

Четвърта универсална дефиниция на миокардния инфаркт (2018)

Kristian Thygesen* (Дания), **Joseph S. Alpert*** (САЩ), **Allan S. Jaffe** (САЩ), **Bernard R. Chaitman** (САЩ), **Jeroen J. Вaх** (Холандия), **David A. Morrow** (САЩ), **Harvey D. White*** (Нова Зеландия): административни отговорници от името на обединена работна група по универсална дефиниция на миокардния инфаркт на European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF)

Автори/Членове на работната група/Председатели: **Kristian Thygesen*** (Дания), **Joseph S. Alpert*** (САЩ), **Allan S. Jaffe** (САЩ), **Bernard R. Chaitman** (САЩ), **Jeroen J. Вaх** (Холандия), **David A. Morrow** (САЩ), **Harvey D. White*** (Нова Зеландия), **Hans Mickley** (Дания), **Filippo Crea** (Италия), **Frans Van deWerf** (Белгия), **Chiara Vucchiarelli-Ducci** (Обединено кралство), **Hugo A. Katus** (Германия), **Fausto J. Pinto** (Португалия), **Elliott M. Antman** (САЩ), **Christian W. Hamm** (Германия), **Raffaele De Caterina** (Италия), **James L. Januzzi Jr** (САЩ), **Fred S. Apple** (САЩ), **Maria Angeles Alonso Garcia** (Испания), **S. Richard Underwood** (Обединено кралство), **John M. Carty Jr** (САЩ), **Alexander R. Lyon** (Обединено кралство), **P. J. Devereaux** (Канада), **Jose Luis Zamorano** (Испания), **Bertil Lindahl** (Швеция), **William S. Weintraub** (САЩ), **L. Kristin Newby** (САЩ), **Renu Virmani** (САЩ), **Pascal Vranckx** (Белгия), **Don Cutlip** (САЩ), **Raymond J. Gibbons** (САЩ), **Sidney C. Smith** (САЩ), **Dan Atar** (Норвегия), **Russell V. Luepker** (САЩ), **Rose Marie Robertson** (САЩ), **Robert O. Bonow** (САЩ), **P. Gabriel Steg** (Франция), **Patrick T. O'Gara** (САЩ), **Keith A. A. Fox** (Обединено кралство)

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

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

Actavis • AstraZeneca • **BAYER** • GEDEON RICHTER • NOVARTIS • **SERVIER** • ZENTIVA

Рецензенти: **David Hasdai** (CPG координатор) (Израел), **Victor Aboyans** (Франция), **Stephan Achenbach** (Германия), **Stefan Agewall** (Норвегия), **Thomas Alexander** (Индия), **Alvaro Avezum** (Бразилия), **Emanuele Barbato** (Италия), **Jean-Pierre Bassand** (Франция), **Eric Bates** (САЩ), **John A. Bittl** (САЩ), **Günter Breithardt** (Германия), **Héctor Bueno** (Испания), **Raffaele Bugiardini** (Италия), **Mauricio G.**

* Автори за кореспонденция. **Kristian Thygesen**, Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Palle Juul-Jensens Boulevard, DK-8200 Aarhus N, Denmark. Tel: +45 78452262, Fax: +45 78452260, Email: kthygesen@oncable.dk; krthyg@rm.dk. **Joseph S. Alpert**, Department of Medicine, University of Arizona College of Medicine, 1501 N. Campbell Ave., P.O. Box 245037, Tucson AZ 85724-5037, USA. Tel: +1 5206262763, Email: jalpert@email.arizona.edu. **Harvey D. White**, Green Lane Cardiovascular Service, Auckland City Hospital, Private Bag 92024, 1030 Auckland, New Zealand. Tel: +64 96309992, Fax: 00 64 9 6309915, Email: harveyw@adhb.govt.nz.

