от стент-тромбоза (и други исхемични усложнения) в периода след изминаване на 1 месец и в дългосрочен план изглежда еднакъв при двата вида стентове.^{240–242} Данните от изпитването DAPT показват еднакви резултати от продължителна DAPT, независимо от вида на стента (BMS vs. DES).²⁴³ Допълнително, анализите на риска от нежелани реакции при спиране на DAPT и при пациенти подложени на несърдечна хирургия не показват разлика между BMS и DES.^{177,244} До получаване на данни от RCTs новите поколения DESs се предпочитат пред BMSs при пациенти нуждаещи се от OAC с нисък хеморагичен риск (HAS-BLED ≤ 2). При нуждаещи се от OAC пациенти с висок хеморагичен риск (HAS-BLED ≥ 3) подложени на PCI изборът между BMS и ново поколение DES трябва да бъде индивидуален.

В изпитването ZEUS (Zotarolimus-eluting Endeavor Sprint Stent in Uncertain DES Candidates) 1606 пациенти с висок хеморагичен риск (52%), висок тромбозен риск (17%) или нисък риск от рестеноза (31%) са били рандомизирани да бъдат подложени на интервенция с имплантация на зотаролимус-излъчващ стент (n = 802; Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA, USA) или BMS (n = 804).²⁴⁵ Като цяло, 4.6% от популацията не е провела DAPT, 43.6% и 62.5% са я спрели след 1 и съответно 2 месеца, а 24.7% са останали на DAPT повече от 6 месеца. След 1 година големите нежелани сърдечно-съдови събития (major adverse cardiovascular events, MACEs) са били по-редки при тези с имплантиран зотаролимус-излъчващ стент спрямо BMS [17.5% vs. 22.1%; HR 0.76 (95% CI 0.61, 0.95), P = 0.011] поради по-малка честота на TVR [5.9% vs. 10.7%; HR 0.53 (95% CI 0.37, 0.75), P = 0.001], MI [2.9% vs. 8.1%; HR 0.35 (95% CI 0.22, 0.56), P = 0.001] и сигурна/вероятна стент-тромбоза [2.0% vs. 4.1%; HR 0.48 (95% CI 0.27, 0.88), P = 0.019]. Зотаролимус-излъчващият стент е показал предимство пред BMS във всички предварително дефинирани групи и особено при пациенти с висок хеморагичен риск. Не е била отчетена сигнификантна разлика между терапевтичните групи по отношение на внито един вид хеморагия. Ограниченият обхват на изпитването не позволява да бъдат установени със сигурност потенциални разлики в големите хеморагии. Допълнително ограничение внася фактът, че зотаролимус-излъчващият стент вече не се предлага на пазара в Европа. Това проучване показва, че при пациенти, за които дългосрочната DAPT може да се окаже трудно поносима, например нуждаещите се от хронична лечение с OAC, новото поколение DESs са вероятно за предпочитане.

Оценка върху спиране на аспирин и продължаване на клопидогрел при пациенти с OAC е направена в изпитването WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy and coronary Stenting), в което 573 пациенти са били рандомизирани да получават двойна терапия състояща се от OAC и клопидогрел (75 mg/ден) или тройна терапия: OAC, клопидогрел и аспирин 80 mg/ден.²⁴⁶ Лечението е продължило 1 месец след поставянето на BMS (35% от пациентите) и 1 година след поставянето на DES (65% от пациентите); проследяването е за 1 година.²⁴⁶ PCI е извършена на фона на VKA при половината от пациентите, а една трета от тях са били с NSTE-ACS. Първичният краен показател включващ всички видове TIMI-хеморагии е бил сигнификантно по-нисък в рамото с двойна терапия [19.5% vs. 44.9%; HR 0.36 (95% CI 0.26, 0.50), P < 0.001], но по отношение на големите хеморагии не е наблюдавана разлика. Честотата на MI, инсулт, TVR или стент-тромбоза не



Фигура 5: Антитромботични стратегии при пациенти с остри коронарни синдроми без ST-елевация (NSTEMI-ACS) и неклапно предсърдно мъждене.

е показала сигнификантна разлика, но общата смъртност е била по-ниска след 1 година в групата с двойна терапия (2.5% vs. 6.4%, $P = 0.027$). При мнозинството от пациентите е използван феморален достъп (74%). Макар че изпитването е прекалено малко за надеждна оценка на исхемичния клиничен изход и потенциална разлика по отношение на големите хеморагии, двойната терапия, съставена от клопидогрел и ОАС, може да се счита за алтернатива на тройната терапия при пациенти с висок хеморагичен риск. В изпитването ISAR-TRIPLE (Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation) 614 patients (една трета с ACS) подложени на стентиране и нуждаещи се от ОАС са били ранодимизирани да получават 6-седмична или 6-месечна терапия с клопидогрел на фона на аспирин и VKA. Първичният краен показател смърт, MI, стент-тромбоза, исхемичен инсулт или голяма TIMI-хеморагия след 9 месеца не е показал разлика между 6-седмичната и 6-месечната тройна терапия [9.8% vs. 8.8%;

HR 1.14 (95% CI 0.68, 1.91), $P = 0.63$]; същото се отнася за комбинирания критерий смъртност, MI, стент-тромбоза и исхемичен инсулт [4.0% vs. 4.3%; HR 0.93 (95% CI 0.43, 2.05), $P = 0.87$]. Нещо повече, не е наблюдавана разлика в големите TIMI-хеморагии [5.3% vs. 4.0%; HR 1.35 (95% CI 0.64, 2.84), $P = 0.44$].²⁴⁷ И накрая, няма никакви данни указващи момента на спиране на което и да е от антитромбоцитните средства при стентирани пациенти нуждаещи се от хронично лечение с ОАС. По специално, не е известно дали има разлика в зависимост от вида ОАС (NOACs спрямо VKA) или стентовата платформа. В обединен консенсусен документ в тази популация се поощрява прекратяването на всякакво антитромбоцитните средства след 1 година, независимо от вида на стента, но при пациенти с много висок риск от коронарни усложнения може да се обсъди двойна терапия състояща се от перорален антикоагулант и едно антитромбоцитно средство (аспирин или клопидогрел) (Фигура 5).²³⁴

5.4.2. Пациенти лекувани медикаментозно или нуждаещи се от коронарна артериална байпас хирургия

Що се отнася до медикаментозно лекувани пациенти с NSTEMI-ACS, в анализ на общонационалния Датски регистър е отчетено нарастване на 90-дневния хеморагичен риск на фона на тройна терапия в сравнение с ОАС плюс едно анти-тромбоцитно средство [HR 1.47 (95% CI 1.04, 2.08)] с несигнификантно покачване до 360 дни [HR 1.36 (95% CI 0.95, 1.95)], без разлика в исхемичните усложнения [HR 1.15 (95% CI 0.95, 1.40)].²⁴⁸ Същият регистър показва, че терапията с варфарин плюс клопидогрел е довела до несигнификантна редуция на големите хеморагии [HR 0.78 (95% CI 0.55, 1.12)] в сравнение с тройната терапия при несигнификантно намаление на MI или коронарната смърт [HR 0.69 (95% CI 0.55, 1.12)].²⁴⁹

Коронарната хирургия при напълно антикоагулирани пациенти е свързана с повишен хеморагичен риск, поради което при неспешни случаи се препоръчва спиране на VKA преди CABG. При спешна хирургия е необходима комбинация от протромбинов комплекс концентрат от четири неактивирани фактора (25 IU/kg) и перорален витамин K за постигане на бързо и трайно възстановяване на хемостазата към момента на операцията.¹⁸⁰ Тъй като опитът със спешна голяма хирургия при пациенти лекувани с NOACs е ограничен, при тях се препоръчва употреба на протромбинов комплекс концентрат от активирани фактори за възстановяване на хемостазата.²⁵⁰ В условията на планиран CABG се препоръчва предварително спиране на NOACs за 48 ч. При пациенти с ACS и персистиращи показания за ОАС анти-тромбоцитното средство (най-често аспирин), а след това и антикоагулацията трябва да бъдат възобновени след CABG, веднага след като бъде постигнат контрол на хеморагиите, но тройната терапия трябва да се избягва. За анти-тромбозна терапия и CABG вижте точка 5.6.6.1 и 5.6.6.2.

5.4.3. Препоръки за комбиниране на анти-тромбоцитни средства и антикоагуланти при пациенти с остри коронарни синдроми без ST-елевация нуждаещи се от хронична преорална антикоагулация

Препоръки за комбиниране на анти-тромбоцитни средства и антикоагуланти при пациенти с остри коронарни синдроми без ST-елевация нуждаещи се от хронична преорална антикоагулация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
При пациенти със строги показания за ОАС (напр. предсърдно мъждене с CHA2DS2-VASc score ≥ 2 , пресен венозен тромбоемболизъм, LV тромбоза или механична клапна протеза) се препоръчва употреба на ОАС в съчетание с анти-тромбоцитна терапия.	I	C	

Ранна инвазивна коронарна ангиография (в рамките на 24 ч.) трябва да се обсъди при умерено до високорискови пациенти, ^d независимо от провежданата терапия с ОАС, за своевременно определяне на терапевтичната стратегия (медикаментозна vs. PCI vs. CABG) и за определяне на ортималния анти-тромбозен режим.	Ila	C	
Начална двойна анти-тромбоцитна терапия с аспирин плюс P2Y ₁₂ инхибитор в допълнение към ОАС преди коронарна ангиография не се препоръчва.	III	C	
Пациенти подложени на коронарно стентирание			
Антикоагулация			
По време на PCI се препоръчва допълнителна парентерална антикоагулация, независимо от момента на прием на последната доза от който и да е NOAC и ако INR е <2.5 при пациенти приемащи VKA.	I	C	
В перипроцедурната фаза трябва да се има предвид непрекъснатата антикоагулация с VKA или NOACs.	Ila	C	
Анти-тромбоцитно лечение			
След коронарно стентирание DAPT, включително новите P2Y ₁₂ инхибитори, трябва да се има предвид като алтернатива на тройната терапия при пациенти с NSTEMI-ACS в предсърдно мъждене с CHA2DS2-VASc скор 1 (при мъже) или 2 (при жени).	Ila	C	
При нисък хеморагичен риск (HAS-BLED ≤ 2) трябва да се има предвид тройна терапия с ОАС, аспирин (75–100 mg/ден) и клопидогрел 75 mg/ден за 6 месеца, следвана от ОАС и аспирин 75–100 mg/ден или клопидогрел (75 mg/ден) до общо 12 месеца.	Ila	C	
При висок хеморагичен риск (HAS-BLED ≥ 3) трябва да се има предвид тройна терапия с ОАС, аспирин (75–100 mg/ден) и клопидогрел 75 mg/ден за 1 месец, следвана от ОАС и аспирин 75–100 mg/ден или клопидогрел (75 mg/ден) до общо 12 месеца, независимо от вида на стента (BMS или ново поколение DES).	Ila	C	
Двойна терапия с ОАС и клопидогрел 75 mg/ден може да се има предвид като алтернатива на тройната анти-тромбозна терапия при избрани пациенти (HAS-BLED ≥ 3 и нисък риск от стент-тромбоза).	Ilb	B	246, 248
Употреба на тикагрелор или прасугрел като част от тройната терапия не се препоръчва.	III	C	
Съдов достъп и вид стент			
При коронарна ангиография и PCI се препоръчва радиален спрямо феморален достъп.	I	A	251
При пациенти нуждаещи се от ОАС се предпочита употреба на ново поколение DES пред BMS.	Ila	B	245, 252

Медикаментозно лекувани пациенти

В допълнение към ОАС трябва да се има предвид приемането на едно антитромбоцитно средство за срок до 1 година.

IIa

C

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

^dРисковите критерии са дадени в Таблица 13.

ACS = остри коронарни синдроми; BMS = непокрит метален стент; CHA2DS2-VASc = Сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 [2 точки], Диабет, Инсулт [2 точки] – Съдова болест, Възраст 65–74, Полова категория; DAPT двойна (перорална) антитромбоцитна терапия; DES = медикамент-излъчващ стент; INR = международно нормализирано отношение; LV = левокамерна; NOAC = не-витамин К антагонистичен антикоагулант; NSTE-ACS = остри коронарни синдроми без ST-елевация; ОАС = (пер)орален антикоагулант/антикоагулация (отнася се за витамин К, както и за не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти); PCI = перкутанна коронарна интервенция; VKA = витамин К антагонист.

Тройна терапия означава аспириин, клопидогрел и ОАС. Хеморагичният скор HAS-BLED включва хипертония, нарушена бъбречна и чернодробна функция, инсулт, хеморагична анамнеза или предразположение, лабилно INR (международно нормализирано отношение), напреднала възраст (>65 години) и лекарства повишаващи хеморагичния риск или алкохолна злоупотреба. При комбиниране на NOACs с антитромбоцитни лекарства те трябва да се използват в най-ниската одобрена доза (т.е. дабигатран 2x110 mg, ривароксабан 1x15 mg и аписабан 2x2.5 mg). При комбиниране на VKAs с антитромбоцитни лекарства INR не трябва да надхвърля 2.5.

5.5. Поведение при остри хеморагични усложнения (вижте уеб-приложенията)

- 5.5.1. Общи поддържащи мерки (вижте уеб-приложенията)
- 5.5.2. Хеморагични усложнения на фона на антитромбоцитни средства (вижте уеб-приложенията)
- 5.5.3. Хеморагични усложнения на фона на витамин К антагонисти (вижте уеб-приложенията)
- 5.5.4. Хеморагични усложнения на фона на не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти (вижте уеб-приложенията)
- 5.5.5. Хеморагични усложнения несвързани със съдовия достъп (вижте уеб-приложенията)
- 5.5.6. Хеморагични усложнения свързани с перкутанна коронарна интервенция (вижте уеб-приложенията)
- 5.5.7. Хеморагични усложнения свързани с коронарна артериална байпас хирургия (вижте уеб-приложенията)
- 5.5.8. Трансфузионна терапия (вижте уеб-приложенията)

5.5.9. Препоръки за поведение при хеморагии и хемотрансфузия при остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки за поведение при хеморагии и хемотрансфузия при остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
При пациенти с животозастрашаващи хеморагии свързани с VKA трябва да се има предвид реверсия на антикоагулацията преди всичко с 4-факторен протромбинов комплекс концентрат, отколкото с прясно замразена плазма или рекомбинант-активиран фактор VII. В допълнение трябва да се приложат повтарящи се дози от 10 mg витамин К в бавна i.v. инжекция.	IIa	C	
При пациенти с животозастрашаващи хеморагии свързани с NOAC трябва да се има предвид приложението на протромбинов комплекс концентрат или активирани протромбин комплекс концентрати.	IIa	C	
При пациенти с анемия без данни за активна хеморагия, в случай на компрометиран хемодинамичен статус или хематокрит <25%, или стойности на хемоглобин <7g/dL, може да се има предвид хемотрансфузия.	IIb	C	

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

i.v. = интравенозна; NOAC = не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти. NSTE-ACS = остри коронарни синдроми без ST-елевация; VKA = витамин К антагонисти.

Таблица 13: Рискови критерии налагащи задължително инвазивна стратегия при NSTE-ACS

Критерии за много висок риск
• Хемодинамична нестабилност или кардиогенен шок
• Рекурентна или продължаваща гръдна болка, която е рефрактерна на медикаментозно лечение
• Животозастрашаващи аритмии или сърдечен арест
• Механични усложнения на MI
• Остра сърдечна недостатъчност
• Рекурентни динамични ST-T промени, особено с интермитентна ST-елевация
Критерии за висок риск
• Покачване или спадане на сърдечния тропонин съответстващи на MI
• Динамични промени на ST-сегмента или на T-вълната (симптомни или безсимптомни)
• GRACE скор >140

Критерии за интермедиерен риск
• Захарен диабет
• Бъбречна недостатъчност (eGFR <60 mL/min/1.73 m ²)
• LVEF <40% или застойна сърдечна недостатъчност
• Ранна постинфарктна ангина
• •Предшестваща PCI
• •Предшестващ CABG
• •Рисков GRACE скор >109 и <140
Критерии за нисък риск
• Всяка характеристика неспомената по-горе

CABG = коронарен артериален байпас-графт; eGFR = изчислена гломерулна филтрация; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; PCI = перкутанна коронарна интервенция; MI = миокарден инфаркт.

5.6. Инвазивна коронарна ангиография и реваскуларизация

Инвазивна коронарна ангиография, последвана при показания от коронарна реваскуларизация се извършва при мнозинството от пациентите хоспитализирани с NSTEMI-ACS в райони с добре развита система на здравеопазване. Решението за инвазивна стратегия трябва внимателно да съпостави рисковете при инвазивна диагностика и ползите по отношение на диагностичната точност, рисковата стратификация и оценката на риска свързан с реваскуларизация. Решението за реваскуларизация отчита риска въз основа на заболяемостта и смъртността свързани с предложения терапевтичен подход (PCI или CABG), а ползите въз основа на краткосрочната и дългосрочната прогноза, облекчаването на болката, качеството на живота и продължителността на болничния престой. Показанието за инвазивен подход, изборът на подходящ момент за миокардна реваскуларизация и методът на реваскуларизация зависят от многобройни фактори, включително клинична картина, придружаващи заболявания, рисковата стратификация (както е очертана в точка 4), наличие на високорискови характеристики специфични за съответния метод на реваскуларизация, слабост на организма, когнитивен статус, очаквана продължителност на живота, както и функционална и анатомична тежест и особености на CAD.

5.6.1. Инвазивна коронарна ангиография

Инвазивната коронарна ангиография запазва централната си роля в подхода към пациенти с NSTEMI-ACS. В огромно мнозинство от случаите тя позволява на клинициста

- да потвърди диагнозата ACS свързана с обструктивна епикардна CAD (или да изключи коронарен произход на гръдната болка) и в резултат на това да определи анти-тромбозното лечение или да избегне ненужно излагане на анти-тромбозни средства;
- да идентифицира виновната(ите) лезия(и);
- да постави индикации за коронарна реваскуларизация и да оцени дали коронарната анатомия е подходяща за PCI или CABG и
- да направи стратификация на краткосрочния и дългосрочния риск при пациента.

5.6.1.1. Характеристики на коронарната артериална болест (CAD)

Ангиографските характеристики на CAD при пациенти с NSTEMI-ACS са разнообразни и варират от нормални епикардни коронарни артерии до тежки и дифузни болестни промени на коронарното артериално дърво. До 20% от пациентите с NSTEMI-ACS нямат никакви лезии или имат необструктивни лезии на епикардните коронарни артерии, а 40–80% от пациентите с обструктивна CAD имат многоклонова болест.^{164,224,303,304} При 5% и съответно в до 10% от пациентите с клинична картина на NSTEMI-ACS подлежащото състояние може да бъде непроходимост на байпас-графтове и стволова болест (на лявата коронарна артерия). Лявата предна десцендентна коронарна артерия е най-често срещания виновен съд при STEMI, както и при NSTEMI-ACS (до 40% от пациентите).^{164,224,303–306} Що се отнася до локализацията в самата инфарктна артерия, виновените лезии при NSTEMI-ACS са най-често локализиращи в проксималните и средните сегменти с приблизително еднаква честота за двата сегмента.^{305,306}

5.6.1.2. Идентификация на виновната лезия

За да се характеризира дадена коронарна лезия като „виновна“ при ангиографията, тя трябва да притежава най-малко две от следните морфологични особености насочващи към остра руптура на плака:^{306–308} вътрелуменен дефект съответстващ на тромб (т.е. рязко очертана остра оклузия с плосък или коневексен край или вътрелуменен дефект при проходим съд намиращ се в или до стенотичен участък заобиколен от хомогенно контрастиране), улцерация на плаката (т.е. наличие на контраст и блед контур извън очертанията на лумена), неравна плака (т.е. неравни очертания или надвиснали ръбове), дисекция или нарушен кръвоток. Патолого-анатомични и интракоронарни образни изследвания са документирали едновременно наличие на повече от една вулнерабилна плака, най-често под формата на фиброатером с тънко покритие (тънка шапка, thin-cap fibroatheroma).^{309–311} Ангиографски проучвания потвърждават тази находка, като показват, че в до 40% от пациентите с NSTEMI-ACS и обструктивна CAD могат да се наблюдават множество усложнени плаки изпълващи критериите за виновна лезия.^{306,308,312,313} Близко една четвърт от пациентите с NSTEMI са с остро оклудирана коронарна артерия, а две-трети от оклузиите са вече колатерализирани по време на ангиографското изследване.^{223,310} В резултат на това, разграничаването между остра/подостра и хронична оклузия може понякога да бъде трудно, а идентификацията на виновната лезия единствено въз основа на ангиографията може да се окаже невъзможна.

Дифузната прекордиална ST-депресия, по-изразена в отвеждания V4–V6 може да показва, че виновната лезия е локализирана в средата на лявата предна десцендентна коронарна артерия, а ако промените са по-изразени в отвеждания V2–V3 това може да са означава, че виновната лезия е локализирана по-скоро в лявата циркумфлексна артерия.³¹⁴ Дифузната ST-депресия включваща едновременно прекордиалните и периферните отвеждания в съчетание с ST-елевация ≥ 1 mm в aVR може да означава или виновна лезия на ствола на лявата коронарна артерия, или проксимална оклузия на лявата предна десцендентна коронарна артерия в съчетания с тежка триклонова CAD.^{315,316} Корелацията между ECG промени и виновна лезия отслабва при наличие на лев тип коронарна циркулация, многоклонова болест и дистална локализация на виновната лезия.³¹⁷ Ехокардиогра-

фията или лявата вентрикулография може също да помогнат за идентификация на виновната лезия чрез съответстващо нарушение в сегментната кинетика. И накрая, приблизително 25% от пациентите с NSTEMI имат ангиографски нормални епикардни коронарни артерии или необструктивна CAD.^{164,303,304} Провокиращи тестове, например с ацетилхолин или ергоновин, и по-нови образни методи (т.е. оптично-кохерентна томография) могат понякога да помогнат за идентифициране на виновната лезия или на подлежащата патология, като задебеляване на медията поради абнормна контракция на медията при коронарен спазъм или повърхностни ерозии на необструктивен тънко-шапков фиброатером.^{318–320}

5.6.1.3. Фракционен резерв на кръвотока

Постигането на максимална хиперемия може да бъде непредсказуемо при NSTEMI, поради динамичния характер на коронарните лезии и придружаващата остра микроваскуларна дисфункция. В резултат на това, фракционният резерв на кръвотока (fractional flow reserve, FFR) може да бъде надценен, а хемодинамичната значимост на коронарната стеноза – подценена.³²⁰ Засега, стойността на насочената от FFR PCI при тези състояния не е достатъчно изследвана.

5.6.2. Рутинен инвазивен спрямо селективен инвазивен подход

Докато съчетаната с антитромбозна терапия PCI води до стабилизация на виновната лезия, намалявайки по този начин риска от дължащ се на таргетната лезия (ре)инфаркт, CABG осигурява протекция срещу усложненията (т.е. оклузия/субоклузия, но вероятно не и на дисталната емболизация) произхождащи от виновни лезии, както и от болестна прогресия в съдови сегменти проксимално от местата на анастомозите.³²¹ В сравнение със селективната инвазивна стратегия, рутинната инвазивна стратегия при NSTEMI-ACS води до по-добър клиничен изход и намалява рекурентните епизоди на ACS, последващата рехоспитализация и реваascularизация. Мета-анализ на седем RCTs при 8375 пациенти с NSTEMI-ACS и често използване на тиенопиридини, GPIIb/IIIa инхибитори и стентове показва, че рутинната инвазивна стратегия е била свързана с по-нисък риск от смърт [4.9% vs. 6.5%; RR 0.75 (95% CI 0.63, 0.90), $P = 0.001$], MI [7.6% vs. 9.1%; RR 0.83 (95% CI 0.72, 0.96), $P = 0.012$] и рехоспитализация за рекурентен ACS [19.9% vs. 28.7%; RR 0.69 (95% CI 0.65, 0.74), $P < 0.0001$] при среден срок на проследяване 2 години.³²² Мета-анализ на 8 RCTs при 10 150 пациенти с NSTEMI-ACS показва, че полза от рутинната инвазивна стратегия по отношение на комбинирания краен критерий смърт или MI са имали само биомаркер-позитивните пациенти [OR 0.68 (95% CI 0.56, 0.82) vs. OR 1.01 (95% CI 0.79, 1.28) при биомаркер-негативните пациенти, за взаимодействие $P = 0.03$].³²³ Мета-анализ на индивидуалните данни при 5467 пациенти с NSTEMI-ACS в три RCTs с дългосрочно проследяване в продължение на 5 години съобщава за по-нисък риск от CV смърт или MI [14.7% vs. 17.9%; HR 0.81 (95% CI 0.71, 0.93), $P = 0.002$] в полза на рутинната спрямо селективната инвазивна стратегия; най-отчетлива разлика са показали високорисковите пациенти (съгласно рисков скор разработен от авторите въз основа на клинични характеристики) с редуция на абсолютния риск от 2.0%, 3.8% и 11.1% при съответно нискорискови, среднорискови и високорискови пациенти.³²⁴ Трябва да се отбележи, че ползата от реваascularизация в RCT е най-вероятно подценена, тъй като при влошаване на пациентите

на фона на медикаментозна терапия е била разрешена реваascularизация (прекръстосване, crossover), изпитванията не са включвали поредни пациенти и са изключвали тези с най-високорискови признаци, а нововъведения в перкутанното лечение, като стратегия с един стент при бифуркационни лезии, радиален достъп, ново поколение DES, както и по-ефективни P2Y₁₂ инхибитори не са съществували или не са се прилагали рутинно по време на изпитванията. Въпреки тези ограничения, резултатите от RCTs и мета-анализите им подкрепят широкото приложение на рутинна инвазивна стратегия и подчертават ролята на рисковата стратификация в процеса на вземане на решение. Специфични подгрупи високорискови пациенти, които, макар и имащи полза от ранна инвазивна стратегия, създават допълнителни предизвикателства при лечението им (напр. диабетни пациенти, напреднала възраст, немощни пациенти или такива с бъбречна недостатъчност) се обсъждат в съответните раздели.

5.6.3. Определяне на подходящия момент за инвазивна стратегия

5.6.3.1. Незабавна инвазивна стратегия (<2 ч.)

Пациенти с NSTEMI-ACS и много висок риск (т.е. с поне един критерий за много висок риск, съгласно Таблица 13) са били по принцип изключвани от RCTs. Поради лоша близка и отдалечена прогноза, ако бъдат оставени без лечение, при такива пациенти се препоръчва незабавна (т.е. <2 ч. след хоспитализацията, аналогично на поведението при STEMI) инвазивна стратегия с намерение за извършване на реваascularизация, независимо от промените в ECG или биомаркерите. Центрове без програма за инвазивно лечение на STEMI трябва да осъществят незабавен трансфер на пациента (Фигура б). Поведението при пациенти с извънболничен сърдечен арест без ST-елевация в ECG трябва да се индивидуализира и изисква мултидисциплинарна консултация в спешното звено. Докато преживелите в съзнание трябва да бъдат подложени незабавно на коронарна ангиография, преживелите в кома трябва първо да бъдат изследвани, ако е необходимо, за некоронарни състояния, а коронарната ангиография трябва да се извърши веднага след изключване на очевидна некоронарна причина за сърдечния арест.³²⁵

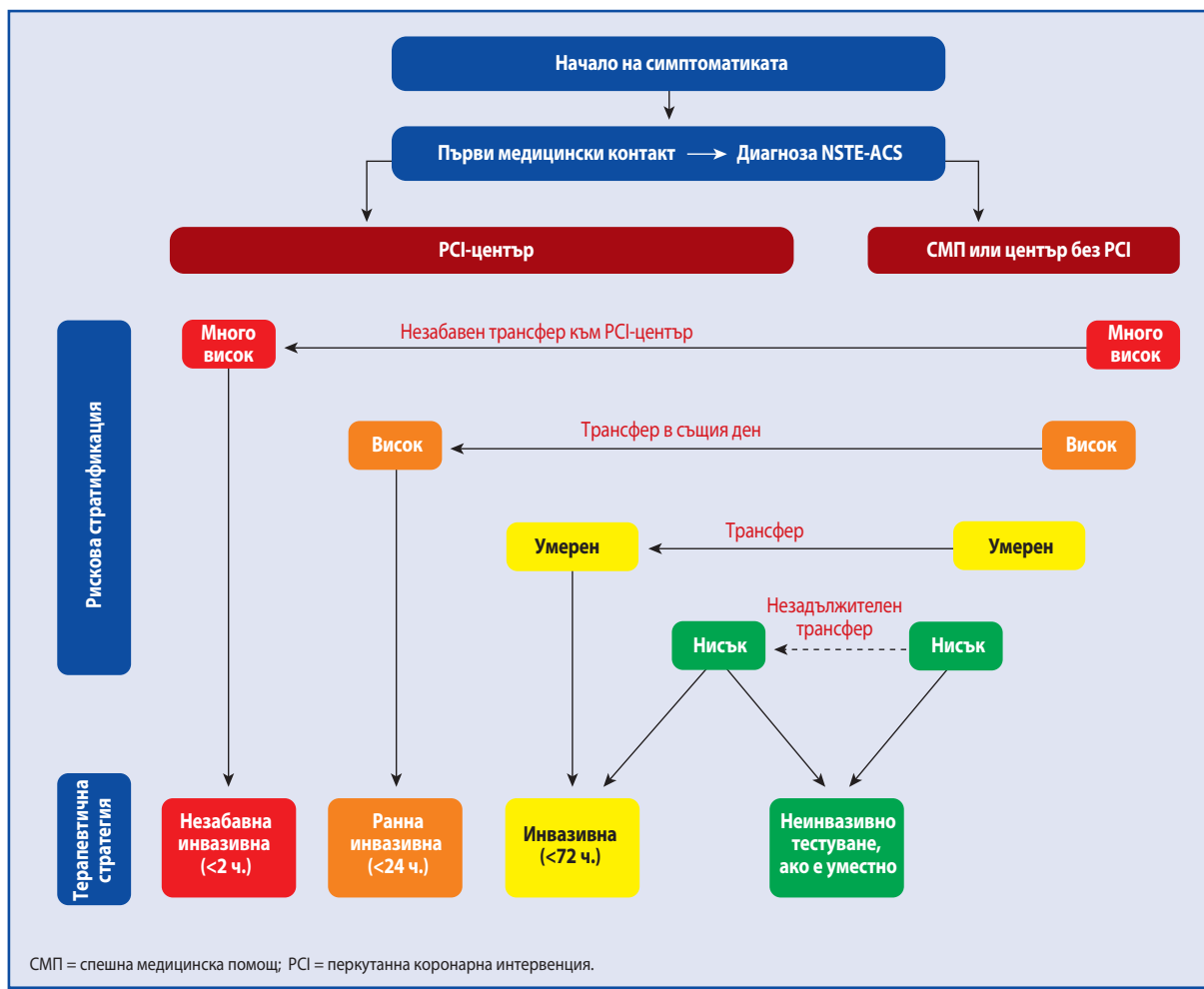
5.6.3.2. Ранна инвазивна стратегия (<24 ч.)

Ранна инвазивна стратегия означава коронарна ангиография извършена в рамките на 24 ч. след хоспитализацията. Определянето на оптималния момент за инвазивна коронарна ангиография и реваascularизация при пациенти с NSTEMI-ACS е проучено в няколко RCTs и мета-анализи. Мета-анализ на четири RCTs с 4013 пациенти с NSTEMI-ACS сравнява ранна (т.е. време до ангиографията 1.16–14 ч.) с отложена (т.е. време до ангиографията 20.8–86 ч.) инвазивна стратегия. Въпреки че не е имало сигнификантна разлика по отношение на смърт или MI, ранната инвазивна стратегия е била свързана със статистически значимо по-нисък риск от рекурентна исхемия [RR 0.59 (95% CI 0.38, 0.92), $P = 0.02$], по-кратка продължителност на болничния престой [с 28% (95% CI 22, 35), $P < 0.001$], и тенденция към по-редки големи хеморагии [RR 0.78 (95% CI 0.57, 1.07), $P = 0.13$] и големи неблагоприятни сърдечни събития [RR 0.91 (95% CI 0.82, 1.01), $P = 0.09$].³²⁶ Актуализиран мета-анализ на седем RCTs при 5370 пациенти с NSTEMI-ACS и на четири наблюдателни проучвания при 77 499 пациенти сравнява ранна (<24 ч.) с отложена инвазивна стратегия.³²⁷ Резултатите от обединения анализ на RCTs не е показал сигнификантна полза по отношение на смъртност-

та [3.9% vs. 4.7%; OR 0.83 (95% CI 0.64, 1.09), $P = 0.18$], MI [7.5% vs. 7.8%; OR 1.15 (95% CI 0.65, 2.01), $P = 0.63$] или големите хеморагии [2.8% vs. 3.7%; OR 0.76 (95% CI 0.56, 1.04), $P = 0.09$], а в наблюдационните проучвания се съобщава за подобен клиничен изход. Все пак, ранната инвазивна стратегия е била свързана с по-нисък риск от рефрактерна исхемия [3.8% vs. 7.3%; OR 0.55 (95% CI 0.35, 0.86), $P = 0.008$].

Три от изпитванията включени в споменатия мета-анализ сравняват стратегия за незабавна (т.е. подобна на първичната PCI) спрямо ранна и/или отложена интервенция при пациенти с NSTEMI-ACS.^{304,328,329} Сравнителният анализ не установява разлика по отношение на първичните крайни показатели основани на повишението на биомаркерите след интервенцията или на крайните вторични клинични критерии (с изключение на по-висока честота на MI при незабавен инвазивен подход в едно от проучванията).³²⁸ Все пак, дизайнът и интерпретацията на тези проучвания са противоречиви от методологична гледна точка, защото в случаите на ранна интервенция биомаркерите не са се върнали към нормални стойности или са били в покачващата се фаза на кривата. По тази причина може да се окаже трудно, дори невъзможно, да се направи разграничение между еволюция на съответния MI и исхемично усложнение при реваскуларизационната процедура.

Има доказателства в подкрепа на ползата от ранна инвазивна стратегия при пациенти с високорисков профил. Най-голямото проведено до момента самостоятелно RCT – TIMACS (Timing of Intervention in Acute Coronary Syndromes – е рандомизирало 3031 пациенти с NSTEMI-ACS да бъдат подложени на ранна (<24 ч., средно време 14 ч.) или отложена (средно време 50 ч.) интервенция. След 6 месеца комбинираният първичен краен критерий смърт, MI или инсулт не показва разлика между ранната и отложената инвазивна стратегия [9.6% vs. 11.3%; HR 0.85 (95% CI 0.68, 1.06), $P = 0.15$]. Вторичният краен критерий смърт, MI, инсулт или рефрактерна исхемия е по-нисък с 28% в полза на ранната инвазивна стратегия [9.5% vs. 12.9%; HR 0.72 (95% CI 0.58, 0.89), $P = 0.003$]. В предварително зададения анализ при високорискови пациенти (т.е. една трета от пациентите с рисков GRACE скор >140) ранната инвазивна стратегия е намалила риска от смърт, MI или инсулт [13.9% vs. 21.0%; HR 0.65 (95% CI 0.48, 0.89), $P = 0.006$], докато при пациенти с рисков GRACE скор ≤140 разликата не е била сигнификантна [7.6% vs. 6.7%; HR 1.12 (95% CI 0.81, 1.56), $P = 0.48$; P за хетерогенност = 0.01].³⁰³ Важно е, че ранната инвазивна стратегия не е застрашила безопасността в това изпитване. В post hoc анализ на изпитването ACUITY отлагането на PCI >24 ч. е било независимо предиктор на 30-дневна и 1-годишна смъртност.³³⁰ Увеличението на исхемични съби-



Фигура 6: Избор на терапевтична стратегия при остър коронарен синдром без ST-елевация (NSTEMI-ACS) и избор на подходящ момент в зависимост от началната рискова стратификация.

тия при стратегия PCI >24 ч. е най-очевидно при пациенти с поне един високорисков критерий (Таблица 13). Това оправдава своевременния трансфер на пациенти приети в болница без катетеризационна лаборатория. (Фигура 6).

5.6.3.3. Инвазивна стратегия (<72 ч.)

Това е максималното препоръчвано отлагане на ангиографията при пациенти с поне един критерий за умерен риск, рекурентна симптоматика или позната исхемия от неинвазивно тестване.^{324,327} Дори и при нужда от трансфер, срокът за коронарна ангиография 72 ч. трябва да се спазва.

5.6.3.4. Селективна инвазивна стратегия

Пациенти без рецидив на симптоматиката и нито един от критериите изброени в Таблица 13 трябва да бъдат считани за пациенти с нисък риск от исхемични усложнения. При тези пациенти се препоръчва неинвазивен (за предпочитане образен) стрес-тест за индуцируема исхемия преди вземане на решение за инвазивно изследване.³³¹

В заключение, наличните данни показват, че ранната за разлика от отложената инвазивна стратегия е безопасна и свързана с по-нисък риск от рефрактерна исхемия и по-кратък болничен престой. Изборът на оптимален момент за инвазивна коронарография и ревазуларизация трябва да се ръководи от индивидуалната рискова стратификация. Препоръчва се пациентите с много висок риск (т.е. с поне един критерий за много висок риск) да бъдат подложени на незабавна инвазивна стратегия (<2 ч.). При пациенти с висок риск (т.е. с поне един критерий за висок риск) се препоръчва ранна инвазивна стратегия (<24 ч.). При пациенти с поне един критерий за умерен риск инвазивната стратегия може да бъде отложена, но с максимален интервал 72 ч. от хоспитализацията до коронарната ангиография. При нискорискови пациенти се препоръчва неинвазивен (за предпочитане образен) стрес-тест за индуцируема исхемия преди вземане на решение за инвазивен подход.

5.6.4. Консервативно лечение

5.6.4.1. При пациенти с коронарна артериална болест

5.6.4.1.1. Необструктивна CAD. Обединен анализ на осем RCTs на NSTE-ACS е показал, че 9.6% от пациентите са имали необструктивна CAD. В сравнение с пациентите с обструктивна CAD, те са били по-млади и по-често от женски пол, а по-рядко със захарен диабет, предшестваш MI или предшестваша PCI. Крайният критерий смърт или MI към 30-ия ден се е срещал по-рядко сред пациенти с необструктивна CAD (2.2%) спрямо обструктивна CAD (13.3%) [коригирано OR 0.15 (95% CI 0.11, 0.20)]. Показателите смърт или MI към 30-ия ден и 6-месечна смъртност също са имали по-ниска стойност сред пациенти с необструктивна CAD [коригирано OR 0.19 (95% CI 0.14, 0.25) и съответно коригирано OR 0.37 (95% CI 0.28, 0.49)].³³² Въпреки че инвазивна оценка и ревазуларизация, ако е уместна и осъществима, са показани при пациенти с висок исхемичен риск, тази стратегия не се предлага на част от тези пациенти, поради очакването, че те не биха имали полза изразяваща се в редуция на усложненията – поради преценка за повишен риск от коронарна ангиография и/или ревазуларизация – или подобряване на качеството на живота. Пациенти, при които лекуващите лекари се въздържат от инвазивна стратегия могат да бъдат такива в много напреднала възраст или с физическа немощ (точка 5.8.1), пациенти с придружаващи заболявания, като деменция, тежка хронична бъбречна недостатъчност (точка 5.8.3) или

карцином и пациенти с висок риск от хеморагични усложнения (точка 4.3). Тези категории пациенти обикновено са били изключени от RCTs.

Що се отнася до пероралната антиромбоцитна терапия при медикаментозно лекувани NSTE-ACS, проучването CURE е рандомизирало 12 562 пациенти да получават клопидогрел или плацебо в допълнение към аспирин за 3–12 месеца (средна продължителност на лечението 9 месеца). Мнозинството от пациентите са били лекувани консервативно, а <40% са били подложени на коронарна ревазуларизация в рамките на проучвания период. Първичен клиничен изход, комбинация от смърт по CV причини, нефатален MI или инсулт, е настъпил за 1 година при 9.3% от пациентите в групата с клопидогрел и 11.4% от пациентите в плацебо-групата [RR 0.80 (95% CI 0.72, 0.90), $P < 0.001$]. В групата с клопидогрел при сигнификантно повече пациенти спрямо плацебо-групата са настъпили големи хеморагии [3.7% vs. 2.7%; RR 1.38 (95% CI 1.13, 1.67), $P = 0.001$].¹³⁷ Един регистър е подложена на проверка сравнителната ефективност на лечение включващо клопидогрел спрямо лечение без клопидогрел при 16 365 медикаментозно лекувани пациенти с нестабилна ангина и NSTEMI.³³³ При 36% от пациентите клопидогрел е бил предписан в рамките на 7 дни след изписването. Сред 8562 подбрани да имат сродни характеристики пациенти, лекуваните с клопидогрел са имали по-ниска обща смъртност [8.3% vs. 13.0%; коригирано HR 0.63 (95% CI 0.54, 0.72), $P < 0.01$] и комбиниран показател смърт или MI [13.5% vs. 17.4%; HR 0.74 (95% CI 0.66, 0.84), $P < 0.01$], но не и само MI [6.7% vs. 7.2%; HR 0.93 (95% CI 0.78, 1.11), $P = 0.30$] в сравнение с пациентите без клопидогрел. Зависимостта между употребата на клопидогрел и комбинирания показател смърт или MI е била сигнификантна сред пациенти с NSTEMI [HR 0.67 (95% CI 0.59, 0.76)], но не и при тези с нестабилна ангина [HR 1.25 (95% CI 0.94, 1.67), P за взаимодействие < 0.01].

Изпитването TRILOGY ACS е рандомизирало 7243 пациенти <75 години с NSTE-ACS избрани за медикаментозно лечение да получават кропидогрел или прасугрел за среден срок от 17 месеца.³³⁴ Попадането в групата с прасугрел не е било свързано със статистически значима редуция на първичния краен показател смърт по CV причини, MI или инсулт [13.9% в групата с прасугрел и 16.0% в групата с клопидогрел; HR 0.91 (95% CI 0.79, 1.05), $P = 0.21$]. Въпреки че честотата на несвързаните с CABG големи TIMI-хеморагии не се е различавала между групите, съчетаният показател включващ големи и малки TIMI-хеморагии се е срещал по-често в групата с прасугрел [1.9% vs. 1.3%; HR 1.54 (95% CI 1.06, 2.23), $P = 0.02$]. В проучването PLATO 5216 хоспитализирани за ACS пациенти (28% от цялата PLATO-популация) са били определени като планирани за неинвазивно лечение, въпреки че към края на проследяването неинвазивно лекуваните пациенти са били 3143 (60.3%). В популацията предвидена за неинвазивно лечение честотата на първичния краен показател, комбинация от CV смърт, MI и инсулт, е била по-ниска с тикагрелор отколкото с клопидогрел [12.0% vs. 14.3%; HR 0.85 (95% CI 0.73, 1.00), $P = 0.04$]. Общата смъртност е била също по-ниска [6.1% vs. 8.2%; HR 0.75 (95% CI 0.61, 0.93), $P = 0.01$]. Честотата на несвързаните с CABG големи TIMI-хеморагии е била числено по-висока в групата на лекуваните с тикагрелор пациенти [2.8% vs. 2.2%; HR 1.33 (95% CI 0.91, 1.94), $P = 0.142$].³³⁵

5.6.4.1.2. CAD неподходяща за ревазуларизация.

Данните относно пациентите с ACS, които са неподходящи за ревазуларизация поради тежка/дифузна CAD са оскъдни.

Наличните обсервационни проучвания са включвали главно пациенти със стабилна CAD и рефрактерна ангина.^{336,337} Въпреки че прогнозата е различна в зависимост от характеристиките на пациентите (напр. възраст, предшествващи CABG или PCI, LV дисфункция, застойна сърдечна недостатъчност), пациентите неподходящи за ревакуларизация имат като цяло по-висока смъртност в сравнение с пациентите, които са ревакуларизирани.³³⁶ Главната цел на фармакологичното лечение е облекчаване на рефрактерната ангина, което се разглежда подробно в Препоръки на ESC за поведение при стабилна CAD 2013.⁶³

5.6.4.2. При пациенти с нормална коронарна ангиограма (вижте веб-приложенията)

Тако-Тsubo кардиомиопатия, несвързан с CAD коронарен тромбоемболизъм, вазоспазм и микроваскуларна болест могат също да причинят NSTEMI-ACS. Въпреки че тези състояния са разгледани подробно в Препоръки на ESC за поведение при стабилна CAD 2013, най-типичните им характеристики са обобщени в веб-приложенията.⁶³

5.6.5. Перкутанна коронарна интервенция

5.6.5.1. Технически аспекти и предизвикателства

Въпреки че суспектните или потвърдените NSTEMI-ACS представляват най-честата индикация за коронарна ангиография и PCI в целия свят, малко проучвания са посветени на техническите аспекти на PCI в тези условия. Поради това, информация за връзката между техника на PCI и клиничен изход е получена преди всичко от проучвания върху PCI или от изпитвания и регистри обхващащи пациенти с ACS. Както и при други клинични форми на CAD, имплантацията на стент при NSTEMI-ACS води до намаляване на случаите на внезапна оклузия на съда и рестеноза свързани с балонната ангиопластика и трябва да се разглежда като стандартна терапевтична стратегия. Поради сравнима безопасност и превъзхождаща ефикасност (т.е. превенция на рестенозата и нуждата от повторна ревакуларизация) новото поколение DESs се предпочитат пред BMSs при NSTEMI-ACS.^{345–347} Препоръчва се DAPT с продължителност 12 месеца, независимо от вида на стента, а при пациенти с висок исхемичен риск без данни за хеморагични усложнения DAPT може да бъде удължена (вижте точка 5.2.6). Употребата на тромбектомия не е оценена проспективно при NSTEMI-ACS, но не се препоръчва, предвид наблюдаваното отсъствие на полза при STEMI.³⁴⁸ Въпреки че методът FFR евъзприета като златен инвазивен стандарт за функционална оценка на тежестта на лезиите при стабилна CAD, ролята му при NSTEMI-ACS все още има нужда от определяне. Стратегиите за намаляване на хеморагичния риск във връзка с PCI са изброени в Таблица 12.