Съдържанието на този експертен консенсус на ESC/ACC/AHA/WHF се публикува само за персонални и образователни нужди. Не се разрешава комерсиална употреба. Никоя част от експертния консенсус на ESC/ACC/AHA/WHF не може да бъде превеждана или възпроизвеждана под каквато и да било форма без писмено разрешение от ESC или ACC, или AHA, или WHF. Разрешение може да бъде получено след подаване на писмена молба до Oxford University Press, издателя на European Heart Journal и органа оторизиран да дава такива разрешения от името на ESC, ACC, AHA и WHF (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Отказ от отговорност: Експертният консенсус на ESC/ACC/AHA/WHF представя вижданията на ESC, ACC, AHA и WHF и е създаден след внимателно съобразяване с научните и медицинските знания и доказателства налични към момента на публикуването му. ESC, ACC, AHA и WHF не носят отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или несъвпадение между експертния консенсус на ESC/ACC/AHA/WHF и всяка друга официална препоръка или експертен консенсус издаден от съответните органи по обществено здраве, особено отнасящите се до добрата медицинска практика или терапевтичните стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид експертния консенсус на ESC/ACC/AHA/WHF при изграждане на клиничната си преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии; експертният консенсус на ESC/ACC/AHA/WHF обаче в никакъв случай не отменя индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения, съответстващи на здравното състояние на всеки пациент и съобразени с неговото желание, а когато се налага и/или е необходимо, смнението на лицето полагащо грижи за пациента. Експертният консенсус на ESC/ACC/AHA/WHF не освобождава здравните специалисти от пълно съобразяване със съответните официални актуализирани препоръки или експертни консенсуси, издадени от компетентните обществени здравни органи с цел обслужване на конкретния случай при всеки пациент съответно на одобрените от науката данни, отговарящи на съответните им етични и професионални задължения. Здравните специалисти са задължени да се запознаят с приложимите към момента на предписването им правила и наредби отнасящи се за лекарства и медицински устройства.

Тази статия беше публикувана едновременно в *European Heart Journal*, *Journal of the American College of Cardiology*, *Circulation* и *Nature Reviews Cardiology*. Всички права запазени.

© 2018 European Society of Cardiology, American College of Cardiology, American Heart Association, and World Heart Foundation. Статиите са идентични, с изключение на незначителни стилистични и печатни разлики съответстващи на стила на всеки журнал. При цитиране на тази статия може да бъде използван всеки от тези варианти.

Cohen (САЩ), George Dangas (САЩ), James A. de Lemos (САЩ), Victoria Delgado (Холандия), Gerasimos Filippatos (Гърция), Edward Fry (САЩ), Christopher B. Granger (САЩ), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Mark A. Hlatky (САЩ), Borja Ibanez (Испания), Stefan James (Швеция), Adnan Kastrati (Германия), Christophe Leclercq (Франция), Kenneth W. Mahaffey (САЩ), Laxmi Mehta (САЩ), Christian Müller (Швейцария), Carlo Patrono (Италия), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Daniel Piñeiro (Аржентина), Marco Roffi (Швейцария), Andrea Rubboli (Италия), Samin Sharma (САЩ), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Michael Tendera (Полша), Marco Valgimigli (Швейцария), Allard C. van der Wal (Холандия), Stephan Windecker (Швейцария)

Редактор: проф. Асен Гудев, дмн, FESC, FACC – Ръководител на Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна” – ИСУЛ.

Декларациите за конфликт на интереси на всички експерти участващи в разработката на този експертен консенсус могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC www.escardio.org/guidelines

Публикувано онлайн преди отпечатването на 25 август 2018 г.

Ключови думи Експертен консенсус • Миокарден инфаркт • MI тип 1 • MI тип 2 • MI тип 3 • MI тип 4a • MI тип 4b • MI тип 4c • MI тип 5 • Сърдечен тропонин • Високочувствителен сърдечен тропонин • Миокардно увреждане • Прекаран миокарден инфаркт • Безсимптомен миокарден инфаркт • Рекурентен миокарден инфаркт • Реинфаркт • Сърдечно процедурно миокардно увреждане • Такоцубо синдром • Миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии (MINOCA)

Съдържание

Съкращения и акроними	3	20. Миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии	17
1. Какво ново в универсалната дефиниция на миокардния инфаркт?	4	21. Миокардно увреждане и/или инфаркт във връзка с бъбречно заболяване	17
2. Универсални дефиниции на миокардното увреждане и миокардния инфаркт: резюме.....	5	22. Миокардно увреждане и/или инфаркт при критично болни пациенти	18
3. Увод	5	23. Биохимичен подход за диагностициране на миокардно увреждане и инфаркт	18
4. Патологични характеристики на миокардната исхемия и инфаркта	6	24. Анализни проблеми при сърдечните тропонини.....	19
5. Биомаркерно откриване на миокардно увреждане и инфаркт.....	7	25. 99-а перцентилна горна референтна граница.....	20
6. Клинични картини на миокардния инфаркт	8	26. Работни критерии за миокардно увреждане и инфаркт.....	20
7. Клинична класификация на миокардния инфаркт.....	8	27. Електрокардиографска диагностика на миокардния инфаркт.....	21
7.1. Миокарден инфаркт тип 1.....	9	28. Използване на допълнителни електрокардиографски отвеждания	22
7.2. Миокарден инфаркт тип 2.....	9	29. Електрокардиографска диагностика на миокардно увреждане.....	23
7.3. Миокарден инфаркт тип 2 и миокардно увреждане.....	11	30. Прекаран или безсимптомен/неразпознат миокарден инфаркт.....	23
7.4. Миокарден инфаркт тип 3.....	11	31. Състояния затрудняващи електрокардиографската диагностика на миокардния инфаркт.....	24
8. Миокардно увреждане свързано с коронарна процедура.....	13	32. Проводни нарушения и пейсмейкъри	24
9. Миокарден инфаркт свързан с перкутанна коронарна интервенция (миокарден инфаркт тип 4a).....	13	33. Предсърдно мъждене	24
10. Стент/скафолд тромбоза свързана с перкутанна коронарна интервенция (миокарден инфаркт тип 4b).....	14	34. Образни методи.....	24
11. Рестеноза свързана с перкутанна коронарна интервенция (миокарден инфаркт тип 4c).....	14	34.1. Ехокардиография.....	24
12. Миокарден инфаркт свързан с коронарен артериален байпас графт (миокарден инфаркт тип 5).....	14	34.2. Радионуклидна образна диагностика.....	26
13. Други дефиниции на миокарден инфаркт свързан с перкутанна коронарна интервенция или коронарен артериален байпас графт	15	34.3. Образна диагностика със сърдечен магнитен резонанс	26
14. Рекурентен миокарден инфаркт	15	34.4. Компютърна томографска коронарна ангиография.....	26
15. Реинфаркт.....	15	35. Прилагане на образна диагностика при остър миокарден инфаркт.....	26
16. Миокардно увреждане и инфаркт свързани със сърдечни процедури различни от реваскуларизация.....	16	36. Прилагане на образна диагностика при късно представяне на миокардния инфаркт.....	26
17. Миокардно увреждане и инфаркт във връзка с несърдечни процедури.....	16	37. Регулаторни перспективи при миокардния инфаркт в клинични изпитвания.....	26
18. Миокардно увреждане или инфаркт свързани със сърдечна недостатъчност.....	16	38. Безсимптомен/неразпознат миокарден инфаркт в епидемиологични проучвания и програми за качество	26
19. Такоцубо синдром.....	17	39. Индивидуално и публично приложение на дефиницията за миокарден инфаркт.....	26
		40. Глобални перспективи на дефиницията на миокардния инфаркт	28

41. Използване на универсалната дефиниция на миокардния инфаркт в системата на здравеопазване.....	28
42. Приложение.....	28
43. Благодарности.....	29
44. Източници.....	29