5.6.5.2. Съдов достъп

В изпитването RIVAL (Radial Vs femoral access for coronary intervention) 7021 пациенти с ACS (STEMI и NSTEMI-ACS) са били рандомизирани достъпът при тях да бъде или радиален, или феморален.³⁴⁹ Първичен краен изход, комбинация от смърт, MI, инсулт и несъвголеми не-CABG хеморагии е настъпил при 3.7% от пациентите в групата с радиален достъп и при 4.0% от пациентите в групата с феморален достъп. [HR 0.92 (95% CI 0.72, 1.17), $P = 0.50$]. Изпитването SAFE-PCI (Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women) е рандомизирало жени определени за коронарна ангиография и при нужда PCI, при които да бъде приложен

радиален или феморален достъп. Проучването е спряно в ранна фаза, поради по-ниска от очакваната честота на събитията. От включените 1787 пациенти (>50% с NSTEMI-ACS), 691 са били подложени на PCI. Не е била наблюдавана сигнификантна разлика в първичния краен критерий за ефикасност включващ хеморагии или съдови усложнения между радиалния и феморалния достъп при жените подложени на PCI [радиален 1.2% vs. 2.9% феморален; OR 0.39 (95% CI 0.12, 1.27), $P = 0.12$], но в цялата кохорта с извършена коронарна ангиография е отчетена полза [0.6% в радиалната група vs. 1.7% във феморалната група; OR 0.32 (95% CI 0.12, 0.90), $P = 0.03$].³⁵⁰ В изпитването MATRIX (Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of angioX) 8404 пациенти с ACS са били рандомизирани за получат процедура с радиален или феморален достъп. Единият първичен краен показател – MACE към 30-ия ден, включително смърт, MI или инсулт – е бил наблюдаван при 8.8% от пациентите с радиален достъп и 10.3% от пациентите с феморален достъп [RR 0.85 (95% CI 0.74, 0.99), двустранен $P = 0.031$; формално несигнификантна стойност при предварително определена $\alpha 0.025$].²⁵¹ Вторият първичен краен съ-показател – неблагоприятни клинични събития към 30-ия ден [MACE или несвързана с CABG голяма BARC (Bleeding Academic Research Consortium)-хеморагия] – е настъпил при 9.8% и съответно 11.7% от пациентите [RR 0.83 (95% CI 0.73, 0.96), $P = 0.009$]. Радиалният достъп е бил свързан с по-ниска обща смъртност [1.6% vs. 2.2%; RR 0.72 (95% CI 0.53, 0.99), $P = 0.045$], докато честотата на сърдечната смърт, MI и инсулта не се е различавала сигнификантно. Двете групи са показали еднаква честота на спешна TVR и стент-тромбоза. Големите BARC-3 или BARC-5 хеморагии са били сигнификантно по-редки в радиалната група [1.6% vs. 2.3%; RR 0.67 (95% CI 0.49, 0.92), $P = 0.013$]. Радиалният достъп е бил свързан със сигнификантно по-ниска честота на хирургична корекция на мястото на достъп или трансфузия на кръвни продукти. Актуализиран мета-анализ включващ MATRIX установява сигнификантна редукция на големите хеморагии, смъртните случаи, MI или инсулт и на общата смъртност при радиален в сравнение с феморален достъп.²⁵¹ Радиалният достъп използван от опитни оператори се предпочита пред трансфеморалния достъп при ACS. Препоръчва се центровете лекуващи пациенти с ACS да организират преминаване от трансфеморален към трансрадиален достъп. Все пак, уменията за трансфеморален достъп трябва да бъдат съхранени, тъй като този достъп е незаменим при различни процедури, включително имплантация на интраортен балонен контрапулсатор, интервенции при структурни сърдечни болести и периферни ревакуларизационни процедури. Консенсусен документ препоръчва етапен подход за преминаване от феморален към радиален достъп.³⁵¹

5.6.5.3. Ревакуларизационни стратегии и клиничен изход
Липсват проспективни рандомизирани изследвания насочени към пълнотата (т.е. пълна vs. непълна) и етапността (т.е. едномоментна vs. неедноетапна) на ревакуларизацията при NSTEMI-ACS. Стратегията на пълна ревакуларизация на сигнификантните лезии трябва да бъде следвана при пациенти с многоклонова болест и NSTEMI-ACS на базата на две съображения. Първо, няколко проучвания показващи ползата от ранна интервенция в сравнение с консервативен подход при пациенти с NSTEMI-ACS са препоръчали стратегия на пълна ревакуларизация, независи-

мо от възможността за идентификация и/или лечение на виновната лезия.³⁵²⁻³⁵⁴ Второ, повече от едно изпитвания на PCI при NSTEMI-ACS са показали неблагоприятна прогностична роля на непълната реваскуларизация. В тази връзка беше доказано, че резидуалният SYNTAX (SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery) скор >8 е самостоятелно свързан с неблагоприятна 30-дневна и 1-годишна прогноза, включително по-висока смъртност след PCI при пациенти с умерено- и високорискови ACS.^{355,356} Все пак, в ретроспективни проучвания показващи неблагоприятен изход при пациенти, които не са получили пълна реваскуларизация, не могат да бъдат изключени недостатъчно оценени смущаващи изводите фактори. Тъй като стремежът към пълна реваскуларизация при някои пациенти със сложна коронарна анатомия може да доведе до увеличаване на риска от самата PCI (напр. при наличие на сложни хронични тотални оклузии) или препоръчване на CABG, разумният подход при липса на абсолютни показания е необходимостта от пълна реваскуларизация да бъде съпоставена с възрастта, общото състояние на пациента и придружаващите заболявания, сложността на коронарната анатомия, камерната функция, метода на реваскуларизация и предпочитанията на пациента.

Що се отнася до клиничния изход, перипроцедурните усложнения при PCI, както и дългосрочният исхемичен риск, остават с по-високо ниво при NSTEMI-ACS отколкото при стабилни пациенти, въпреки съвременното лечение. Съответно, в нови проучвания рискът от CV смърт, MI или инсулт при пациенти с NSTEMI-ACS е бил приблизително 10% и 15% след проследяване 1 година и съответно 2 години.^{154,206} При пациенти с ACS подложени на PCI реваскуларизационните процедури представляват най-честата, най-скъпата и най-ранната причина за рехоспитализация.^{357,358} В това число влизат плановите (т.е. етапните), както и непланираните реваскуларизационни процедури, поради симптоматика на рецидив на CV събития.^{357,358}

5.6.6. Коронарна артериална байпас-хирургия

Приблизително 10% от пациентите с NSTEMI-ACS може да се нуждаят от CABG по време на съответната хоспитализация.³⁵⁹ Датско общонационално кохортно проучване е показало, че делът на пациентите подложени на CABG за NSTEMI-ACS намалява от 2001 до 2009 г., докато делът на пациентите подложени на коронарна ангиография и PCI нараства значително.³⁶⁰ Пациентите с NSTEMI-ACS нуждаещи се от CABG представляват предизвикателна група пациенти, главно поради трудностите при определянето на подходящия момент за хирургия да се постигне баланс между исхемичния и хеморагичния риск свързан с провеждането на периперативна антитромботична терапия. Допълнително, пациентите с NSTEMI-ACS имат по-висок процент високорискови хирургични характеристики, включително по-голяма възраст, женски пол, стволна болест и LV дисфункция, в сравнение с пациентите подлежащи на планова CABG.³⁶¹ В отсъствието на рандомизирани данни, изборът на подходящ момент за неспешна CABG in NSTEMI-ACS е индивидуален и е разгледан в точка 5.6.6.1 на уеб-приложението.

5.6.6.1. *Определяне на подходящия момент за хирургия и спиране на антитромботичните лекарства (вижте уеб-приложенията)*

5.6.6.2. *Препоръки за периперативен подход към анти-тромбоцитната терапия при пациенти с остри коронарни синдроми без ST-елевация нуждаещи се от коронарна артериална байпас хирургия*

Препоръки за периперативен подход към анти-тромбоцитната терапия при пациенти с остри коронарни синдроми без ST-елевация нуждаещи се от коронарна артериална байпас хирургия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Препоръчва се, независимо от реваскуларизационната стратегия, добавяне на P2Y ₁₂ инхибитор към аспирин и продължаване на това лечение 12 месеца, освен ако има противопоказания, като прекомерен риск от хеморагични усложнения.	I	A	137, 148, 153
Препоръчва се сърдечният тим да направи оценка на индивидуалния исхемичен и индивидуалния хеморагичен риск и да определи оптималния момент за CABG, както и поведението по отношение на DAPT.	I	C	
Препоръчва се CABG да не се бави при пациенти с хемодинамична нестабилност, продължаваща миокардна исхемия или много високорискова коронарна анатомия, независимо от антитромбоцитното лечение.	I	C	
Аспирин се препоръчва 6–24 h след CABG при липса на продължаващи хеморагични усложнения.	I	A	365, 366
Препоръчва се продължаване на аспирин в ниска доза до CABG.	I	B	367–369
При стабилизирани пациенти нуждаещи се от CABG, които са на DAPT, трябва да се има предвид спиране на тикагрегелор и клопидогрел 5 дена преди, а прасугрел 7 дена преди хирургия.	Ila	B	285, 370, 371
След CABG трябва да се има предвид възобновяване на терапията с P2Y ₁₂ инхибитор, веднага след като се прецени че е безопасно.	Ila	C	
Може да се има предвид тестване на тромбоцитната функция с цел скъсяване на времето до CABG след спиране на P2Y ₁₂ инхибитора.	Ilb	B	372

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

ACS = остри коронарни синдроми; CABG = коронарен артериален байпас-графт; DAPT = двойна (пер)орална антитромбоцитна терапия.

5.6.6.3. Технически аспекти и клиничен изход (вижте веб-приложенията)

5.6.7. Перкутанна коронарна интервенция спрямо коронарна артериална байпас хирургия

Въпреки главните предимства на PCI при NSTEMI-ACS, които са бърза реваскуларизация на виновната лезия, по-нисък риск от инсулт и спестяване на неблагоприятните ефекти на кардиопулмоналния байпас върху исхемичния миокард, CABG може по-често да предложи пълна реваскуларизация при напреднала многоклонова CAD. Липсва обаче съвременен RCT сравняващо PCI с CABG при пациенти с NSTEMI-ACS и многоклонова CAD. Съответно, при почти всички изпитвания сравняващи ранна с отложена инвазивна стратегия или рутинна инвазивна със селективна инвазивна стратегия, решението за извършване на PCI или CABG е било оставено на личната преценка на изследователя. Post hoc анализът на 5627 пациенти с NSTEMI-ACS и многоклонова CAD включени в изпитването ACUITY е показал, че 78% са били подложени на PCI, а останалите пациенти са били лекувани хирургично.³⁷⁴ След статистическа обработка за съответствие при 1056 пациенти не е била установена разлика в смъртността след 1 месец (CABG 2.5% vs. PCI 2.1%; $P = 0.69$) и 1 година (CABG 4.4% vs. PCI 5.7%; $P = 0.58$). Лекуваните с PCI пациенти са имали по-ниска честота на инсулт (0% vs. 1.1%; $P = 0.03$), MI (8.8% vs. 13.3%; $P = 0.03$), големи хеморагии (9.1% vs. 45.5%; $P < 0.001$) и бъбречно увреждане (14.2% vs. 31.7%; $P < 0.001$), но сигнификантно по-честа непланирана реваскуларизация от CABG (3.1% vs. 0.2%; $P < 0.001$) в перипроцедурния период. След 1 година рискът от инсулт е останал по-нисък сред лекуваните с PCI пациенти (0% vs. 1.1%; $P = 0.03$), но е имало тенденция към по-чести непланирани реваскуларизации (12% vs. 0.2%; $P < 0.001$) и MACE (25.0% vs. 19.2%; $P = 0.053$). Подгрупов анализ от мета-анализ на индивидуалните данни на пациентите в 10 RCTs сравняващи CABG и PCI съобщава за сходна смъртност след среден срок на проследяване 5.9 години при 2653 стабилизирани пациенти с NSTEMI-ACS и многоклонова CAD [9.6% в групата с CABG vs. 11.1% в групата с PCI; HR 0.95 (95% CI 0.80, 1.12)].³⁷⁷

Тъй като изпитванията SYNERGY (SYNERgy Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors) и FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease) са сравнявали PCI и CABG при пациенти с многоклонова CAD и са включили до една трета пациенти с нестабилна ангина или NSTEMI-ACS, разумно е за ръководене на избора на реваскуларизационен метод при стабилизирани пациенти с NSTEMI-ACS да се използват критериите приложени при пациенти със стабилна CAD.^{378–380} Докато мнозинството от пациентите с едноклонова CAD трябва да бъдат подложени на ad hoc PCI на виновната лезия, реваскуларизационната стратегия при конкретния пациент с NSTEMI-ACS и многоклонова CAD трябва да се обсъди от сърдечния тим и да се определя от клиничния статус, както и от тежестта и разпространението на CAD и характеристиката на лезията. Беше установено, че SYNTAX скор е полезен за предсказване на смърт, MI и реваскуларизация при пациенти с NSTEMI-ACS подложени на PCI и може да помогне при избора на реваскуларизационна стратегия.³⁸¹ PCI на виновната лезия не налага разглеждане на всеки от-

делен случай от сърдечния тим, ако въз основа на клинични или ангиографски съображения, като продължаваща исхемия, хемодинамична нестабилност, белодробен едем, рекурентни камерни аритмии или тотална оклузия на виновната коронарна артерия изискваща спешна реваскуларизация, има показания за ad hoc интервенция. След PCI на виновната лезия, стабилизирани пациенти с NSTEMI-ACS и многоклонова CAD може да бъдат обсъдени от сърдечния тим, ако една от възможностите е отложена CABG на виновните съдове.

5.6.8. Поведение при пациенти с кардиогенен шок

Кардиогенен шок по време на хоспитализацията развиват до 3% от пациентите с NSTEMI-ACS и той е в днешно време най-честата причина за вътреболнична смъртност при такива пациенти.^{382–384} Една или повече частични или пълни съдови оклузии може да доведат до тежка сърдечна недостатъчност, особено в случай на предшестваща LV дисфункция, намален сърдечен дебит и неефективна перфузия на периферни органи. Повече от две трети от пациентите имат триклонова болест. Кардиогенният шок може да бъде свързан с механични усложнения на NSTEMI, включително митрална регургитация при папиларно-мускулна дисфункция или руптура и руптура на междукламерния септум или на свободната стена. При пациенти с кардиогенен шок е показана незабавна коронарна ангиография, а PCI е най-често използваният метод на реваскуларизация. Ако коронарната анатомия не е подходяща за PCI, пациентите трябва да бъдат подложени спешно на CABG. Стойността на интра-аортната балонна контрапулсация при MI усложнен с кардиогенен шок беше подложена на съмнение.³⁸⁵ При избрани пациенти може да се има предвид мембранна оксигенация и/или имплантируеми LV асистиращи дивайси.

5.6.9. Препоръки за инвазивна коронарна ангиография и реваскуларизация при остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки за инвазивна коронарна ангиография и реваскуларизация при остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
<p>Незабавна инвазивна стратегия (<2 ч.) се препоръчва при пациенти с поне един от следните критерии за много висок риск:</p> <ul style="list-style-type: none"> - хемодинамична нестабилност или кардиогенен шок - рекурентна или продължаваща гръдна болка рефрактерна на медикаментозно лечение - животозастрашаващи аритмии или сърдечен арест - механични усложнения на MI - остра сърдечна недостатъчност с рефрактерна ангина или ST-девиация - рекурентни динамични промени на ST-сегмента или T-вълната, особено при интермитентна ST-елевация. 	I	C	

<p>Ранна инвазивна стратегия (<24 ч.) се препоръчва при пациенти с поне един от следните критерии за висок риск:</p> <ul style="list-style-type: none"> - покачване или спадане на сърдечния тропонин съответстващи на MI - динамични промени на ST-сегмента или T-вълната (симптомни или безсимптомни) - GRACE скор >140. 	I	A	303, 326, 327
<p>Инвазивна стратегия (<72 ч.) се препоръчва при пациенти с поне един от следните критерии за среден риск:</p> <ul style="list-style-type: none"> - захарен диабет - бъбречна недостатъчност (eGFR <60 mL/min/1.73 m²) - LVEF <40% или застойна сърдечна недостатъчност - ранна постинфарктна ангина - скорошна PCI - предшествващ CABG - рисков GRACE скор >109 и <140 или рекурентна симптоматика, или известна исхемия при неинвазивно тестване. 	I	A	322, 324
<p>При пациенти без нито един от гореспоменатите рискови критерии и без рекурентна симптоматика се препоръчва неинвазивен (за предпочитане образен) тест за исхемия преди вземане на решение за инвазивна оценка.</p>	I	A	113, 114
<p>В центрове с опит в радиалния достъп се препоръчва той да се използва за коронарна ангиография и PCI.</p>	I	A	251
<p>При пациенти подложени на PCI се препоръчват ново поколение DESs.</p>	I	A	242, 252, 386–390
<p>Препоръчва се при пациенти с многоклонова CAD реваскуларизационната стратегия (т.е. ad hoc PCI на виновната лезия, многоклонова PCI, CABG) да се базира на клиничния статус и придружаващите заболявания, както и на тежестта на болестта (включително разпространение, ангиографски характеристики на лезията, SYNTAX скор), в съответствие с протокола на сърдечния тим на болницата.</p>	I	C	
<p>При пациенти, при които поради повишен хеморагичен риск се планира кратък срок на DAPT (30 дни), може да се отдаде предпочитание на DES вместо BMS.</p>	IIb	B	245

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

BMS = непокрит метален стент; CABG = коронарен артериален байпас-графт; CAD = коронарна артериална болест; DAPT = двойна (перорална) антитромбоцитна терапия; DES = медикамент-излъчващ стент; eGFR = изчислена гломерулна филтрация; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; MI = миокарден инфаркт; NSTEMI-ACS = остри коронарни синдроми без ST-елевация; PCI = перкутанна коронарна интервенция; SYNTAX = SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery. Времето до коронарната ангиография се изчислява от момента на хоспитализацията.

5.7. Полови специфики (вижте уеб-приложенията)

5.8. Специални популации и състояния (вижте уеб-приложенията)

5.8.1. Пациенти в напреднала възраст и немощни пациенти

5.8.1.1. Препоръки за провеждане при пациенти в напреднала възраст с остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки за провеждане при пациенти в напреднала възраст с остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Препоръчва се антиромбозното лечение да се съобрази с телесното тегло и бъбречната функция.	I	C	
Пациенти в напреднала възраст трябва да се имат предвид за инвазивна стратегия и ако е уместно реваскуларизация след внимателна оценка на потенциалните рискове и ползи, очакваната продължителност на живота, придружаващите заболявания, качеството на живота, физическата кондиция и критичността и предпочитанията на пациента.	IIa	A	408, 414–418
Трябва да се има предвид съобразяване на дозите на бета-блокери, ACE инхибиторите, ARBs и статините с цел превенция на нежелани реакции.	IIa	C	

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARBs = ангиотензин рецепторни блокери; NSTEMI-ACS = остри коронарни синдроми без ST-елевация.

5.8.2. Захарен диабет (вижте уеб-приложенията)

5.8.2.1. Препоръки за поведение при диабетни пациенти с остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки за поведение при диабетни пациенти с остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Контрол на кръвната захар			
Препоръчва се при всички пациенти с NSTEMI-ACS да се направи скрининг за диабет, а при пациенти с известен диабет или хипергликемия при постъпването да се проследяват често стойностите на кръвната захар.	I	C	

Глюкозо-понижаваща терапия трябва да се има предвид при пациенти с ACS и кръвна захар >10 mmol/L (>180 mg/dL), а при целните стойности да се съобразят с придружаващите болести при избягване на епизодите на хипогликемия.	Ila	C	
По-малко стриктен глюкозен контрол трябва да се има предвид в острата фаза и периода на наблюдение при пациенти с по-напреднала сърдечно-съдова болест, по-голяма възраст, по-голяма давност на диабета и повече придружаващи болести.	Ila	C	
Антитромбозно лечение и инвазивна стратегия			
При диабетни пациенти се препоръчва същото антитромбозно лечение, както при недиабетни пациенти.	I	C	
Инвазивната стратегия се предпочита пред неинвазивното поведение.	I	A	352, 441, 442
Препоръчва се проследяване на бъбречната функция в продължение на 2–3 дни след коронарна ангиография или PCI при пациенти с базално бъбречно нарушение или на метформин.	I	C	
При пациенти подложени на PCI се препоръчва употреба на ново поколение DESs пред BMSs.	I	A	240, 241, 443
При пациенти със стабилизирана многоклонова CAD и приемлив хирургичен риск се препоръчва CABG пред PCI.	I	A	379, 436, 444
PCI трябва да се има предвид като алтернатива на CABG при пациенти със стабилизирана многоклонова CAD и SYNTAX скор ≤22.	Ila	B	435, 445

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

ACS = остри коронарни синдроми; BMS = непокрит метален стент; CABG = коронарен артериален байпас-графт; CAD = коронарна артериална болест; DES = медикамент-излъчващ стент; NSTEMI-ACS = остри коронарни синдроми без ST-елевация; PCI = перкутанна коронарна интервенция; SYNTAX = SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery.

5.8.3. Хронична бъбречна болест (вижте уеб-приложенията)

5.8.3.1. Съобразяване на дозата на антитромбоцитните средства (вижте уеб-приложенията)

5.8.3.2. Препоръки за поведение при пациенти с хронична бъбречна болест и остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки за поведение при пациенти с хронична бъбречна болест и остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
При всички пациенти се препоръчва количествена оценка на бъбречната функция с eGFR.	I	C	
Препоръчва се приложение на същото първоначално антитромбозно лечение, както при пациенти с нормална бъбречна функция, със съответна корекция на дозировката, ако такава е показана.	I	B	453, 454
В зависимост от степента на бъбречна дисфункция се препоръчва преминаване от парентерална антикоагулация към UFH или коригиране на дозировката на фондапаринукс, еноксапарин и бивалирудин, както и дозата на нискомолекулните GPIIb/IIIa инхибитори.	I	B	453, 454
Препоръчва се преминаване от s.c. или i.v. антикоагулация към инфузия на UFH с корекция според aPTT, когато eGFR е <30 mL/min/1.73m ² (за фондапаринукс, когато eGFR е <20 mL/min/1.73 m ²).	I	C	
При пациенти подложени на инвазивна стратегия се препоръчва хидратация с изотоничен физиологичен разтвор и приложение на ниско- или изо-осмолярно контрастно средство (във възможно най-малко количество).	I	A	455–460
Коронарна ангиография и при нужда реваскуларизация се препоръчват след внимателна оценка на отношението риск-полза, с обръщане на особено внимание върху тежестта на бъбречната дисфункция.	I	B	448
При пациенти подложени на PCI се препоръчва употреба на ново поколение DESs пред BMSs.	I	B	461, 462
CABG трябва да се обсъди пред PCI при пациенти с многоклонова CAD, които имат приемлив хирургичен рисков профил и очаквана продължителност на живота >1 година.	Ila	B	463, 464
PCI трябва да се обсъди пред CABG при пациенти с многоклонова CAD, които имат висок хирургичен риск или очаквана продължителност на живота <1 година.	Ila	B	465, 466

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

aPTT = активирано парциално тромбластиново време; BMS = непокрит метален стент; CABG = коронарен артериален байпас-графт; CAD = коронарна артериална болест; CKD = хронична бъбречна болест; DES = медикамент-излъчващ стент; eGFR = изчислена гломерулна филтрация; GP = гликопротеин; i.v. = интравенозна; PCI = перкутанна коронарна интервенция; s.c. = субкутанна; UFH = нефракциониран хепарин.

5.8.4. Левокамерна дисфункция и сърдечна недостатъчност (вижте уеб-приложенията)

5.8.4.1. Препоръки за поведение при пациенти с остра сърдечна недостатъчност в условията на остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки за поведение при пациенти с остра сърдечна недостатъчност в условията на остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Препоръчва се да се направи спешна ехокардиография за оценка на LV и клапна функция и изключване на механични усложнения.	I	C	
Незабавна коронарна ангиография се препоръчва при пациенти с остра сърдечна недостатъчност и рефрактерна ангина, ST-девиация или кардиогенен шок.	I	B	1, 475, 476
Незабавна PCI се препоръчва при пациенти с кардиогенен шок при подходяща коронарна анатомия.	I	B	475
Спешен CABG се препоръчва при пациенти с кардиогенен шок, ако коронарната анатомия не е подходяща за PCI.	I	B	475
Препоръчва се пациентите с механични усложнения при NSTEMI-ACS да бъдат незабавно обсъдени от сърдечния тим.	I	C	
Инсерция на IABP трябва да се има предвид при хемодинамична нестабилност/кардиогенен шок във връзка с механични усложнения.	IIa	C	
При пациенти с кардиогенен шок може да се обсъди краткотрайна механична циркулаторна подкрепа.	IIb	C	
Рутинна употреба на IABP при пациенти с кардиогенен шок не се препоръчва.	III	B	477

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

CABG = коронарен артериален байпас-графт; IABP = интра-аортна балонна помпа; LV = левокамерна; NSTEMI-ACS = остри коронарни синдроми без ST-елевация; PCI = перкутанна коронарна интервенция.

Що се отнася до подробното медикаментозно лечение на острата сърдечна недостатъчност, препоръчваме читателят да се запознае със съответните Препоръки.⁴⁶⁹

5.8.4.2. Препоръки за поведение при пациенти със сърдечна недостатъчност след остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки за поведение при пациенти със сърдечна недостатъчност след остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
ACE инхибитор (или ARB при непоносимост към ACE инхибитори) се препоръчва при пациенти с LVEF ≤40% след стабилизация, за намаляване на риска от смърт, рекурентен MI и хоспитализация за сърдечна недостатъчност.	I	A	469, 478–481
Бета-блокатор се препоръчва при пациенти с LVEF ≤40% след стабилизация, за намаляване на риска от смърт, рекурентен MI и хоспитализация за сърдечна недостатъчност.	I	A	469, 482–486
Минералкортикоид-рецепторни антагонисти се препоръчват за намаляване на риска от хоспитализация за сърдечна недостатъчност и смърт при всички пациенти с персистираща симптоматика (NYHA клас II–IV) и LVEF ≤35%, въпреки лечението с ACE инхибитор (или ARB при непоносимост към ACE инхибитори) и бета-блокатор.	I	A	487, 488
Минералкортикоид-рецепторни антагонисти, за предпочитане еплеренон, се препоръчват за намаляване на риска от сърдечно-съдова хоспитализация и смърт при пациенти с LVEF ≤40%.	I	B	469, 525
Инструментална терапия (CRT-D или ICD, в зависимостта от ширината на QRS) се препоръчва при симптомни пациенти с тежка LV дисфункция (LVEF ≤35%) въпреки оптималното медикаментозно лечение >40 дни след остро събитие и при липса на възможности за реваскуларизация. Пациентите трябва да имат очаквана продължителност на живота >1 година с добър функционален статус.	I	A	489, 490
При пациенти с CAD и LVEF ≤35%, преди първична профилактична имплантация на ICD/CRT-D, трябва да се имат предвид тестване за резидуална исхемия и последваща реваскуларизация. След реваскуларизацията, преди първичната профилактична имплантация на ICD/CRT-D, трябва да се има предвид оценка на обратното развитие на LV ремоделиране към 6-ия месец.	IIa	B	491, 492

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин-рецепторен блокатор; CAD = коронарна артериална болест; CRT-D = сърдечна ресинхронизираща терапия с дефибрилатор; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; LV = левокамерна; LVEF = левокамерна изласкваща фракция; MI = миокарден инфаркт; NYHA = New York Heart Association.

5.8.5. Предсърдно мъждене (вижте уеб-приложенията)

5.8.5.1. Препоръки за поведение при предсърдно мъждене при пациенти с остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки за поведение при предсърдно мъждене при пациенти с остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
На всички пациенти при липса на противопоказания се препоръчва приложение на антикоагулантни лекарства още при явяването им.	I	A	497
Изследвания за откриване на исхемия трябва да се обсъдят при пациенти с предсърдно мъждене и повишени стойности на сърдечния тропонин.	IIa	C	
Пациенти с висока камерна честота			
При хемодинамично нестабилни пациенти се препоръчва електрическа кардиоверсия.	I	C	
Електрическа или фармакологична кардиоверсия с амиодарон се препоръчва при пациенти, при които е взето решение за неспешно възстановяване на синусовия ритъм (стратегия за ритъмен контрол). Тази стратегия трябва да се приложи само при първи епизод на предсърдно мъждене при конкретния пациент с давност < 48 ч. (или при пациенти без данни отТОЕ за тромби в ухото на лявото предсърдие) или ако пациентът е бил най-малко 3 седмици на антикоагулант в терапевтични граници.	I	C	
Интравенозни бета-блокери се препоръчват за забавяне на бързия камерен отговор при предсърдно мъждене при хемодинамично стабилни пациенти.	I	C	
Интравенозно приложение на сърдечни гликозиди може да се има предвид за контрол на камерната честота при недостатъчен отговор към бета-блокери.	IIb	C	
Интравенозно приложение на не-дихидропиридинови калциеви антагонисти (верапамил, дилтиазем) може да се има предвид за забавяне на камерния отговор при предсърдно мъждене при пациенти, които не са на бета-блокери и нямат признаци на сърдечна недостатъчност.	IIb	C	
Приложение на клас I антиаритмични средства (напр. енкаинид, флекаинид) не се препоръчва.	III	B	498
Вернакалант не се препоръчва.	III	C	493

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

ТОЕ = трансезофагеална ехокардиография.

5.8.6. Анемия (вижте уеб-приложенията)

5.8.7. Тромбоцитопения (вижте уеб-приложенията)

5.8.7.1. Тромбоцитопения свързана с GPlIb/IIIa инхибитори (уеб-приложения)

5.8.7.2. Хепарин-индуцирана тромбоцитопения (уеб-приложения)

5.8.7.3. Препоръки за поведение при тромбоцитопения при остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки за поведение при тромбоцитопения при остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Незабавно спиране на GPlIb/IIIa инхибитор и/или на хепарин (UFH, LMWH, други хепаринови продукти) се препоръчва в случай на тромбоцитопения <100 000/μL (или >50% относителен спад спрямо началния брой на тромбоцитите) настъпваща по време на лечението.	I	C	
При пациенти лекувани с GP IIb/IIIa инхибитори тромбоцитна трансфузия се препоръчва в случай на големи активни хеморагии или при наличие на тежка (<10 000/μL) безсимптомна тромбоцитопения.	I	C	
Лечение с нехепаринов антикоагулант се препоръчва в случай на документирана или суспектна HIT.	I	C	
За предотвратяване на възникването на HIT се препоръчва употреба на антикоагуланти с нисък или никакъв риск от HIT или краткотрайно приложение, ако избират антикоагулант е UFH или LMWH.	I	C	

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

GP = гликопротеин; HIT = хепарин-индуцирана тромбоцитопения;

LMWH = нискомолекулен хепарин (хепарин с ниско молекулно тегло);

UFH = нефракциониран хепарин.

5.8.8. Пациенти нуждаещи се от хронично обезболяващо или противовъзпалително лечение (вижте уеб-приложенията)

5.8.9. Несърдечна хирургия (вижте уеб-приложенията)

5.9. Дългосрочно лечение

5.9.1. Медикаментозна терапия за вторична превенция

Вторичната превенция на CV събития, включваща оптимална медикаментозна терапия, другите стратегии за модификация на рисковите фактори и промените в начина на живот, като диета, физически упражнения и спиране на тютюнопушенето, имат огромно значение, защото след епизод на ACS пациентите остават с висок риск от рекурентни исхемични събития.⁵²¹ Доказано е, че вторичната превенция има голямо значение за дългосрочния клиничен изход при тези пациенти.^{478,479,482,521–526}

5.9.1.1. Липидопонижаващо лечение

Препоръчва се започване на статинова терапия с висока интензивност [т.е. статинови режими, които намаляват холестерола в липопротеините с ниска плътност (low-density lipoprotein, LDL) с ~50%] колкото може по-рано след хоспитализацията при всички пациенти с NSTEMI-ACS (при липса на противопоказания). При тези, които към момента на приемането са на ниско до умерено интензивно статиново лечение, интензивността на терапията трябва да бъде увеличена, ако няма анамнеза за непоносимост към много интензивна терапия със статини или други характеристики, които биха могли да повлияят на безопасността.^{522,527,528} В това отношение, IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) е рандомизирало общо 18 144 пациенти със скорошен ACS (NSTEMI 47%, STEMI 29% и нестабилна ангина 24%) и LDL холестерол <125 mg/dL (<2.5 mmol/L) да получават езетимиб 10 mg/симвастатин 40 mg или симвастатин 40 mg (симвастатинът е бил титриран нагоре до 80 mg при LDL >79 mg/dL или >2.04 mmol/L). За период от 7 години комбинираният първичен краен показател CV смърт, MI, хоспитализация за нестабилна ангина, коронарна реваскуларизация или инсулт е бил сигнификантно по-нисък в рамото с комбинираното лечение в сравнение с рамото на монотерапия със статин [32.7% vs. 34.7%; HR 0.94 (95% CI 0.89, 0.99), $P = 0.016$].⁵²⁹ IMPROVE-IT е първото проучване със статистическа сила за клиничен изход, което е показало известна полза при добавяне на не-статиново средство към статин. Недостатъкът е, че не всички пациенти в контролното рамо са били на високо-интензивен статинов режим. Въз основа на резултатите от изпитването трябва да се има предвид допълнително понижаване на LDL-холестерол чрез добавяне на нестатинов препарат при пациенти с LDL холестерол ≥ 70 mg/dL (≥ 1.8 mmol/L) след NSTEMI-ACS, въпреки приема на максимално толерирана доза статин. Към момента на завършване на тези указания, препоръката е приложима само за езетимиб.

5.9.1.2. Антитромботна терапия

Продължителността на антитромбоцитната терапия и антикоагулацията са разгледани в точка 5.2.6 и съответно точка 5.3.2.

5.9.1.3. ACE инхибиция

ACE инхибитори се препоръчват при пациенти със систолна LV дисфункция или сърдечна недостатъчност, хипертония или диабет (трябва да бъдат приложени средства и дозировки с доказана ефикасност). ARBs са показани при пациенти, които не понасят ACE инхибитори.^{478–480,530,531}

5.9.1.4. Бета-блокери

Бета-блокери се препоръчват при липса на противопоказания при пациенти с понижена систолна LV функция (LVEF $\leq 40\%$). Трябва да се имат предвид средства и дози с доказана ефикасност.^{482–486} Бета-блокери не са изследвани в съвременни RCTs при пациенти след NSTEMI-ACS без понижаване на LV функция или сърдечна недостатъчност. В широкомащабно обсервационно проучване със статистическо уеднаквяване при пациенти с известен прекаран MI употребата на бета-блокери не е била свързана с по-нисък риск от CV events или смъртност.⁵³²

5.9.1.5. Терапия с минералкортикоид-рецепторен антагонист

При пациенти с LV (LVEF $\leq 40\%$) и сърдечна недостатъчност или диабет след NSTEMI-ACS се препоръчва терапия с алдостеронов антагонист. Беше доказано, че терапията с еплеренон намалява заболяемостта и смъртността при тези пациенти след ACS.^{487,488,525}

5.9.1.6. Антихипертензивна терапия

Препоръчва се антихипертензивна терапия (прицелно артериално налягане <140/90 mmHg) в съответствие с Препоръките на European Society of Hypertension (ESH)/ESC за лечение на артериална хипертония.⁵³³

5.9.1.7. Глюкозо-понижаваща терапия при диабетни пациенти

Тази тема излиза извън обхвата на настоящия документ и бе разгледана в наскоро публикувани препоръки.⁴³³ По правило, колкото по-напреднала е CV болест, колкото по-възрастен е пациентът, колкото по-голяма е давността на диабета и колкото повече придружаващи заболявания са налице, толкова по-малко строг трябва да бъде глюкозният контрол.

Ключови компоненти и цели на сърдечната рехабилитация, включително съвети за физическа активност, диета/съвети за хранене, отказ от тютюнопушенето, контрол на телесното тегло и целите на хиполипемичното и антихипертензивното лечение трябва да бъдат включени в епикризата.⁵³⁴

5.9.2. Промени в начина на живот и сърдечна рехабилитация

След NSTEMI-ACS трябва да се има предвид включване в добре-структурирани програми за сърдечна рехабилитация/вторична превенция, тъй като това може да повиши вероятността пациентът да спазва медикаментозния режим и да доведат да промяна в начина на живот, включително до редовни физически упражнения и спиране на тютюнопушенето и да позволи промяна на диетата.^{521,535} В рамките на програмата за сърдечна рехабилитация след NSTEMI-ACS на пациентите трябва да бъде предложено извършване на аеробни физически упражнения с цел оценка на работния капацитет и риска свързан с физическо натоварване. Препоръчват се, ако е възможно, редовни физически тренировки три или повече пъти седмично с времетраене на сесията 30 min. Обездвижени пациенти трябва да бъдат силно насърчени да започнат работни програми с нисък интензитет на натоварване след съответна рискова стратификация по отношение на физически натоварвания. Отказът от тютюнопушенето е високоефективна мярка за намаляване на заболяемостта и смъртността при пациентите след ACS.^{521,536}

5.9.3. Препоръки за дългосрочно поведение след остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки за дългосрочно поведение след остри коронарни синдроми без ST-елевация

Препоръки (относно препоръките за анти тромбозна терапия вижте точка 5.2.9 и 5.3.3)	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Препоръчва се на всички пациенти да бъдат дадени съвети за промени в начина на живот (включително отказ от тютюнопушене, редовна физическа активност и здравословна диета).	I	A	536, 537
Препоръчва се при липса на противопоказания възможно най-рано започване и дългосрочно продължаване на високо-интензивна статинова терапия.	I	A	522, 527, 528
При пациенти с LVEF ≤40% или сърдечна недостатъчност, хипертония или диабет при липса на противопоказания се препоръчва ACE инхибитор. ARB е алтернатива, особено при непоносимост към ACE инхибитори.	I	A	478–481, 530, 531, 538
При пациенти с LVEF ≤40% и липса на противопоказания се препоръчва бета-блокерна терапия.	I	A	482–486
При липса на значима бъбречна дисфункция или хиперкалиемия, ^d при пациенти с LVEF ≤35% и сърдечна недостатъчност или диабет след NSTEMI-ACS се препоръчват минерал-кортикоид-рецепторни антагонисти, за предпочитане еплеренон.	I	A	487, 488, 525
Препоръчват се прицелни стойности на диастолното артериално налягане <90 mmHg (<85 mmHg при диабетни пациенти).	I	A	539, 540
Трябва да се има предвид включване в добре-структурирани програми за сърдечна рехабилитация с цел модифициране на обичайния начин на живот и по-добро спазване на лечението.	IIa	A	535, 541–546
При пациенти с LDL холестерол ≥70 mg/dL (≥1.8 mmol/L), въпреки максимално толерираната статинова доза, трябва да се има предвид допълнителна редукция на LDL холестерол с нестатиново средство.	IIa	B	529
Трябва да се имат предвид прицелни стойности на систолното артериално налягане <140 mmHg.	IIa	B	547–549

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

^dСерумен креатинин <221 μmol/L (2.5 mg/dL) за мъже и <177 μmol/L (2.0 mg/dL) за жени, серумена концентрация на калий <5.0 mmol/L.

^eКъм момента на финализиране на Препоръките тази препоръка се отнася само за езетимиб.

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин-рецепторен блокер; LDL = липопротеин с ниска плътност; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; NSTEMI-ACS = остри коронарни синдроми без ST-елевация.

6. Критерии за качество на медицинските грижи

Отклоненията от приложението на научно доказани стратегии са свързани със значима разлика в клиничния изход. Няколко големи регистри са показали пропуски в лечението на пациенти с NSTEMI-ACS в сравнение с насоките дадени в съвременните препоръки. Често се среща недостатъчно придържане към научно доказаното лечение. Спазването на препоръките води до подобрене на клиничния изход при пациентите с ACS, включително намаление на смъртността.^{550,551} По тази причина по-доброто спазване на указанията почиващи на научни доказателства трябва да има приоритет. За подобряване на качеството на лечението и намаляване на нежеланите отклонения от научно потвърдените подходи горещо се препоръчва непрекъснат контрол на качествените показатели за медицински грижи. Последователното приложение на терапии основани на солидни данни може да има по-големи ефекти върху CV здраве в реални условия, отколкото тези получени в подобрени изпитвания популации, особено при комбинирано използване на няколко ефективни лечебни подходи. Такива програми са въведени успешно в няколко страни, включително Швеция [Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART)] (шведска уеб-система за увеличаване и развитие на научно доказаните медицински грижи при сърдечни заболявания с оценка съгласно препоръчаните терапии), Обединеното кралство [Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) registry] (регистър на националния одиторски проект за миокардния инфаркт), Германия, Италия и Израел на регионална основа, а в много други страни под формата на периодични програми. Такива програми за качествени медицински грижи са предложени и разработени от ESC и в постоянния регистър на ACS (ACS Registry) като част от програмата Euro Heart Survey. Най-важните качествени показатели за контрол и подобряване на стандартите на медицинските грижи при NSTEMI са включени в Таблица 14.

Таблица 14: Критерии за качество на медицинските грижи при пациенти с NSTEMI-ACS

• Употреба на аспирин
• Употреба на тикагрелор/прасугрел/клопидогрел
• Употреба на фондапаринукс/бивалирудин/UFH/енксапарин
• Употреба на бета-блокер при изписване на пациенти с LV дисфункция
• Употреба на статини
• Употреба на ACE-инхибитор или ARB при пациенти със систолна LV дисфункция или сърдечна недостатъчност, хипертония или диабет
• Употреба на ранни инвазивни процедури при средно- до високорискови пациенти
• Съвети/консултации за спиране на тютюнопушенето
• Включване в програма за вторична превенция/сърдечна рехабилитация
• Разработване на регионални и/или национални програми за системна оценка на критериите за качество на медицинските грижи и осигуряване на обратна връзка с отделните болници

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин-рецепторен блокер; LV = левокамерна; NSTEMI-ACS = остри коронарни синдроми без ST-елевация; UFH = нефракциониран хепарин.

7. Обобщение на стратегиите на поведение

В този раздел са обобщени диагностичните и терапевтичните стъпки обсъдени в предишните раздели. Целта е да се подчертаят най-важните етапи на поведение при пациенти с NSTEMI-ACS. При всеки отделен пациент вземането на решение трябва да бъде съобразено с анамнезата (напр. възраст, придружаващи заболявания), клиничната картина (напр. продължаваща миокардна исхемия, хемодинамична или електрическа нестабилност), нахожданията установена при началната оценка (т.е. ECG, сърдечен тропонин), определяне на подходящия момент и очакваното отношение риск-полза на наличните подходи (т.е. фармакологична терапия, инвазивна оценка, реваскуларизация).

Стъпка 1: Начална оценка и насока

Гръдната болка или други атипични симптоми карат пациента да търси медицинска помощ. Всички пациенти със suspect NSTEMI-ACS трябва да бъдат приети в спешно звено и оценени бързо от квалифициран лекар. Времето между първия медицински контакт и ECG трябва да бъде ≤ 10 min. Сърдечният ритъм на пациента трябва да бъде мониториран (Таблица 7).

Работната диагноза NSTEMI-ACS при началното поведение трябва се основава на следните параметри:

- Характеристика, продължителност и персистиране на гръдната болка, както и насочено от симптомите физикално изследване (напр. систолно артериално налягане, сърдечна честота, кардио-пулмонална аускултация, класификация по Killip)
- Оценка на вероятността за CAD въз основа на характеристиката на гръдната болка, възраст, пол, известна CAD и несърдечни прояви на атеросклероза
- 12-канална ECG (за откриване на ST-отклонения или други промени насочващи към миокардна исхемия или некроза)

Въз основа на тези данни пациентът може да бъде причислен към някоя от следните работни диагнози:

- STEMI
- NSTEMI-ACS с продължаваща исхемия или хемодинамична нестабилност
- NSTEMI-ACS без продължаваща исхемия или хемодинамична нестабилност
- NSTEMI-ACS малко вероятен

Лечението на пациентите със STEMI е обхванато в съответните Препоръки на ESC.¹ Причисляването към категорията „малко вероятен“ трябва да се прави с повишено внимание, особено при пациенти от специфични категории, като напреднала възраст или захарен диабет, и само когато има друго очевидно обяснение. Началните лечебни мерки трябва да включват нитрати (сублингвално или i.v.) при персистираща болка, хипертония или сърдечна недостатъчност. Кислородотерапия трябва да се приложи при сатурация на кислород в кръвта $<90\%$ или респираторен дистрес. Морфин (i.v. или s.c.) или алтернативни опиати се прилагат само при пациенти с персистираща тежка гръдна болка. При пациенти с продължаваща гръдна болка и неубедителна ECG трябва да се има предвид незабавна ехокардиография за изключване на алтернативни диагнози (при нужда в комбинация със

СТ ангиография), като белодробен емболизъм, перикардит или аортна дисекация и същевременно за потвърждаване на suspect NSTEMI-ACS (чрез идентифициране на сегментни нарушения в кинетиката). При съмнение за продължаваща миокардна исхемия или хемодинамични нарушения (клиничното съмнение трябва да бъде потвърдено от ехокардиографски данни за нарушена сегментна кинетика) пациентът трябва да бъде подложен на незабавна коронарна ангиография, независимо от ECG или биомаркерите с цел превенция на животозастрашаващи камерни аритмии и ограничаване на миокардната некроза. Лабораторният кръвен минимум трябва да включва сърдечен тропонин T или I (за предпочитане високочувствителен тест), серумен креатинин, хемоглобин, хематокрит, тромбоцити, кръвна захар и INR при пациенти на VKA. Стойностите на тропонина трябва да бъдат готови в рамките на 60 min и изследването на тропонин трябва да бъде повторено след 1–3 ч., когато се използват високочувствителни тропонинови проби. Жизнените показатели трябва да бъдат оценявани редовно. Насоките за избор на специфично болнично звено в случай на хоспитализация са дадени в Таблица 7. Пациенти със suspect NSTEMI-ACS трябва да бъдат наблюдавани в интердисциплинарни спешни отделения или сектори за гръдна болка до потвърждаване или изключване на диагнозата MI. При потвърдена диагноза NSTEMI-ACS в ранната фаза на хоспитализацията трябва да се определи липидния профил. В случай на продължаваща исхемия трябва да се поставят пачове за дефибрилация до извършване на спешна реваскуларизация. Препоръчва се медицинският и парамедицинският персонал, който полага грижи за пациенти със suspect NSTEMI-ACS, да има достъп до оборудване за дефибрилация и да е обучен да прави специализирана кардиологична реанимация.

Стъпка 2: Потвърждаване на диагнозата, оценка на риска и мониториране на ритъма

Веднага след като началната клинична оценка допълнена от 12-каналната ECG и първите стойности на сърдечния тропонин потвърдят диагнозата NSTEMI-ACS, трябва да се започне антитромбозно лечение (както е описано в стъпка 3), както и анти-ангинозно лечение (т.е. бета-блокери и интрати). Последващото поведение при пациента се основава на отговора към анти-ангинозното лечение и рисковата оценка, изчислена съгласно рисковия GRACE 2.0 скор (<http://www.gracescore.org/WebSite/default.aspx?ReturnUrl=%2f>), както и на резултатите от средващите изследвания на тропонина (след 1–3 ч., когато се използват високочувствителни проби). Ехокардиографията е полезна за идентифициране на отклонения съответстващи на миокардна исхемия или некроза (т.е. сегментна хипокинезия или акинезия) и трябва да се направи незабавно при пациенти с хемодинамична нестабилност с подозиран CV произход. При suspect за аортна дисекация или белодробен емболизъм трябва да се осъществи ехокардиография, изследване на D-димери и СТ ангиография съгласно съответните Препоръки на ESC.^{42,43} Ритъмно мониториране до изминаване на 24 ч. или PCI (което се случи първо) трябва да се има предвид при пациенти със NSTEMI и нисък риск от сърдечни аритмии (т.е. при отсъствие на който и да е от следните критерии: хемодинамична нестабилност, големи аритмии, LVEF $<40\%$, неуспешна реперфузия, допълнителни критични коронарни стенози или усложнения свър-

зани с PCI). Ритъмно мониториране за >24 часа трябва да се има предвид при пациенти с NSTEMI с умерен до висок риск от сърдечни аритмии (т.е. ако са налице един или повече от горните критерии).

Стъпка 3: Антитромбозно лечение

Изборът на антитромбозен режим при NSTEMI-ACS трябва да се основава на избраната стратегия на поведение (т.е. консервативна или инвазивна), както и на избрания метод на ревакуларизация (PCI vs. CABG). Дозирането на антитромбозните средства (Таблицы 8, 10 и 11) трябва да бъде съобразено с възрастта и бъбречната функция на пациента. Препоръчват се аспирин и парентерална антикоагулация. При пациенти определени за консервативно лечение след потвърждаване на диагнозата NSTEMI без висок хеморагичен риск се препоръчва тикагрелор (предпочита се пред клопидогрел). При пациенти определени за инвазивна стратегия въпросът за оптималния момент за приложение на тикагрелор (предпочита се пред клопидогрел) не е проучен, докато прасугрел се препоръчва само след коронарна ангиография при предстояща PCI.

Стъпка 4: Инвазивна стратегия

Препоръчва се радиален достъп за коронарна ангиография и при нужда ревакуларизация. Стратегиите за намаляване на хеморагичните усложнения свързани с PCI са обобщени в Таблица 12. Времето до ангиография (изчислено от първия медицински контакт) може да бъде разпределено в четири категории въз основа на рисковия профил на конкретния пациент в съответствие с Таблица 13 и Фигура 6.

- **Незабавна инвазивна стратегия (<2 ч.).** Тази стратегия, която е подобна на действията при STEMI, трябва да бъде предприета при пациенти с продължаваща исхемия, характеризираща се с поне един критерий за много висок риск. Центрове без действаща програма за STEMI трябва да трансферират пациента незабавно.
- **Ранна инвазивна стратегия (<24 ч.).** Повечето пациенти от тази категория реагират на началното фармакологично лечение, но са с повишен риск и се нуждаят от ранна ангиография последвана от ревакуларизация. Пациентите се причисляват към тази категория, ако имат поне един критерий за висок риск. При пациенти постъпили в болница без катетеризационна лаборатория това е предпоставка за своевременно трансфер.
- **Инвазивна стратегия (<72 ч.).** Това е максималното препоръчвано закъснение за коронарна ангиография при пациенти без рецидив на симптоматиката, но с поне един умерено-рисков критерий. Не е необходим спешен трансфер до болница със собствена катетеризационна лаборатория, но трябва да се спазва 72-часовия прозорец за коронарна ангиография.
- **Селективна инвазивна стратегия.** Пациенти без рецидив на гръдна болка, без признаци на сърдечна недостатъчност, без промени в началната или последващите ECG и без покачване на стойностите на сърдечния тропонин (предпочита се високочувствителен метод) са с нисък риск от последващи CV събития. В тези случаи се препоръчва (за предпочитане образен) неинвазивен стрес-тест за индуцируема исхемия преди вземане на решение за инвазивна стратегия.

Стъпка 5: Ревакуларизационни методи

Поради липса на специфични проучвания, препоръките за PCI и CABG при стабилизирани пациенти с NSTEMI-ACS са подобни на тези при стабилна CAD. При пациенти с едноклонова болест първият избор е PCI със стентиране на виновната лезия. При пациенти с многоклонова болест решението за PCI или CABG трябва да бъде индивидуализирано след обсъждане в сърдечния тим. При избрани пациенти може да има предимство последователен подход, състоящ се от лечение на виновната лезия с PCI следвана от планов CABG на невиновните лезии при доказателства за исхемия и/или съответен FFR. При пациенти на антитромбоцитна монотерапия (аспирин) подложени на PCI се препоръчва добавяне на P2Y₁₂ инхибитор (прасугрел или тикагрелор се предпочитат пред клопидогрел). Антикоагулантът трябва да бъде избран въз основа на исхемичния и хеморагичния риск и не трябва да се сменя по време на PCI. При пациенти, лекувани предварително с фондапаринукс, преди PCI трябва да се добави UFH. При антикоагулант-наивни пациенти да се обсъди бивалирудин. Ако се планира CABG и пациентът е на P2Y₁₂ инхибитор, последният трябва да се спре, а – ако състоянието и ангиографията позволяват – хирургията трябва да бъде отложена. Ако ангиографията покаже липса на ревакуларизационен потенциал поради обхвата на лезиите и/или лош дистален run-off, медикаментозната терапия за облекчаване на ангина трябва да се интензифицира.

Стъпка 6: Дехоспитализация и следболнично лечение

Въпреки че при NSTEMI-ACS повечето неблагоприятни събития настъпват в ранната фаза, рискът от MI или смърт остава повишен няколко месеца. След NSTEMI-ACS при всички пациенти се налага интензивна модификация на рисковите фактори и промяна в начина на живот, а включването в програма за сърдечна рехабилитация след изписването може да подобри съпричастността на пациента към медикаментозния режим, може да подпомогне модификацията на рисковите фактори и е свързано с подобрен клиничен изход.

8. Празници в доказателствата

- Подлежи на уточняване ролята на генетичното тестване с цел индивидуализация на лечението и подобряване на клиничния изход.
- Въпреки че чувствителните и високо-чувствителните проби за сърдечен тропонин показват по-голяма диагностична точност от конвенционалните методи, не е известно дали високо-чувствителните проби имат клинично значимо предимство пред чувствителните проби и дали има клинично значима разлика между различните проби с висока чувствителност. Диференциалната стойност на копептин при използване на високочувствителни проби за сърдечен тропонин все още не е напълно изяснена.
- Ролята на 1-ч. алгоритъм за потвърждаване и отхвърляне на остър MI при пациенти явяващи се с гръдна болка в спешното звено не е тествана в рамките на RCT. Оптималното поведение при пациенти причислени към „обсервационната зона“ съгласно 1-ч. алгоритъм все още подлежи на определяне.

- Ролята на СТ ангиография като средство за изключване на MI в спешното звено се нуждае от нова оценка следвеждането на високо-чувствителните проби за сърдечен тропонин.
- Желателно е разработването на един общ клиничен скор за съчетана оценка на исхемичния и хеморагичния риск.
- Ролята на бета-блокери по време на епизод на NSTEMI-ACS и след това при пациенти с нормална или леко потиснатата LV функция се нуждае от проучване.
- Оптималният момент на приложение на тикагрелор при пациенти предвидени за инвазивна стратегия се нуждае от определяне.
- Необходими са допълнителни данни за установяване на оптималната продължителност на двойната антиромбоцитна терапия след имплантация на стент.
- Трябва да се ускори разработката на антитоти за нормализиране на хемостазата при пациенти с продължаващи големи хеморагии на фона на P2Y₁₂ инхибитори или NOACs.
- Безопасността, ефективността и оптималната продължителност на комбинираната перорална антикоагулантна и антиромбоцитна терапия при пациенти нуждаещи се от хронична перорална антикоагулация заслужават допълнително проучване.
- Макар че няколко RCTs са сравнили CABG и PCI сред популации състоящи се предимно от пациенти със стабилна CAD при многоклонова болест, липсват съвременни сравнителни изследвания при пациенти с NSTEMI-ACS.
- Стойността на FFR-насочената PCI при NSTEMI-ACS се нуждае от допълнителни проучвания.
- Обременеността с късни CV събития, въпреки оптималното фармакологично лечение включващо ефективни P2Y₁₂ инхибитори и статини, налага преоценка на патофизиологията на тези неблагоприятни събития и иновативни превантивни стратегии.
- В момента са в ход клинични изпитвания за изясняване дали крайното понижаване на LDL-холестерол или имуно-модулиращата терапия (напр. с PCSK-9 инхибиция, интензивна CETP инхибиция, метотрексат или моноклонални анти-IL-1b антители) в допълнение към максимално поносимо статиново лечение може да подобри дългосрочната прогноза.
- Оптималната граница на стойностите на хемоглобин/хематокрит, при която трябва да се прави кръвна трансфузия при пациенти с анемия и NSTEMI-ACS се нуждае от определяне.

9. Изводи „какво да правим и да не правим“ от настоящите препоръки

	Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Диагностика			
1	Подобно на протокола 0 ч. и 3 ч., бързият протокол за изключване и потвърждаване в 0 ч. и 1 ч. се препоръчва, ако е наличен високочувствителен тест за сърдечен тропонин с утвърден алгоритъм 0 ч./1 ч. Допълнително тестване след 3–6 ч. е показано ако първите две тропонинови измервания са недостатъчно информативни, а клиничното състояние продължава да насочва към ACS.	I	B
2	Ехокардиография се препоръчва за оценка на регионалната и глобалната LV функция и за потвърждаване или изключване на диференциални диагнози.	I	C
Антиромбоцитно лечение			
3	Препоръчва се P2Y ₁₂ инхибитор в допълнение към аспирин за 12 месеца, освен при наличие на противопоказания, като прекомерен риск от хеморагии.	I	A
	• Тикагрелор (180 mg насищаща доза, 90 mg два пъти дневно) се препоръчва при липса на противопоказания при всички пациенти с умерен до висок риск от исхемични събития (напр. повишени сърдечни тропонини), независимо от началното лечение и включително при пациенти лекувани преди това с клопидогрел (който трябва да бъде спряен при започване на тикагрелор).	I	B
	• Прасугрел (60 mg насищаща доза, 10 mg дневна доза) се препоръчва при пациенти, за които се предвижда PCI, ако няма противопоказания. ^c	I	B
	• Клопидогрел (300–600 mg насищаща доза, 75 mg дневна доза) се препоръчва при пациенти, които не могат да получат тикагрелор или прасугрел или които се нуждаят от перорална антикоагулация.	I	B
4	Не се препоръчва приложение на прасугрел при пациенти с неизвестна коронарна анатомия.	III	B
Инвазивна стратегия			
5	Незабавна инвазивна стратегия (<2 ч.) се препоръчва при пациенти с поне един от следните критерии за много висок риск: хемодинамична нестабилност или кардиогенен шок; рекурентна или продължаваща гръдна болка рефрактерна на медикаментозно лечение; живото-застрашаващи аритмии или сърдечен арест; механични усложнения на MI; остра сърдечна недостатъчност с рефрактерна ангина или ST-отклонение; рекурентни динамични промени в ST-сегмента или T-вълните, особено с интермитентна ST-елевация.	I	C

6	Ранна инвазивна стратегия (<24 ч.) се препоръчва при пациенти с поне един от следните високорискови критерии: покачване или спадане на сърдечен тропонин съвместими с MI; динамични промени в ST-сегмента или Т-вълните (симптомни или безсимптомни); GRACE скор >140.	I	A
7	Инвазивна стратегия (<72 ч.) се препоръчва при пациенти с поне един от следните критерии за умерен риск: - захарен диабет - бъбречна недостатъчност (eGFR <60 mL/min/1.73 m ²) - LVEF <40% или застойна сърдечна недостатъчност - Ранна постинфарктна ангина - скорошна PCI - предшестващ CABG - рисков GRACE скор >109 r <140, или рекурентна симптоматика, или известна исхемия при неинвазивно тестване.	I	A
Коронарна реваascularизация			
8	В центрове с опит в радиалния достъп се препоръчва радиален достъп за коронарна ангиография и PCI.	I	A
9	При пациенти с многоклонова CAD се препоръчва реваascularизационната стратегия (напр. ad hoc PCI на виновната артерия, многоклонова PCI, CABG) да се съобразява с клиничния статус и придружаващите заболявания, както и с тежестта на болестта (включително разпространение, ангиографска характеристика на лезиите, SYNTAX скор) в съответствие с протокола на болничния сърдечен тим.	I	C
Вторична CV превенция			
10	Препоръчва се, ако няма противопоказания, колкото е възможно по-рано да бъде започната високо-интензивна статинова терапия, която да бъде продължена дългосрочно.	I	A

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cПротивопоказания за тикагрелор: предшестваща интракраниална хеморагия или продължаващи хеморагии. Противопоказания за прасургел: предшестваща интракраниална хеморагия, предшестващ исхемичен инсулт или транзиторна исхемична атака, или продължаващи хеморагии; прасургел по принцип не се препоръчва при пациенти ≥75 години или с телесно тегло <60 kg.

ACS = остри коронарни синдроми; CABG = коронарен артериален байпас-графт; CAD = коронарна артериална болест; eGFR = изчислена гломерулна филтрация; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; LV = левокамерна; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция MI = миокарден инфаркт; PCI = перкутанна коронарна интервенция; SYNTAX = SYNERGY between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery.

10. Уеб-приложения и придружаващи документи

Всички уеб-фигури и уеб-таблици могат да бъдат намерени в онлайн приложенията на адрес: <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Coronary-Syndromes-ACS-in-patients-presenting-without-persistent-ST-segm>

Придружаващите текстове с въпроси и отговори към тези препоръки мога да бъдат намерени чрез същия линк.

11. Благодарности

Задължени сме на Veronica Dean, Nathalie Cameron, Catherine Despres и на целия персонал на ESC Practice Guidelines за тяхната неограничена подкрепа при осъществяването на целия проект.

12. Притурка

Комитет на ESC за практически препоръки (Committee for Practice Guidelines, CPG): Jose Luis Zamorano (председател) (Испания), Victor Aboyans (Франция), Stephan Achenbach (Германия), Stefan Agewall (Норвегия), Lina Badimon (Испания), Gonzalo Barón-Esquivias (Испания), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Vax (Холандия), Héctor Bueno (Испания), Scipione Carerj (Италия), Veronica Dean (Франция), Çetin Erol (Турция), Donna Fitzsimons (UK), Oliver Gaemperli (Швейцария), Paulus Kirchhof (Обединено кралство/Германия), Philippe Kolh (Белгия), Patrizio Lancellotti (Белгия), Gregory Y.H. Lip (Обединено кралство), Petros Nihoyannopoulos (Обединено кралство), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Полша) Marco Roffi (Швейцария), Adam Torbicki (Полша), Antonio Vaz Carneiro (Португалия), StephanWindecker (Швейцария).

Национални кардиологични дружества към ESC взели активно участие в процеса на редактиране на 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation:

Армения: Armenian Cardiologists Association, Aram Chilingaryan; **Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Franz Weidinger; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; **Белгия:** Belgian Society of Cardiology, Peter R. Sinnaeve; **Босна и Херцеговина:** Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Ibrahim Terzić; **България:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Хърватия:** Croatian Cardiac Society, Davor Miličić; **Кипър:** Cyprus Society of Cardiology, Christos Eftychiou; **Чешка република:** Czech Society of Cardiology, Petr Widimsky; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Lia Bang; **Египет:** Egyptian Society of Cardiology, Adel El Etriby; **Естония:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Финландия:** Finnish Cardiac Society, Mikko Pietilä; **Бивша югославска република Македония:** Macedonian Society of Cardiology, Sasko Kedev; **Франция:** French Society of Cardiology, René Koning; **Грузия:** Georgian Society of Cardiology,

Alexander Aladashvili; **Германия:** German Cardiac Society, Franz-Josef Neumann; **Гърция:** Hellenic Cardiological Society, Kostantinos Tsioufis; **Унгария:** Hungarian Society of Cardiology, Dávid Becker; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Thorarinn Guðnason; **Израел:** Israel Heart Society, Shlomi Matetzky; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Leonardo Bolognese; **Казахстан:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Aisulu Mussagaliyeva; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Medet Beishenkulov; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Gustavs Latkovskis; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Pranas Serpytis; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Bruno Pereira; **Малта:** Maltese Cardiac Society, Caroline Jane Magri; **Молдова:** Moldavian Society of Cardiology, Aurel Grosu; **Мароко:** Moroccan Society of Cardiology, Saadia Abir-Khalil; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Alf Inge Larsen; **Полша:** Polish Cardiac Society, Andrzej Budaj; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Jorge M. Vieira Mimoso; **Румъния:** Romanian Society of Cardiology, Carmen Ginhina; **Русия:** Russian Society of Cardiology, Oleg Averkov; **Сърбия:** Cardiology Society of Serbia, Milan A. Nedeljkovic; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Martin Studenčan; **Испания:** Spanish Society

of Cardiology, José A. Barrabés; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Claes Held; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Hans Rickli; **Холандия:** Netherlands Society of Cardiology, Ron J.G. Peters; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Mohamed Sami Mourali; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Enver Atalar; **Обединено кралство:** British Cardiovascular Society, Neil Swanson; **Украйна:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko.

[†]Връзка със секционните координатори: Jean-Philippe Collet, ACTION study Group, Institut de Cardiologie, INSERM_UMRS 1166, Pitié-Salpêtrière Hospital (AP-HP), Sorbonne Universités UPMC (Paris 6), F-75013 Paris, France, Tel: +33 1 42 16 30 13, Fax: +33 1 42 16 29 31, Email: jean-philippe.collet@psl.aphp.fr

Christian Mueller, Department of Cardiology, University Hospital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Switzerland, Tel: +41 61 265 25 25, Fax: +41 61 265 53 53, Email: christian.mueller@usb.ch

Marco Valgimigli: Thoraxcenter, Erasmus MC, s Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, The Netherlands, Tel: +31 10 7033938, Fax: +31 10 7035258, Email: m.valgimigli@erasmusmc.nl

Текстът за CME (непрекъснато медицинско обучение) "2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation" [Препоръки 2015 на Европейското дружество по кардиология (ESC) за поведение при пациенти с остри коронарни синдроми без персистираща елевация на ST-сегмента] е утвърден от EBAC (Европейски борд по акредитация в кардиологията). EBAC работи в съответствие със стандартите за качество на EACCME (Европейски съвет по акредитация на непрекъснатото медицинско обучение), който е институция на UEMS (Европейски съюз на медицинските специалисти). В съответствие с указанията на EBAC/EACCME, всички участващи в тази програма автори са разкрили потенциалните конфликти на интереси, които биха могли да доведат до пристрастно отношение в статията. Организационният комитет носи отговорността да гарантира, че всички потенциални конфликти на интереси свързани с програмата ще се декларират пред участниците преди започване на дейност за CME.

Въпроси за CME върху тази статия са налични на уеб-адресите на European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> и European Society of Cardiology <http://www.esccardio.org/guidelines>.

13. Източници

1. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;**33**:2569–2619.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA,

- Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghide M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;**33**:2551–2567.
3. 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.
4. 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.
 5. Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2005;**95**:261–263.
 6. 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, Koeng W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;**33**:2252–2257.
 7. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation* 2013;**127**:2452–2457.
 8. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014;**35**:552–556.
 9. 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-sensitive troponin assays. *Am Heart J* 2013;**165**: 371–378, e373.
 10. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K, Kurz S, Stelzig C, 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.
 11. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLucca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E. 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.
 12. 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.
 13. 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. 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.
 14. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013;**368**:2004–2013.
 15. Badimon L, Padro T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;**1**:60–74.
 16. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;**357**:2482–2494.
 17. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;**124**:40–47.
 18. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;**281**:707–713.
 19. 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. 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.
 20. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;**26**:18–26.
 21. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;**54**:522–523.
 22. Canto JG, Fincher C, Kiefe CL, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;**90**:248–253.
 23. Mackay MH, Ratner PA, Johnson JL, Humphries KH, Buller CE. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 2011;**32**:3107–3114.
 24. Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Wicki K, Zellweger C, Hoeller R, Moehring B, Sou SM, Mueller M, Denhaerynck K, Meller B, Stallone F, Henseler S, Bassetti S, Geigy N, Osswald S, Mueller C. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014;**174**:241–249.
 25. Persson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Omland T, Caidahl K. Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart* 2010;**96**:1803–1808.
 26. Grani C, Senn O, Bischof M, Cippa PE, Hauffe T, Zimmerli L, Battegay E, Franzen D. Diagnostic performance of reproducible chest wall tenderness to rule out acute coronary syndrome in acute chest pain: a prospective diagnostic study. *BMJ Open* 2015;**5**:e007442.
 27. Devon HA, Rosenfeld A, Steffen AD, Daya M. Sensitivity, specificity, and sex differences in symptoms reported on the 13-item acute coronary syndrome checklist. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e000586.
 28. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, Smith SC Jr, Gibrler 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.
 29. Okamoto K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;**109**:465–470.
 30. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;**361**:858–867.
 31. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadi MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;**361**:868–877.
 32. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, Wild P, Genth-Zotz S, Warnholtz A, Giannitsis E, Mockel M, Bickel C, Peetz D, Lackner K, Baldus S, Munzel T, Blankenberg S. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA* 2011;**306**:2684–2693.
 33. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010;**56**:642–650.
 34. Haaf P, Drexler B, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Meissner J, Schaub N, Stelzig C, Freese M, Heinzelmann A, Meune C, Balmelli C, Freidank H, Winkler K, Denhaerynck K, Hochholzer W, Osswald S, Mueller C. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation* 2012;**126**:31–40.
 35. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009;**55**:1303–1306.
 36. Rubini Gimenez M, Hoeller R, Reichlin T, Zellweger C, Twerenbold R, Reiter M, Moehring B, Wildi K, Mosimann T, Mueller M, Meller B, Hochgruber T, Ziller R, Sou SM, Murray K, Sakarikos K, Ernst S, Gea J, Campodarve I, Vilaplana C, Haaf P, Steuer S, Minners J, Osswald S, Mueller C. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol* 2013;**168**:3896–3901.
 37. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011;**32**:404–411.
 38. Goodacre SW, Bradburn M, Cross E, Collinson P, Gray A, Hall AS. The Randomised Assessment of Treatment Using Panel Assay of Cardiac Markers (RATPAC) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. *Heart* 2011;**97**:190–196.
 39. 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.
 40. 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.
 41. Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Reichlin T, Stelzig C, Freese M, Haaf P, Hochholzer W, Steuer S, Bassetti S, Zellweger C, Freidank H, Peter F, Campodarve I, Meune C, Mueller C. Determinants of high-sensitivity troponin T among patients with a noncardiac cause of chest pain. *Am J Med* 2012;**125**: 491–498, e491.
 42. 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, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;**35**:3033–3069, 3069a–3069k.
43. 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, Allmen RS, Vrints CJ. 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.
 44. 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.
 45. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, Roth A, Bickel C, Baldus S, Sinning CR, Wild PS, Lubos E, Peetz 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.
 46. Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO, Keller T, Bouvaist H, Folli C, Giavarina D, Lotze U, Eggers KM, Dupuy AM, Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Maisel A, Mueller C, Labarere J. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;**3**:18–27.
 47. Lipinski MJ, Escarcega RO, D'Ascenzo F, Magalhaes MA, Baker NC, Torguson R, Chen F, Epstein SE, Miro O, Llorens P, Giannitsis E, Lotze U, Lefebvre S, Sebbane M, Cristol JP, Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Eggers KM, Charpentier S, Twerenbold R, Mueller C, Biondi-Zoccai G, Waksman R. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014;**113**:1581–1591.
 48. 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, Tajsic 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.
 49. 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, Limkakeng AT Jr, Anand I, Wu AH, Papassotiropoulos 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 IN-farction). *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:150–160.
 50. 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.
 51. Body R, Carley S, McDowell G, Jaffe AS, France M, Cruickshank K, Wibberley C, Nuttall M, Mackway-Jones K. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1332–1339.
 52. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2569–2578.
 53. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, Rogers M, Fleming S, Slade T, Coelho H, Jones-Hughes T, Nikolaou V. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;**350**:h15.
 54. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, Gimenez MR, Bergsma N, Haaf P, Druey S, Puelacher C, Moehring B, Freese M, Stelzig C, Krivoshei L, Hillinger P, Jager C, Herrmann T, Kreutzinger P, Radosavac M, Weidmann ZM, Pershyna K, Honegger U, Wagener M, Vuillomenet T, Campodarve I, Bingisser R, Miro O, Rentsch K, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ* 2015;**187**:E243–E252.
 55. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, Schindler C, Puelacher C, Wildi K, Reichlin T, Haaf P, Merk S, Honegger U, Wagener M, Druey S, Schumacher C, Krivoshei L, Hillinger P, Herrmann T, Campodarve I, Rentsch K, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am J Med* 2015;**128**:861–870.e4.
 56. Than M, Cullen L, Reid CM, Lim SH, Aldous S, Ardagh MW, Peacock WF, Parsonage WA, Ho HF, Ko HF, Kasliwal RR, Bansal M, Soerianata S, Hu D, Ding R, Hua Q, Seok-Min K, Sritara P, Sae-Lee R, Chiu TF, Tsai KC, Chu FY, Chen WK, Chang WH, Flaws DF, George PM, Richards AM. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011;**377**:1077–1084.
 57. Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J, Flaws D, Hammett CJ, Beam DM, Ardagh MW, Troughton R, Brown AF, George P, Florkowski CM, Kline JA, Peacock WF, Maisel AS, Lim SH, Lamanna A, Richards AM. 2-hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:2091–2098.
 58. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, Wildi K, Greenslade JH, Twerenbold R, Aldous S, Meller B, Tate JR, Reichlin T, Hammett CJ, Zellweger C, Ungerer JP, Rubini Gimenez M, Troughton R, Murray K, Brown AF, Mueller M, George P, Mosimann T, Flaws DF, Reiter M, Lamanna A, Haaf P, Pemberton CJ, Richards AM, Chu K, Reid CM, Peacock WF, Jaffe AS, Florkowski C, Deely JM, Than M. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1242–1249.
 59. 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 cut-off levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* 2015;**131**:2041–2050.
 60. Tong KL, Kaul S, Wang XQ, Rinkevich D, Kalvaitis S, Belcik T, Lepper W, Foster WA, Wei K. Myocardial contrast echocardiography versus thrombolysis in myocardial infarction score in patients presenting to the emergency department with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:920–927.
 61. Grenne B, Eek C, Sjoli 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.
 62. 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.
 63. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamaoui M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni AP, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons-Sel A, Steg PG, Timmis A, Yildirim A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;**34**:2949–3003.
 64. 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.
 65. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. 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.
 66. 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 echocardiographic abnormalities or 12-hour troponin elevation. *Am J Cardiol* 2011;**107**:161–167.
 67. Gaibazzi N, Squeri A, Reverberi C, Molinaro S, Lorenzoni V, Sartorio D, Senior R. Contrast stress-echocardiography predicts cardiac events in patients with

- suspected acute coronary syndrome but nondiagnostic electrocardiogram and normal 12-hour troponin. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;**24**:1333–1341.
68. Ingkanisorn 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.
 69. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, Christian TF, Balaban RS, Arai AE. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;**107**:531–537.
 70. Cury RC, Shash K, Nagurney JT, Rosito G, Shapiro MD, Nomura CH, Abbara S, Bamberg F, Ferencik M, Schmidt EJ, Brown DF, Hoffmann U, Brady TJ. Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department. *Circulation* 2008;**118**:837–844.
 71. Lockie T, Nagel E, Redwood S, Plein S. Use of cardiovascular magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes. *Circulation* 2009;**119**:1671–1681.
 72. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**288**:2693–2700.
 73. 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.
 74. Nabi F, Chang SM, Xu J, Gigliotti E, Mahmarian JJ. Assessing risk in acute chest pain: the value of stress myocardial perfusion imaging in patients admitted through the emergency department. *J Nucl Cardiol* 2012;**19**:233–243.
 75. 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.
 76. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil 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.
 77. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, Hoffmann U, Lesser JR, Mikati IA, O'Neil BJ, Shaw LJ, Shen MY, Valeti US, Raff GL. 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.
 78. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, Pope JH, Hauser TH, White CS, Weiner SG, Kalanjian S, Mullins ME, Mikati I, Peacock WF, Zakrofsky P, Hayden D, Goehler A, Lee H, Gazelle GS, Wiviott SD, Fleg JL, Udelson JE. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med* 2012;**367**:299–308.
 79. 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.
 80. 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.
 81. Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH, Laack TA, Sadosty AT, Erwin PJ, Hollander JE, Montori VM, Stiell IG, Hess EP. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2013;**20**:861–871.
 82. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;**284**:835–842.
 83. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;**163**:2345–2353.
 84. 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.
 85. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIB. *PARAGON-A and GUSTO IIB Investigators. Platelet IIB/IIIa antagonism for the reduction of acute global organization network. J Am Coll Cardiol* 2001;**38**:64–71.
 86. Mueller C, Neumann FJ, Perach W, Perruchoud AP, Buettner HJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization. *Am J Med* 2004;**117**:145–150.
 87. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:905–915.
 88. Tan NS, Goodman SG, Yan RT, Elbarouni B, Budaj A, Fox KA, Gore JM, Brieger D, Lopez-Sendon J, Langer A, van de Werf F, Steg PG, Yan AT. Comparative prognostic value of T-wave inversion and ST-segment depression on the admission electrocardiogram in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2013;**166**:290–297.
 89. 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.
 90. 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.
 91. 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. 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.
 92. Aragam 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.
 93. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTE-ACS. *Eur Heart J* 2005;**26**:865–872.
 94. 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.
 95. Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D. 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.
 96. Bawamia B, Mehran R, Qiu W, Kunadian V. Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: a review. *Am Heart J* 2013;**165**:441–450.
 97. Scirica BM. Acute coronary syndrome: emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1403–1415.
 98. Chang WC, Boersma E, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Simoons ML, Kleiman NS, Armstrong PW. Dynamic prognostication in non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from GUSTO-IIB and PURSUIT. *Am Heart J* 2004;**148**:62–71.
 99. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, Secknus MA, Hayerizadeh BF, Niebauer J, Schuler G. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur Heart J* 2006;**27**:1706–1711.
 100. Piccini JP, White JA, Mehta RH, Lokhnygina Y, Al-Khatib SM, Tricoci P, Pollack CV Jr, Montalescot G, Van de Werf F, Gibson CM, Giugliano RP, Califf RM, Harrington RA, Newby LK. Sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2012;**126**:41–49.
 101. Drew BJ, Califf RM, Funk M, Kaufman ES, Krucoff MW, Laks MM, Macfarlane PW, Somargren C, Swiryn S, Van Hare GF. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: an American Heart Association scientific statement from the councils on cardiovascular nursing, clinical cardiology, and cardiovascular disease in the young: endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Circulation* 2004;**110**:2721–2746.

102. Dressler R, Dryer MM, Coletti C, Mahoney D, Doorey AJ. Altering overuse of cardiac telemetry in non-intensive care unit settings by hardwiring the use of American Heart Association guidelines. *JAMA Intern Med* 2014;**174**:1852–1854.
103. Fox KA, Anderson FA Jr, Goodman SG, Steg PG, Pieper K, Quill A, Gore JM. 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.
104. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzensbichler 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.
105. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, Bassand JP, De Caterina R, Eikelboom JA, Gulba D, Hamon M, Helft G, Fox KA, Kristensen SD, Rao SV, Verheugt FW, Widimsky P, Zeymer U, Collet JP. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the working group on thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;**32**:1854–1864.
106. 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.
107. 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.
108. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, de Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetrau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;**162**:81–88.
109. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint PP, Simoons ML. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 2001;**22**:1997–2006.
110. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;**337**:1648–1653.
111. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;**335**:1342–1349.
112. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, Dalby AJ, Mohanavelu S, Qin J, Aroesty J, Hedgepeth CM, Stone PH, Braunwald E. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 (metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 36) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1411–1421.
113. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. *The RISC study group. Int J Cardiol* 1993;**39**:131–142.
114. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:251–256.
115. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger B, Ellims AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015;**131**:2143–2150.
116. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, Douthat L, Becker RC, Palmeri ST, Henry T, Hochman JS, Fuchs J, Antman EM, McCabe C, Braunwald E. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. *TIMI 7 Investigators. Thrombin inhibition in myocardial ischemia. Am J Cardiol* 1998;**81**:678–681.
117. Schwartz BG, Kloner RA. Drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Circulation* 2010;**122**:88–95.
118. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. *Treatments following myocardial infarction. JAMA* 1988;**260**:2088–2093.
119. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, Mukherjee D. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome—a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2013;**168**:915–921.
120. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR®. *Am Heart J* 2011;**161**:864–870.
121. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985;**5**:717–722.
122. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpegiani C, Biagini A, L'Abbate A, Maseri A. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1986;**57**:899–906.
123. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987;**60**:18A–25A.
124. Hansen JF. Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction. Review of the Danish Studies on Verapamil in Myocardial Infarction (DAVIT I and II). *Drugs* 1991;**42**(Suppl 2):43–53.
125. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;**297**:1775–1783.
126. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr, Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2007;**120**:685–692.
127. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka K, Okumura K. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988;**78**:1–9.
128. 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.
129. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC group. *Lancet* 1990;**336**:827–830.
130. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE 3rd, Schnaper HW, LeWinter MM, Linares E, Pouget JM, Sabharwal SC, Chesler E, DeMots H. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. *Results of a Veterans Administration cooperative study. N Engl J Med* 1983;**309**:396–403.
131. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, deGuise P, Pelletier GB, Rinzler D, Waters DD. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;**319**:1105–1111.
132. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, Jablonsky G, Kostuk WJ, Melendez LJ, Myers MG, Sackett DL, Sealey BJ, Tanser PH. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. *Results of a Canadian multicenter trial. N Engl J Med* 1985;**313**:1369–1375.
133. 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.
134. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;**363**:930–942.
135. Savi P, Labouret C, Delesque N, Guetta F, Lupker J, Herbert JM. P2Y₁₂, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;**283**:379–383.
136. Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y₁₂ adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2005;**31**:174–183.
137. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.
138. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. 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.
139. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, Buonamici P, Gensini GF, Abbate R, Antoniucci D. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011;**306**:1215–1223.
140. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;**109**:3171–3175.

141. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, Gick M, Caputo A, Buttner HJ, Neumann FJ. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1742–1750.
142. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schomig A, Kastrati A, von Beckerath N. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:849–856.
143. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, Husted S, Bonello L, Sibbing D, Collet JP, Huber K. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014;**35**:209–215.
144. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, Steg PG, Ferrieres J, Danchin N, Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;**360**:363–375.
145. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;**373**:309–317.
146. Gurbel PA, Tantry US, Shuldiner AR, Kereiakes DJ. Genotyping: one piece of the puzzle to personalize antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:112–116.
147. Cayla G, Hulot JS, O'Connor SA, Pathak A, Scott SA, Gruel Y, Silvain J, Vignatou JB, Huerre Y, de la Briolle A, Allanic F, Beygui F, Barthelemy O, Montalescot G, Collet JP. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA* 2011;**306**:1765–1774.
148. 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. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;**357**:2001–2015.
149. De Servi S, Goedicke J, Schirmer A, Widimsky P. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;**3**:363–372.
150. Pena A, Collet JP, Hulot JS, Silvain J, Barthelemy O, Beygui F, Funck-Brentano C, Montalescot G. Can we override clopidogrel resistance? *Circulation* 2009;**119**:2854–2857.
151. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, Van de Werf F, Downey WE, Scirica BM, Murphy SA, Antman EM. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomized trial. *Lancet* 2008;**371**:1353–1363.
152. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the onset and offset of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the Onset/Offset study. *Circulation* 2009;**120**:2577–2585.
153. 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, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**361**:1045–1057.
154. 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.
155. Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, Katus HA, Mahaffey KW, Meier B, Storey RF, Wojdyla DM, Lewis BS, Maurer G, Wallentin L, James SK. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation* 2013;**128**:1055–1065.
156. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011;**32**:2945–2953.
157. Storey RF, Oldroyd KG, Wilcox RG. Open multicentre study of the P2 T receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2001;**85**:401–407.
158. 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.
159. 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. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;**361**:2330–2341.
160. 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. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;**368**:1303–1313.
161. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, Leonardi S, Liu T, Skerjanec S, Day JR, Iwaka RS, Stuckey TD, Gogia HS, Gruberg L, French WJ, White HD, Harrington RA. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013;**382**:1981–1992.
162. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**:2999–3054.
163. Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F, Silvain J, Pena A, Cayla G, Barthelemy O, Collet JP, Montalescot G. New P2Y₁₂ inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:1542–1551.
164. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angioli P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;**369**:999–1010.
165. Collet JP, Silvain J, Bellemain-Appaix A, Montalescot G. Pretreatment with P2Y₁₂ inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome: an outdated and harmful strategy. *Circulation* 2014;**130**:1904–1914.
166. Valgimigli M. Pretreatment with P2Y₁₂ inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome is clinically justified. *Circulation* 2014;**130**:1891–1903.
167. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Mazzaferri E, Gurbel PA, Xu K, Parise H, Kirtane AJ, Brodie BR, Mehran R, Stuckey TD. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013;**382**:614–623.
168. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ. Standard vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;**305**:1097–1105.
169. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Muller U, Richardt G, Jakubowski JA, Neumann FJ. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:2159–2164.
170. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrie D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthelemy O, Beygui F, Silvain J, Vicaut E, Montalescot G. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;**367**:2100–2109.
171. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;**376**:1312–1319.
172. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1925–1934.
173. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias WL, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009;**119**:2553–2560.

174. Roberts JD, Wells GA, Le May MR, Labinaz M, Glover C, Froeschl M, Dick A, Marquis JF, O'Brien E, Goncalves S, Druce I, Stewart A, Gollob MH, So DY. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet* 2012;**379**: 1705–1711.
175. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013;**34**:1708–1713, 1713a–1713b.
176. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006;**166**:1842–1847.
177. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, Henry TD, Kini AS, Stuckey T, Cohen DJ, Berger PB, Iakovou I, Dangas G, Waksman R, Antoniucci D, Sartori S, Krucoff MW, Hermiller JB, Shawl F, Gibson CM, Chieffo A, Alu M, Moliterno DJ, Colombo A, Pocock S. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013; **382**:1714–1722.
178. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;**115**:813–818.
179. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoefl A, Huber K, Jung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Luscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J* 2014;**35**:2383–2431.
180. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;**34**:73–92.
181. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, Klugmann S, De Servi S. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010;**104**: 285–291.
182. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutrya M, Welsby IJ, Voeltz MD, Chandna H, Ramaiah C, Brtko M, Cannon L, Dyke C, Liu T, Montalescot G, Manoukian SV, Prats J, Topol EJ. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;**307**:265–274.
183. Steinhilber SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**288**:2411–2420.
184. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott 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. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;**371**: 2155–2166.
185. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kolodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, Costa F, Kowalewski M, Parati G, Lip GY, Kelm M, Valgimigli M. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2015;**350**: h1618.
186. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansal 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, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;**372**:1791–1800.
187. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Kang TS, Park BE, Kang WC, Lee SH, Yoon JH, Hong BK, Kwon HM, Jang Y. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET trial (real safety and efficacy of 3-month dual antiplatelet therapy following endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:1340–1348.
188. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, King SB 3rd, Negoita M, Liu M, de Paula JE, Mangione JA, Meireles GX, Castello HJ Jr, Nicoleta EL Jr, Perin MA, Devito FS, Labrunie A, Salvadori D Jr, Gusmao M, Staico R, Costa JR Jr, de Castro JP, Abizaid AS, Bhatt DL. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;**310**:2510–2522.
189. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the efficacy of xience/promus versus cypher to reduce late loss after stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;**125**:505–513.
190. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, Castriota F, Colombo F, Tebaldi M, Fuca G, Kubbajeh M, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R. Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;**125**:2015–2026.
191. Colombo A, Chieffo A, Frasher A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N, Oteo Dominguez JF, Steffanon L, Tarantini G, Presbitero C, Benozzi A, Pucci E, Mauri J, Cesana BM, Giustino G, Sardella G. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:2086–2097.
192. Schulz-Schupke S, Byrne RA, ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, Tolg R, Seyfarth M, Maeng M, Zrenner B, Jacobshagen C, Mudra H, von Hohenberg E, Wohrle J, Angiolillo DJ, von Merzljak B, Rifatov N, Kufner S, Morath T, Feuchtenberger A, Ibrahim T, Janssen PW, Valina C, Li Y, Desmet W, Abdel-Wahab M, Tiroch K, Hengstenberg C, Bernlochner I, Fischer M, Schunkert H, Laugwitz KL, Schomig A, Mehilli J, Kastrati A. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015;**36**:1252–1263.
193. Gilard M, Barragan P, Noryani AA, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, Castellat P, Schneeberger M, Maillard L, Bressolette E, Wojcik J, Delarche N, Blanchard D, Jouve B, Ormezzano O, Paganelli F, Levy G, Sainsous J, Carrie D, Furber A, Berland J, Darremont O, Le Breton H, Lyuyx-Bore A, Gommeaux A, Cassat C, Kermarrec A, Cazaux P, Druelles P, Dauphin R, Armengaud J, Dupouy P, Champagnac D, Ohlmann P, Endresen K, Benamer H, Kiss RG, Ungi I, Bosch J, Morice MC. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:777–786.
194. Lee CW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Han S, Lee SG, Seong IW, Rha SW, Jeong MH, Lim DS, Yoon JH, Hur SH, Choi YS, Yang JY, Lee NH, Kim HS, Lee BK, Kim KS, Lee SU, Chae JK, Cheong SS, Suh IW, Park HS, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Lee K, Jang JS, Park SJ. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2014;**129**:304–312.
195. Collet JP, Silvain J, Barthelemy O, Range G, Cayla G, Van Belle E, Cuisset T, Elhadad S, Schiele F, Lhoest N, Ohlmann P, Carrie D, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Beygui F, Vicaut E, Montalescot G. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-INTERRUPTION): a randomised trial. *Lancet* 2014;**384**:1577–1585.
196. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heesch C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Theroux P, White HD, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. *Gradient of benefit related to the revascularization strategy*. *Eur Heart J* 2002;**23**:1441–1448.
197. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, Penny F, Fridrich V, McCabe CH, Sabatine MS, Wiviott SD. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel—Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:678–685.
198. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Jafar MZ, Chandna H, Hartmann F, Leisch F, Strasser RH, Desaga M, Stuckey TD, Zelman RB, Lieber IH, Cohen DJ, Mehran R, White HD. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY timing trial. *JAMA* 2007;**297**: 591–602.
199. 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 versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**360**: 2176–2190.
200. Wang TY, White JA, Tricoci P, Giugliano RP, Zeymer U, Harrington RA, Montalescot G, James SK, Van de Werf F, Armstrong PW, Braunwald E, Califf RM, Newby LK. Upstream clopidogrel use and the efficacy and safety of early eptifibatid treatment in patients with acute coronary syndrome: an analysis

- from the early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (early ACS) trial. *Circulation* 2011;**123**:722–730.
201. Judge HM, Buckland RJ, Holgate CE, Storey RF. Glycoprotein IIb/IIIa and P2Y₁₂ receptor antagonists yield additive inhibition of platelet aggregation, granule secretion, soluble CD40 l release and procoagulant responses. *Platelets* 2005;**16**: 398–407.
 202. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;**295**:1531–1538.
 203. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, Steg PG, Valentin V, Budaj A, Granger CB, Joyner CD, Chrolavicius S, Yusuf S, Mehta SR. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:468–476.
 204. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, Miller CD, Pollack CV Jr, Feit F, Lincoff AM, Bertrand ME, Pocock S, Ware J, Ohman EM, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1734–1741.
 205. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;**355**:2203–2216.
 206. Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, White HD, Aylward PE, Wallentin L, Chen E, Lokhnygina Y, Pei J, Leonardi S, Rorick TL, Kilian AM, Jennings LH, Ambrosio G, Bode C, Cequier A, Cornel JH, Diaz R, Erkan A, Huber K, Hudson MP, Jiang L, Jukema JW, Lewis BS, Lincoff AM, Montalescot G, Nicolau JC, Ogawa H, Pfisterer M, Prieto JC, Ruzyllo W, Sinnaeve PR, Storey RF, Valgimigli M, Whellan DJ, Widimsky P, Strony J, Harrington RA, Mahaffey KW. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012;**366**:20–33.
 207. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012;**366**:1404–1413.
 208. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;**363**:1909–1917.
 209. Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation* 2012;**125**:375–380.
 210. 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.
 211. 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.
 212. Lee MS, Wali AU, Menon V, Berkowitz SD, Thompson TD, Califf RM, Topol EJ, Granger CB, Hochman JS. The determinants of activated partial thromboplastin time, relation of activated partial thromboplastin time to clinical outcomes, and optimal dosing regimens for heparin treated patients with acute coronary syndromes: a review of GUSTO-IIb. *J Thromb Thrombolysis* 2002;**14**:91–101.
 213. Hassan WM, Flaker GC, Feutz C, Petroski GF, Smith D. Improved anticoagulation with a weight-adjusted heparin nomogram in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;**2**:245–249.
 214. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001;**103**: 658–663.
 215. Martin JL, Fry ET, Sanderink GJ, Atherley TH, Guimart CM, Chevalier PJ, Ozoux ML, Pensyl CE, Bigonzi F. Reliable anticoagulation with enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the pharmacokinetics of enoxaparin in PCI (PEPCI) study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;**61**:163–170.
 216. 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, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. 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.
 217. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, Van de Werf F, Menown IB, Goodman SG, Mahaffey KW, Cohen M, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;**28**:2077–2086.
 218. 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.
 219. 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.
 220. Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L, Carrero JJ, Evans M, Spaak J, Edfors R, Jacobson SH, Andell P, Wallentin L, Jernberg T. Association between the use of fondaparinux vs low-molecular-weight heparin and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2015;**313**:707–716.
 221. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet* 2007;**369**:907–919.
 222. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, White HD, Feit F, Colombo A, McLaurin BT, Cox DA, Manoukian SV, Fahy M, Clayton TC, Mehran R, Pocock SJ. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA* 2007;**298**:2497–2506.
 223. 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, Mehilli J. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011;**365**:1980–1989.
 224. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Buttner HJ, Khattab AA, Schulz S, Blankenship JC, Pache J, Minners J, Seyfarth M, Graf I, Skelding KA, Dirschinger J, Richardt G, Berger PB, Schomig A. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;**359**: 688–696.
 225. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Gualdes M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;**365**: 699–708.
 226. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruno N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;**366**:9–19.
 227. Oler A, Whooley 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.
 228. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, Ruzyllo W, Umans VA, Vahanian A, Van De Werf F, Zeymer U. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the pentasaccharide in unstable angina (PENTUA) study. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:2183–2190.
 229. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, Afzal R, Rush B, Peters RJ, Natarajan MK, Velianou JL, Goodhart DM, Labiaz M, Tanguay JF, Fox KA, Yusuf S. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) pilot trial. *Circulation* 2005;**111**:1390–1397.
 230. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004;**292**:89–96.
 231. Brener SJ, Moliterno DJ, Lincoff AM, Steinhubl SR, Wolski KE, Topol EJ. Relationship between activated clotting time and ischemic or hemorrhagic complications:

- analysis of 4 recent randomized clinical trials of percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004;**110**:994–998.
232. Gilard M, Blanchard D, Helft G, Carrier D, Eltchaninoff H, Belle L, Finet G, Le Breton H, Bosch J. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTing and oral antiCOagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol* 2009;**104**:338–342.
 233. 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.
 234. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, ten Berg JM, Haeusler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D, Storey RF, Bueno H, Collet JP, Fauchier L, Halvorsen S, Lettino M, Morais J, Mueller C, Potpara TS, Rasmussen LH, Rubboli A, Tamargo J, Valgimigli M, Zamorano JL. 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.
 235. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschlow 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, Janssen PW, Kelder JC, Verheugt FW, De Smet BJ, Adriaenssens T, Vrolix M, Brueren GB, Vandendriessche T, 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 Mar 5; **10**(11). pii: 20140202-08. doi:10.4244/EIJY14M06_07. [Epub ahead of print]
 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. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrom SZ, Poulsen HE, Kober L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;**170**:1433–1441.
 239. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR Jr, Bhatt DL, Moliterno DJ, Becker RC, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;**4**:522–534.
 240. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, De Carlo M, Erglis A, Chechi T, Ortolani P, Schallj MJ, Diem P, Meier B, Windecker S, Juni P. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008;**337**:a1331.
 241. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, Williams DO, Slater J, Cutlip DE, Feit F. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomized trials. *BMJ* 2012;**345**:e5170.
 242. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, Bhatt DL, Slater J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012;**125**:2873–2891.
 243. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Gershlick AH, Darius H, Meredith IT, Ormiston J, Tanguay JF, Windecker S, Garratt KN, Kandzari DE, Lee DP, Simon DI, Iancu AC, Trebacz J, Mauri L. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA* 2015;**313**:1113–1121.
 244. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013;**310**:1462–1472.
 245. 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, Airoldi F, Ferlini M, Liistro M, Dellavalle A, Vranckx P, Briguori C; ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:805–815.
 246. 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. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anti-coagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;**381**:1107–1115.
 247. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz K-L, 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.
 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. Sie P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, Van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P. 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 Peri-operative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. Arch Cardiovasc Dis* 2011;**104**:669–676.
 251. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuhler M, Vranckx P, Juni P. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015;**385**:2465–2476.
 252. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan EL, Faxon DP, Feit F. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ* 2013;**347**:f6625.
 253. Dutton RP. Haemostatic resuscitation. *Br J Anaesth* 2012;**109**(Suppl 1):i39–i46.
 254. Di Minno G, Silver MJ, Murphy S. Monitoring the entry of new platelets into the circulation after ingestion of aspirin. *Blood* 1983;**61**:1081–1085.
 255. Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzalez JF, Vorchheimer DA, Fuster V, Badimon JJ. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost* 2007;**5**:82–90.
 256. Hansson EC, Shams Hakimi C, Astrom-Olsson K, Hesse C, Wallen H, Dellborg M, Albertsson P, Jeppsson A. Effects of ex vivo platelet supplementation on platelet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor. *Br J Anaesth* 2014;**112**:570–575.
 257. Zafar MU, Santos-Gallego C, Vorchheimer DA, Viles-Gonzalez JF, Elmariyah S, Giannarelli C, Sartori S, Small DS, Jakubowski JA, Fuster V, Badimon JJ. Platelet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation. *J Thromb Haemost* 2013;**11**:100–106.
 258. Patel RJ, Witt DM, Saseen JJ, Tillman DJ, Wilkinson DS. Randomized, placebo-controlled trial of oral phytonadione for excessive anticoagulation. *Pharmacotherapy* 2000;**20**:1159–1166.
 259. Fondevila CG, Grosso SH, Santarelli MT, Pinto MD. Reversal of excessive oral anticoagulation with a low oral dose of vitamin K1 compared with acenocoumarin discontinuation. *A prospective, randomized, open study. Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;**12**:9–16.
 260. Ageno W, Crowther M, Steidl L, Utoro C, Mera V, Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, Venco A. Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost* 2002;**88**:48–51.
 261. Ageno W, Garcia D, Silingardi M, Galli M, Crowther M. A randomized trial comparing 1 mg of oral vitamin K with no treatment in the management of warfarin-associated coagulopathy in patients with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:732–733.
 262. Crowther MA, Ageno W, Garcia D, Wang L, Witt DM, Clark NP, Blostein MD, Kahn SR, Vesely SK, Schulman S, Kovacs MJ, Rodger MA, Wells P, Anderson D, Ginsberg J, Selby R, Siragusa S, Silingardi M, Dowd MB, Kearon C. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;**150**:293–300.
 263. Crowther MA, Julian J, McCarty D, Douketis J, Kovacs M, Biagini L, Schnurr T, McGinnis J, Gent M, Hirsh J, Ginsberg J. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;**356**:1551–1553.

264. Ageno W, Garcia D, Aguilar MI, Douketis J, Finazzi G, Imberti D, Iorio A, Key NS, Lim W, Marietta M, Prisco D, Sarode R, Testa S, Tosoletto A, Crowther M. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, part 2: treatment. *Am J Hematol* 2009;**84**:584–588.
265. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;**141**:e44S–88S.
266. Liesenfeld KH, Staab A, Harttner S, Formella S, Clemens A, Lehr T. Pharmacometric characterization of dabigatran hemodialysis. *Clin Pharmacokinet* 2013;**52**:453–462.
267. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;**124**:1573–1579.
268. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, Luan P, Hutchaleelaha A, Inagaki M, Conley PB, Phillips DR, Sinha U. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013;**19**:446–451.
269. Verheugt FW, Steinhilber SR, Hamon M, Darius H, Steg PG, Valgimigli M, Marso SP, Rao SV, Gershlick AH, Lincoff AM, Mehran R, Stone GW. Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;**4**:191–197.
270. Ndrepepa G, Schulz S, Neumann FJ, Byrne RA, Hoppmann P, Cassese S, Ott I, Fusaro M, Ibrahim T, Tada T, Richardt G, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A. Bleeding after percutaneous coronary intervention in women and men matched for age, body mass index, and type of antithrombotic therapy. *Am Heart J* 2013;**166**:534–540.
271. Vranckx P, Campo G, Anselmi M, Bolognese L, Colangelo S, Biondi-Zoccai G, Moreno R, Piva T, Favero L, Prati F, Nazzaro M, Diaz Fernandez JF, Ferrarri R, Valgimigli M. Does the site of bleeding matter? A stratified analysis on location of TIMI-graded bleedings and their impact on 12-month outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *EuroIntervention* 2012;**8**:71–78.
272. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, French J, Held C, Horrow J, Husted S, Lopez-Sendon J, Lassila R, Mahaffey KW, Storey RF, Harrington RA, Wallentin L. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011;**32**:2933–2944.
273. Lopes RD, Subherwal S, Holmes DN, Thomas L, Wang TY, Rao SV, Magnus Ohman E, Roe MT, Peterson ED, Alexander KP. The association of in-hospital major bleeding with short-, intermediate-, and long-term mortality among older patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;**33**:2044–2053.
274. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation* 2011;**123**:2736–2747.
275. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, Byrne RA, Mehilli J, Neumann FJ, Richardt G, Schulz S, Laugwitz KL, Massberg S, Schomig A, Kastrati A. Validation of the bleeding academic research consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2012;**125**:1424–1431.
276. Ndrepepa G, Guerra E, Schulz S, Fusaro M, Cassese S, Kastrati A. Weight of the bleeding impact on early and late mortality after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis* 2015;**39**:35–42.
277. Baber U, Kovacic J, Kini AS, Sharma SK, Dangas G, Mehran R. How serious a problem is bleeding in patients with acute coronary syndromes? *Curr Cardiol Rep* 2011;**13**:312–319.
278. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, Kastrati 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.
279. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;**24**:1815–1823.
280. Leibundgut G, Pache J, Schulz S, Berger PB, Ferenc M, Gick M, Mehilli J, Kastrati A, Neumann FJ. Collagen plug vascular closure devices and reduced risk of bleeding with bivalirudin versus heparin plus abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention for non ST-segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2013;**26**:623–629.
281. 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.
282. Marso SP, Amin AP, House JA, Kennedy KF, Spertus JA, Rao SV, Cohen DJ, Messenger JC, Rumsfeld JS. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;**303**:2156–2164.
283. Schulz-Schupke S, Helde S, Gewalt S, Ibrahim T, Linhardt M, Haas K, Hoppe K, Bottiger C, Groha P, Bradaric C, Schmidt R, Bott-Flugel L, Ott I, Goedel J, Byrne RA, Schneider S, Burgdorf C, Morath T, Kufner S, Joner M, Cassese S, Hoppmann P, Hengstenberg C, Pache J, Fusaro M, Massberg S, Mehilli J, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A. Comparison of vascular closure devices vs manual compression after femoral artery puncture: the ISAR-CLOSURE randomized clinical trial. *JAMA* 2014;**312**:1981–1987.
284. Shi J, Ji H, Ren F, Wang G, Xu M, Xue Y, Chen M, Qi J, Li L. Protective effects of tranexamic acid on clopidogrel before coronary artery bypass grafting: a multicenter randomized trial. *JAMA Surg* 2013;**148**:538–547.
285. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:672–684.
286. Mehta RH, Sheng S, O'Brien SM, Grover FL, Gammie JS, Ferguson TB, Peterson ED. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: incidence, risk factors, time trends, and outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;**2**:583–590.
287. Paone G, Likosky DS, Brewer R, Theurer PF, Bell GF, Cogan CM, Prager RL. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 2014;**97**:87–93; discussion 93–84.
288. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB, Mazer CD, Bridges CR, Despotis GJ, Jointer K, Clough ER. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012;**94**:1761–1781.
289. Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, Nowicki ER, Houghtaling PL, Blackstone EH, Sabik JF 3rd. Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both? *Ann Thorac Surg* 2011;**91**:1780–1790.
290. Hardy JF, Belisle S, Van der Linden P. Efficacy and safety of activated recombinant factor VII in cardiac surgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;**22**:95–99.
291. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy S, Tao L, Olavegogeoascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012;**366**:1489–1497.
292. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;**292**:1555–1562.
293. Sherwood MW, Wang Y, Curtis JP, Peterson ED, Rao SV. Patterns and outcomes of red blood cell transfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2014;**311**:836–843.
294. Nikolsky E, Mehran R, Sadeghi HM, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW. Prognostic impact of blood transfusion after primary angioplasty for acute myocardial infarction: analysis from the CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;**2**:624–632.
295. Silvain J, Abtan J, Kerneis M, Martin R, Finzi J, Vignoulou JB, Barthelemy O, O'Connor SA, Luyt CE, Brechet N, Mercadier A, Brugier D, Galier S, Collet JP, Chastre J, Montalescot G. Impact of red blood cell transfusion on platelet aggregation and inflammatory response in anemic coronary and noncoronary patients: the TRANSFUSION-2 study (impact of transfusion of red blood cell on platelet activation and aggregation studied with flow cytometry use and light transmission aggregometry). *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1289–1296.
296. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**4**:CD002042.
297. Kansagara D, Dyer E, Englander H, Fu R, Freeman M, Kagen D. Treatment of anemia in patients with heart disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;**159**:746–757.
298. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a

- meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med* 2013;**173**:132–139.
299. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, Rumsey MP, McKenzie M, Alcorn KW, Panza JA. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT randomized pilot study). *Am J Cardiol* 2011;**108**:1108–1111.
300. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, Ohman EM, Roe MT, Boden WE, Harrington RA, Peterson ED. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;**155**:1047–1053.
301. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2015;**350**:h1354.
302. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, Reeves BC. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015;**372**:997–1008.
303. 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. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**360**:2165–2175.
304. Thiele H, Rach J, Klein N, Pfeiffer D, Hartmann A, Hambrecht R, Sick P, Eitel I, Desch S, Schuler G. 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 (LIPSIAN-NSTEMI trial). *Eur Heart J* 2012;**33**:2035–2043.
305. Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, Iijima R, Keta D, Byrne RA, Pache J, Seyfarth M, Schomig A, Kastrati A. Patterns of presentation and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Cardiology* 2009;**113**:198–206.
306. Kerensky RA, Wade M, Deedwania P, Boden WE, Pepine CJ. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1456–1463.
307. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, Fuster V. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1985;**5**:609–616.
308. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;**343**:915–922.
309. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;**32**:2045–2051.
310. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:C13–C18.
311. Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, Kato K, Uemura S, Yu B, Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Tian J, Hu S, Soeda T, Lee H, McNulty I, Park SJ, Jang Y, Prasad A, Lee S, Zhang S, Porto I, Biasucci LM, Crea F, Jang IK. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: a 3-vessel optical coherence tomography study. *Am Heart J* 2014;**167**:59–67.
312. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, Virmani R, Muller JE. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:940–949.
313. Shishehbor MH, Lauer MS, Singh IM, Chew DP, Karha J, Brener SJ, Moliterno DJ, Ellis SG, Topol EJ, Bhatt DL. In unstable angina or non-ST-segment acute coronary syndrome, should patients with multivessel coronary artery disease undergo multivessel or culprit-only stenting? *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:849–854.
314. Sgarbossa EB, Birnbaum Y, Parrillo JE. Electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction: current concepts for the clinician. *Am Heart J* 2001;**141**:507–517.
315. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakamura S, Yoshida M, Mitsuha N, Hata T. Electrocardiographic features in patients with acute myocardial infarction associated with left main coronary artery occlusion. *Heart* 2004;**90**:1059–1060.
316. de Winter RJ, Verouden NJ, Wellens HJ, Wilde AA. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med* 2008;**359**:2071–2073.
317. Tahvanainen M, Nikus KC, Holmvang L, Clemmensen P, Sclarovsky S, Birnbaum Y, Kelbaek H, Huhtala H, Tilsted HH, Eskola MJ. Factors associated with failure to identify the culprit artery by the electrocardiogram in inferior ST-elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2011;**44**:495–501.
318. Tanaka A, Shimada K, Tearney GJ, Kitabata H, Taguchi H, Fukuda S, Kashiwagi M, Kubo T, Takarada S, Hirata K, Mizukoshi M, Yoshikawa J, Bouma BE, Akasaka T. Conformational change in coronary artery structure assessed by optical coherence tomography in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1608–1613.
319. Kato M, Dote K, Sasaki S, Kagawa E, Nakano Y, Watanabe Y, Higashi A, Itakura K, Ochiuni Y, Takiguchi Y. Presentations of acute coronary syndrome related to coronary lesion morphologies as assessed by intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *Int J Cardiol* 2013;**165**:506–511.
320. Pijls NH, Tanaka N, Fearon WF. Functional assessment of coronary stenoses: can we live without it? *Eur Heart J* 2013;**34**:1335–1344.
321. Gersh BJ, Frye RL. Methods of coronary revascularization—things may not be as they seem. *N Engl J Med* 2005;**352**:2235–2237.
322. Bavy 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.
323. 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.
324. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. 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.
325. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C. 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.
326. 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.
327. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong YH, Kozinski M, Engstrom T, Di Pasquale G, Kochman W, Ardissino 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.
328. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, Kiemeneij F, Amoroso G, Patterson MS, Suttorp MJ, Tijssen JG, Laarman GJ. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2009;**95**:807–812.
329. 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, Vicaut E. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009;**302**:947–954.
330. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1416–1424.
331. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, Kontos MC, McCord J, Miller TD, Morise A, Newby LK, Ruberg FL, Scordo KA, Thompson PD. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;**122**:1756–1776.
332. De Ferrari GM, Fox KA, White JA, Giugliano RP, Tricoci P, Reynolds HR, Hochman JS, Gibson CM, Theroux P, Harrington RA, Van de Werf F, White HD, Califf RM, Newby LK. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observations from 37,101 patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;**3**:37–45.
333. Solomon MD, Go AS, Shilane D, Boothroyd DB, Leong TK, Kazi DS, Chang TI, Hlatky MA. Comparative effectiveness of clopidogrel in medically managed patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2249–2257.
334. 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, Lakhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM, TRIL-OGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;**367**:1297–1309.
335. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, Katus H, Morais J, Steg PG, Storey RF, Stevens S, Wallentin L, Harrington RA. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011;**342**:d3527.
336. Williams B, Menon M, Satran D, Hayward D, Hodges JS, Burke MN, Johnson RK, Poulouse AK, Traverse JH, Henry TD. Patients with coronary artery disease not

- amenable to traditional revascularization: prevalence and 3-year mortality. *Cathet Cardiovasc Interv* 2010;**75**:886–891.
337. Henry TD, Satran D, Hodges JS, Johnson RK, Poulouse AK, Campbell AR, Garberich RF, Bart BA, Olson RE, Boisjolie CR, Harvey KL, Arndt TL, Traverse JH. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J* 2013;**34**:2683–2688.
 338. Dorfman TA, Iskandrian AE. Takotsubo cardiomyopathy: state-of-the-art review. *J Nucl Cardiol* 2009;**16**:122–134.
 339. Bellandi B, Salvadori C, Parodi G, Ebert AG, Petix N, Del Pace S, Boni A, Pestelli F, Fineschi M, Giomi A, Cresti A, Giuliani G, Venditti F, Querceto L, Gensini GF, Bolognese L, Bovenzi F. [Epidemiology of Tako-Tsubo cardiomyopathy: the Tuscany registry for Tako-Tsubo cardiomyopathy]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2012;**13**:59–66.
 340. Sy F, Basraon J, Zheng H, Singh M, Richina J, Ambrose JA. Frequency of takotsubo cardiomyopathy in postmenopausal women presenting with an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2013;**112**:479–482.
 341. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR, Napp LC, Widera C, Franke J, Fijalkowski M, Nowak R, Fijalkowska M, Volkmann I, Katus HA, Wollert KC, Bauersachs J, Erne P, Luscher TF, Thum T, Templin C. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;**35**:999–1006.
 342. Madhavan M, Prasad A. Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz* 2010;**35**:240–243.
 343. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Vogelsberg H, Voehringer M, Sechtem U. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute coronary syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:523–527.
 344. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H, Takeshita A. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998;**351**:1165–1169.
 345. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tuller D, von Birgelen C, Roffi M, Moschovitis A, Khattab AA, Wenaweser P, Bonvini R, Pedrazzini G, Kornowski R, Weber K, Trelle S, Luscher TF, Taniwaki M, Matter CM, Meier B, Juni P, Windecker S. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012;**308**:777–787.
 346. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Valgimigli M, Tespili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, Gomez-Hospital JA, Baz JA, Martin-Yuste V, van Geuns RJ, Alfonso F, Bordes P, Tebaldi M, Masotti M, Silvestro A, Backx B, Brugaletta S, van Es GA, Serruys PW. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (examination): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;**380**:1482–1490.
 347. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, Vranckx P, Campo G, Tumscitz C, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Marchesini J, Parrinello G. Two-year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia study). *JACC Cardiovasc Interv* 2014;**7**:20–28.
 348. Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK, Gudnason T, Maeng M, Alstrom P, Andersson J, Calais F, Carlsson J, Collste O, Gotberg M, Hardhammar P, Ioanes D, Kallryd A, Linder R, Lundin A, Odenstedt J, Omerovic E, Puskar V, Todt T, Zellerroth E, Ostlund O, James SK. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;**371**:1111–1120.
 349. 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. 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.
 350. Rao SV, Hess CN, Barham B, Aberle LH, Anstrom KJ, Patel TB, Jorgensen JP, Maffei EL Jr., Jolly SS, Jacobs A, Newby LK, Gibson CM, Kong DF, Mehran R, Waksman R, Gilchrist IC, McCourt BJ, Messenger JC, Peterson ED, Harrington RA, Krucoff MW. A registry-based randomized trial comparing radial and femoral approaches in women undergoing percutaneous coronary intervention: the SAFE-PCI for Women (Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;**7**:857–867.
 351. Hamon M, Pristipino C, Di Mario C, Nolan J, Ludwig J, Tubaro M, Sabate M, Mauri-Ferre J, Huber K, Niemela K, Haude M, Wijns W, Dudek D, Fajadet J, Kiemeneij F. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and working groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention* 2013;**8**:1242–1251.
 352. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLuca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. 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.
 353. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ. Randomized Intervention Trial of unstable Angina I. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized intervention trial of unstable angina. *Lancet* 2002;**360**:743–751.
 354. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet* 2000;**356**:9–16.
 355. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, Zhang Y, Muramatsu T, Feldman T, Holmes DR, Mack M, Morice MC, Stahle E, Colombo A, de Vries T, Morel MA, Dawkins KD, Kappetein AP, Mohr FW. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation* 2013;**128**:141–151.
 356. Genereux P, Palmerini T, Caixeta A, Rosner G, Green P, Dressler O, Xu K, Parise H, Mehran R, Serruys PW, Stone GW. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: the residual SYNTAX (SYNergy between PCI with TAXus and cardiac surgery) score. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:2165–2174.
 357. Curtis JP, Schreiner G, Wang Y, Chen J, Spertus JA, Rumsfeld JS, Brindis RG, Krumholz HM. All-cause readmission and repeat revascularization after percutaneous coronary intervention in a cohort of Medicare patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:903–907.
 358. Meadows ES, Bae JP, Zagar A, Sugihara T, Ramaswamy K, McCracken R, Heiselman D. Rehospitalization following percutaneous coronary intervention for commercially insured patients with acute coronary syndrome: a retrospective analysis. *BMC Res Notes* 2012;**5**:342.
 359. 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.
 360. Martensson S, Gyrd-Hansen D, Prescott E, Andersen PK, Zwisler AD, Osler M. Trends in time to invasive examination and treatment from 2001 to 2009 in patients admitted first time with non-ST elevation myocardial infarction or unstable angina in Denmark. *BMJ Open* 2014;**4**:e004052.
 361. 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, e1571.
 362. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, Nwakanma LU, Yuh DD. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;**135**:503–511, e501–503.
 363. Deyell MW, Ghali WA, Ross DB, Zhang J, Hemmelgarn BR. Timing of nonemergent coronary artery bypass grafting and mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2010;**159**:490–496.
 364. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, Brilakis ES, Ohman EM, Chen AY, Wang TY, Peterson ED, Roe MT, Holper EM. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;**3**:419–427.
 365. Lim E, Ali Z, Ali A, Routledge T, Edmonds L, Altman DG, Large S. Indirect comparison meta-analysis of aspirin therapy after coronary surgery. *BMJ* 2003;**327**:1309.
 366. Gavaghan TP, GebSKI V, Baron DW. Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery. A placebo-controlled, randomized study. *Circulation* 1991;**83**:1526–1533.
 367. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, Testa L, Sheiban I, Sangiorgi G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;**27**:2667–2674.
 368. Sun JC, Whitlock R, Cheng J, Eikelboom JW, Thabane L, Crowther MA, Teoh KH. The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies. *Eur Heart J* 2008;**29**:1057–1071.
 369. Deja MA, Kargul T, Domaradzki W, Stachel T, Mazur W, Wojakowski W, Goccol R, Gaszewska-Zurek E, Zurek P, Pytel A, Wos S. Effects of preoperative aspirin in coronary artery bypass grafting: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;**144**:204–209.

370. Biancari F, Airaksinen KE, Lip GY. Benefits and risks of using clopidogrel before coronary artery bypass surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials and observational studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;**143**: 665–675, e664.
371. Nijjer SS, Watson G, Athanasiou T, Malik IS. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J* 2011;**32**:2970–2988.
372. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ, Cho P, Sell J, Fan J, Antonino MJ, Tantry US, Gurbel PA. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circulation Cardiovasc Interv* 2012;**5**:261–269.
373. Rastan AJ, Eckenstein JI, Hentschel B, Funkat AK, Gummert JF, Doll N, Walther T, Falk V, Mohr FW. Emergency coronary artery bypass graft surgery for acute coronary syndrome: beating heart versus conventional cardioplegic cardiac arrest strategies. *Circulation* 2006;**114**:477–485.
374. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R, Lansky AJ, Weisz G, Nikolsky E, Argenziano M, Williams MR, Colombo A, Aylward PE, Stone GW. Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;**3**:1059–1067.
375. Harling L, Moscarelli M, Kidher E, Fattouch K, Ashrafian H, Athanasiou T. The effect of off-pump coronary artery bypass on mortality after acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;**169**:339–348.
376. Stamou SC, Hill PC, Haile E, Prince S, Mack MJ, Corso PJ. Clinical outcomes of non-elective coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;**131**:28–33.
377. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;**373**:1190–1197.
378. 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.
379. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami 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. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;**367**:2375–2384.
380. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014;**35**:2541–2619.
381. 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 ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:2389–2397.
382. Hasdai D, Harrington RA, Hochman JS, Califf RM, Battler A, Box JW, Simoons ML, Deckers J, Topol EJ, Holmes DR Jr. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade and outcome of cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:685–692.
383. 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.
384. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 1999; **131**:47–59.
385. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennemdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;**367**: 1287–1296.
386. Stefanini GG, Baber U, Windecker S, Morice MC, Sartori S, Leon MB, Stone GW, Serruys PW, Wijns W, Weisz G, Camenzind E, Steg PG, Smits PC, Kandzari D, Von Birgelen C, Galatius S, Jeger RV, Kimura T, Mikhail GW, Itchhaporia D, Mehta L, Ortega R, Kim HS, Valgimigli M, Kastrati A, Chieffo A, Mehran R. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomized trials. *Lancet* 2013;**382**:1879–1888.
387. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, Pedrazzini G, Hornig B, Bertel O, Bonetti P, De Servi S, Brunner-La Rocca HP, Ricard I, Pfisterer M. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010;**363**:2310–2319.
388. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;**5**:CD004587.
389. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park SJ, Perry R, Racz M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009;**119**:3198–3206.
390. Moses JW, Mehran R, Nikolsky E, Lasala JM, Corey W, Albin G, Hirsch C, Leon MB, Russell ME, Ellis SG, Stone GW. Outcomes with the paclitaxel-eluting stent in patients with acute coronary syndromes: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1165–1171.
391. Yan AT, Yan RT, Tan M, Fung A, Cohen EA, Fitchett DH, Langer A, Goodman SG, Canadian Acute Coronary Syndromes 1 and 2 Registry Investigators. Management patterns in relation to risk stratification among patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 2007;**167**:1009–1016.
392. Poon S, Goodman SG, Yan RT, Bugiardini R, Bierman AS, Eagle KA, Johnston N, Huynh T, Grondin FR, Schenck-Gustafsson K, Yan AT. Bridging the gender gap: insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2012;**163**: 66–73.
393. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, Kiefe CI, Frederick PD, Sopko G, Zheng ZJ, Investigators N. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA* 2012;**307**:813–822.
394. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Pache J, Seyfarth M, Blasini R, Hall D, Neumann FJ, Schomig A. Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;**287**:210–215.
395. Alfredsson J, Lindback J, Wallentin L, Swahn E. Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: from the Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Eur Heart J* 2011;**32**:3128–3136.
396. Chew DP, Juergens C, French J, Parsonage W, Horsfall M, Brieger D, Quinn S. An examination of clinical intuition in risk assessment among acute coronary syndromes patients: observations from a prospective multi-center international observational registry. *Int J Cardiol* 2014;**171**:209–216.
397. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, Nambi V, Christenson RH, Hashim IA, Hoogeveen RC, Ayers CR, Sun W, McGuire DK, Ballantyne CM, de Lemos JA. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1441–1448.
398. Dey S, Flather MD, Devlin G, Brieger D, Gurfinkel EP, Steg PG, Fitzgerald G, Jackson EA, Eagle KA, Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2009;**95**:20–26.
399. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, Aylward P, Topol EJ, Califf RM. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med* 1999; **341**:226–232.
400. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Sabatine MS, Rifai N, Giugliano RP, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Antman EM, Braunwald E. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy. *Circulation* 2004;**109**:580–586.
401. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, Vach W, Johnsen SP, Thuesen L, Lassen JF. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010; **304**:763–771.
402. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, Schwartz JB, Redberg RF, Hochman JS, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. *Circulation* 2006;**114**: 1380–1387.

403. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios IF, Maree AO, Wells Q, Bozkurt B, Labresh KA, Liang L, Hong Y, Newby LK, Fletcher G, Peterson E, Wexler L. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;**118**:2803–2810.
404. Vaccarino V, Parsons L, Peterson ED, Rogers WJ, Kiefe CI, Canto J. Sex differences in mortality after acute myocardial infarction: changes from 1994 to 2006. *Arch Intern Med* 2009;**169**:1767–1774.
405. Mehilli J, Kastrati A, Bollwein H, Dibra A, Schuhlen H, Dirschinger J, Schomig A. Gender and restenosis after coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2003;**24**:1523–1530.
406. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, Brogan GX Jr, Boden WE, Roe MT, Ohman EM, Gibler WB, Newby LK. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines) national quality improvement initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:832–837.
407. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, Baxter PD, West TH, Simms AD, Blaxill J, Greenwood DC, Fox KA, West RM. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. *The myocardial ischaemia national audit project 2003-2010*. *Eur Heart J* 2012;**33**:630–639.
408. Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, Zahn R, Senges J, Zeymer U. 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.
409. 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. 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.
410. 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.
411. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. 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.
412. 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.
413. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The global registry of acute coronary events, 1999 to 2009—GRACE. *Heart* 2010;**96**:1095–1101.
414. 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 ≥ 90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE initiative. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:1790–1797.
415. Devlin G, Gore JM, Elliott J, Wijesinghe N, Eagle KA, Avezum A, Huang W, Brieger D. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2008;**29**:1275–1282.
416. Malkin CJ, Prakash R, Chew DP. The impact of increased age on outcome from a strategy of early invasive management and revascularisation in patients with acute coronary syndromes: retrospective analysis study from the ACACIA registry. *BMJ Open* 2012;**2**:e000540.
417. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca 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.
418. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, Murena E, Antonicelli R, Sacco A, Steffenino G, Bonechi F, Mossuti E, Manari A, Tolaro S, Toso A, Daniotti A, Piscione F, Morici N, Cesana BM, Jori MC, De Servi S. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;**5**:906–916.
419. Andreotti F, Rocca B, Husted S, Ajan RA, Ten Berg J, Cattaneo M, Collet JP, De Caterina R, Fox KA, Halvorsen S, Huber K, Hylek EM, Lip GY, Montalescot G, Morais J, Patrono C, Verheugt FW, Wallentin L, Weiss TW, Storey RF. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2015 Jul 9; doi: 10.1093/eurheartj/ehv304 [Epub ahead of print].
420. 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**:747–62.
421. 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.
422. Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, Dalby AJ, Prabhakaran D, Brogan GX Jr, Giugliano RP, James SK, Tanguay JF, Pollack CV Jr, Harrington RA, Braunwald E, Newby LK. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2013;**165**:918–925, e912.
423. Conaway DG, O'Keefe JH, Reid KJ, Spertus J. Frequency of undiagnosed diabetes mellitus in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2005;**96**:363–365.
424. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;**359**:2140–2144.
425. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007;**93**:72–77.
426. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. *Data from the Euro Heart Survey ACS*. *Diabet Med* 2005;**22**:1542–1550.
427. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;**298**:765–775.
428. Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes Care* 2009;**32**:531–540.
429. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation* 2011;**123**:798–813.
430. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;**25**:1990–1997.
431. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J* 2010;**31**:1557–1564.
432. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005;**26**:1255–1261.
433. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskiran MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Ezquerro EA, Avogaro A, Badimon L, Baranava E, Beteridge J, Ceriello A, Funck-Brentano C, Gulba DC, Kjekshus JK, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;**34**:3035–3087.
434. Verges B, Avignon A, Bonnet F, Catargi B, Cattan S, Cosson E, Ducrocq G, Elbaz M, Fredenrich A, Gourdy P, Henry P, Lairez O, Leguerrier AM, Monpere C, Moulin P, Verges-Patois B, Roussel R, Steg G, Valensi P. Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome. *Diabetes Metab* 2012;**38**:113–127.
435. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, Dawkins KD, Mack MJ. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;**43**:1006–1013.
436. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, Oldroyd KG, Flather M, Roughton M, Nihoyannopoulos P, Bagger JP, Morgan K, Beatt KJ. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDIA (Coronary Artery Revascularization in DIAbetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:432–440.
437. Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP. Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients. *Eur Heart J* 2011;**32**:2748–2757.
438. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic

- outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;**118**:1626–1636.
439. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. 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.
440. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Theroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;**104**:2767–2771.
441. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfredsson J, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Windhausen F, Sabatine MS. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:106–111.
442. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;**25**:190–198.
443. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N, Imani F, de Jaegere PP, Sianos G, van Domburg RT, Serruys PW. The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2007;**28**:26–32.
444. Verma S, Farkouh ME, Yanagawa B, Fitchett DH, Ahsan MR, Ruel M, Sud S, Gupta M, Singh S, Gupta N, Cheema AN, Leiter LA, Fedak PW, Teoh H, Latter DA, Fuster V, Friedrich JO. Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;**1**:317–328.
445. Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc* 2013;**2**:e000354.
446. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, Knudtson ML. 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.
447. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. 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.
448. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. 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.
449. 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.
450. Grand'Maison A, Charest AF, Geerts WH. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;**5**:291–305.
451. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2012;**125**:2649–2661.
452. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, Lufft V, Wand DD, Philipp T, Bruck H. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010;**70**:703–712.
453. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Laufenberg CV, Klutman M, Gowda N, Gulba D. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2005;**26**:2285–2293.
454. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, Valentin V, Moccetti T, Chrolavicius S, Afzal R, Yusuf S. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2007;**147**:304–310.
455. 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.
456. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**291**:2328–2334.
457. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Joo GW, Chae IH, Choi DJ, Oh BH, Lee MM, Park YB, Kim HS. Renal toxicity evaluation and comparison between Visipaque (iodixanol) and Hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:924–930.
458. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Micheletti C, Bellandi F. Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;**4**:456–462.
459. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;**348**:491–499.
460. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, Gelormini JL, Labinaz M, Moreyra AE. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007;**115**:3189–3196.
461. Tsai TT, Messenger JC, Brennan JM, Patel UD, Dai D, Piana RN, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Dokholyan RS, Peterson ED, Douglas PS. Safety and efficacy of drug-eluting stents in older patients with chronic kidney disease: a report from the linked CathPCI Registry-CMS claims database. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1859–1869.
462. Shenoy C, Boura J, Orshaw P, Harjai KJ. Drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease: a prospective registry study. *PLoS One* 2010;**5**:e15070.
463. 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.
464. 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.
465. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF, Kontos MC, Wiviott SD. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010;**121**:357–365.
466. Yan LQ, Guo LJ, Zhang FC, Gao W. The relationship between kidney function and angiographically-derived SYNTAX score. *Can J Cardiol* 2011;**27**:768–772.
467. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA Jr. 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.
468. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;**113**:646–659.
469. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;**33**:1787–1847.
470. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf 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 counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): a final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;**382**:1638–1645.
471. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant* 2012;**31**:117–126.
472. Kirklin JK. Long-term mechanical circulatory support: could it really have a public health impact? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;**44**:198–200.
473. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson L, Miller M, Young JB. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;**144**:584–603; discussion 597–588.
474. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;**371**:993–1004.

475. 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.
476. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, Col J, White HD. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006;**295**:2511–2515.
477. Buerke M, Prondzinsky R, Lemm H, Dietz S, Buerke U, Ebel H, Bushnaq H, Silber RE, Werdan K. Intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of infarction-related cardiogenic shock—review of the current evidence. *Artif Organs* 2012;**36**:505–511.
478. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Gelman MA, 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.
479. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;**349**:1893–1906.
480. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;**362**:772–776.
481. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD investigators. *N Engl J Med* 1991;**325**:293–302.
482. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1385–1390.
483. CIBIS-II Investigators. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:9–13.
484. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**344**:1651–1658.
485. MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;**353**:2001–2007.
486. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;**26**:215–225.
487. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;**364**:11–21.
488. 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.
489. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;**346**:877–883.
490. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:225–237.
491. Al-Khatib SM, Hellkamp AS, Lee KL, Anderson J, Poole JE, Mark DB, Bardy GH. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with prior coronary revascularization in the Sudden Cardiac Death in HEart Failure Trial (SCD-HEFT). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**:1059–1065.
492. Barsheshet A, Goldenberg I, Moss AJ, Huang DT, Zareba W, McNitt S, Klein HU, Guetta V. Effect of elapsed time from coronary revascularization to implantation of a cardioverter defibrillator on long-term survival in the MADIT-II trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;**22**:1237–1242.
493. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhoff P. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;**33**:2719–2747.
494. Camm AJ, Kirchhoff P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorennek B, Haldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;**31**:2369–2429.
495. Lippi G, Picanza A, Formentini A, Bonfanti L, Cervellin G. The concentration of troponin I is increased in patients with acute-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2014;**173**:579–580.
496. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, Granger CB, Alexander JH, Atar D, Gersh BJ, Mohan P, Harjola VP, Horowitz J, Husted S, Hylek EM, Lopes RD, McMurray JJ, Wallentin L. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2014;**129**:625–634.
497. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;**131**:492–501.
498. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW, and the CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;**324**:781–788.
499. Young 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.
500. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, Wallentin L, Peters R, Budaj A, Fox KA, Joyner CD, Chrolavicius S, Granger CB, Mehta S, Yusuf S. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010;**31**:50–58.
501. 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.
502. 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.
503. McClure MW, Berkowitz SD, Sparapani R, Tuttle R, Kleiman NS, Berdan LG, Lincoff AM, Deckers J, Diaz R, Karsch KR, Gretler D, Kitt M, Simoons M, Topol EJ, Califf RM, Harrington RA. Clinical significance of thrombocytopenia during a non-ST-elevation acute coronary syndrome. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) trial experience. *Circulation* 1999;**99**:2892–2900.
504. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, Buratti S, Brennan DM, Moliterno DJ, Topol EJ, Ardissino D. Thrombocytopenia caused by abximizab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2004;**109**:2203–2206.
505. Gore JM, Spencer FA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Steg PG, Granger CB, FitzGerald G, Agnelli G. Thrombocytopenia in patients with an acute coronary syndrome (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol* 2009;**103**:175–180.
506. Vora AN, Chenier M, Schulte PJ, Goodman S, Peterson ED, Pieper K, Jolicoeur ME, Mahaffey KW, White H, Wang TY. Long-term outcomes associated with hospital acquired thrombocytopenia among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2014;**168**:189–196, e181.
507. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;**2010**:135–143.
508. Warkentin TE. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia—from purpura to thrombosis. *N Engl J Med* 2007;**356**:891–893.
509. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J* 2000;**140**:206–211.
510. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AW, Campo G, Hamm C, ten Berg J, Bolognese L, Saia F, Danzi GB, Briguori C, Okmen E, King SB, Moliterno DJ, Topol EJ. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2010;**31**:35–49.
511. Tempelhof MW, Benzuly KH, Fintel D, Krichavsky MZ. Eptifibatid-induced thrombocytopenia: with thrombosis and disseminated intravascular coagulation immediately after left main coronary artery percutaneous coronary angioplasty. *Tex Heart Inst J* 2012;**39**:86–91.

512. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, Smith JW, Toltl LJ, George JN, Kelton JG. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev* 2013;**27**:137–145.
513. McCullough J. Overview of platelet transfusion. *Semin Hematol* 2010;**47**:235–242.
514. Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2013;**368**:737–744.
515. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;**344**:1286–1292.
516. Patrignani P, Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs. *Biochim Biophys Acta* 2015;**1851**:422–432.
517. Patrono C, Baigent C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart. *Circulation* 2014;**129**:907–916.
518. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanus A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;**382**:769–779.
519. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, Leslie K, Rao-Melacini P, Chrolavicius S, Yang H, Macdonald C, Avezum A, Lanthier L, Hu W, Yusuf S. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;**154**:523–528.
520. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, Wang CY, Garutti RI, Jacka MJ, Sigamani A, Srinathan S, Biccari BM, Chow CK, Abraham V, Tiboni M, Pettit S, Szczeklik W, Lurati Buse G, Botto F, Guyatt G, Heels-Ansdell D, Sessler DI, Thorlund K, Garg AX, Mrkocbrada M, Thomas S, Rodseth RN, Pearce RM, Thabane L, McQueen MJ, VanHelder T, Bhandari M, Bosch J, Kurz A, Polanczyk C, Malaga G, Nagele P, Le Manach Y, Leuwer M, Yusuf S. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;**307**:2295–2304.
521. 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.
522. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AN. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;**350**:1495–1504.
523. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982;**247**:1707–1714.
524. Vancrimont P, Rouleau JL, Wun CC, Ciampi A, Klein M, Sussex B, Arnold JM, Moyer L, Pfeffer M. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:229–236.
525. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**348**:1309–1321.
526. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;**339**:489–497.
527. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala 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 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;**376**:1670–1681.
528. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;**352**:1425–1435.
529. 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. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;**372**:2387–97.
530. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;**342**:145–153.
531. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;**358**:1547–1559.
532. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL; Reach Registry Investigators. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;**308**:1340–1349.
533. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013;**34**:2159–2219.
534. Piepoli MF, Corra U, Abreu A, Cupples M, Davos C, Doherty P, Hofer S, Garcia-Porrero E, Rauch B, Vigorito C, Voller H, Schmid JP. Challenges in secondary prevention of cardiovascular diseases: a review of the current practice. *Int J Cardiol* 2015;**180**:114–119.
535. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005;**143**:659–672.
536. 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.
537. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, van Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation* 2005;**112**:924–934.
538. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;**362**:782–788.
539. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;**351**:1755–1762.
540. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;**317**:703–713.
541. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;**116**:682–692.
542. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;**13**:369–374.
543. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation* 2010;**121**:63–70.
544. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Svanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth 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 Heart J* 2012;**33**:1635–1701.
545. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**1**:CD001800.
546. 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.
547. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized fever trial. *Eur Heart J* 2011;**32**:1500–1508.
548. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarsen A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;**364**:849–857.
549. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;**27**:923–934.
550. Nallamothu B, Fox KA, Kennelly BM, Van de Werf F, Gore JM, Steg PG, Granger CB, Dabbous OH, Kline-Rogers E, Eagle KA. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2007;**93**:1552–1555.
551. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;**109**:745–749.