Съкращения и акроними

ACC	American College of Cardiology Американска колегия по кардиология	LoD	Limit of detection Граница на доловимост
ACS	Acute coronary syndrome Остър коронарен синдром	LGE	Late gadolinium enhancement Късно гадолиниев контрастиране
AHA	American Heart Association Американска сърдечна асоциация	LGE-CMR resonance	Late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance Сърдечен магнитен резонанс с късно гадолиниев контрастиране
ARC-2	Academic Research Consortium-2 Академичен изследователски консорциум-2	LV	Left ventricular Левокамерен/на/но/ни
AUC	Area under the curve Площ под кривата	LVH	Left ventricular hypertrophy Левокамерна хипертрофия
CAD	Coronary artery disease Коронарна артериална болест	MI	Myocardial infarction Миокарден инфаркт
CABG	Coronary artery bypass grafting Коронарнен артериален байпас графт	MINOCA	Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries Миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии
CKD	Chronic kidney disease Хронично бъбречно заболяване	MONICA	MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular diseases Мониториране на тенденции и детерминанти при сърдечно-съдови заболявания
CK-MB	Creatine kinase MB isoform MB-изоформа на креатин киназата	MPS	Myocardial perfusion scintigraphy Миокардна перфузионна скинтиграфия
CMR	Cardiac magnetic resonance Сърдечен магнитен резонанс/ядрено-магнитен резонанс	NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute Национален институт „сърце, бял дроб и кръв“
CTCA	Computed tomographic coronary angiography Компютърна томографска коронарна ангиография	NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction Миокарден инфаркт без ST-елевация
cTn	Cardiac troponin Сърдечен тропонин	PET	Positron emission tomography Позитрон емисионна томография
cTnI	Cardiac troponin I Сърдечен тропонин I	PCI	Percutaneous coronary intervention Перкутанна коронарна интервенция
cTnT	Cardiac troponin T Сърдечен тропонин T	POC	Point of care До леглото на болния, на място, експресен/но тест/изследване
CT	Computed tomography Компютърна томография	RBBB	Right bundle branch block Десен бедрен блок
CV	Coefficient of variation Вариационен коефициент	SPECT	Single photon emission computed tomography Единично фотонна емисионна компютърна томография
EF	Ejection fraction Изтласкваща фракция	STEMI	ST-elevation myocardial infarction Миокарден инфаркт с ST-елевация
ECG	Electrocardiogram or electrocardiographic Електрокардиограма или електрокардиографски/а/о	ST-T	ST-segment-T wave ST-сегмент-T-вълна
HF	Heart failure Сърдечна недостатъчност	TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction Тромболиза при миокарден инфаркт
hs-cTn	High-sensitivity cardiac troponin Високочувствителен сърдечен тропонин	TTS	Takotsubo syndrome Такоцубо синдром
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Международна федерация по клинична химия и клинична лаборатория	UDMI	Universal Definition of Myocardial Infarction Универсална дефиниция на миокардния инфаркт
ISFC	International Society and Federation of Cardiology Международно дружество и федерация по кардиология	URL	Upper reference limit Горна референтна граница
LAD	Left anterior descending artery Лява предна десцендентна артерия	WHF	World Heart Federation Световна сърдечна федерация
LBBB	Left bundle branch block Ляв бедрен блок	WHO	World Health Organization Световна здравна организация

1. Какво ново в универсалната дефиниция на миокардния инфаркт?

Какво ново в универсалната дефиниция на миокардния инфаркт?
<p>Нови концепции</p> <ul style="list-style-type: none"> Разграничение между миокарден инфаркт и миокардно увреждане. Подчертаване на разликата между перипроцедурно миокардно увреждане след сърдечни или несърдечни процедури и сърдечен инфаркт. За оценка на реполаризационните нарушения при тахикардия, пейсирание и честотно зависими проводни нарушения се взема предвид електрическото ремоделиране (сърдечна памет). Прилагане на сърдечно-съдов магнитен резонанс за определяне на етиологията на миокардното увреждане. Прилагане на компютърна томографска коронарна ангиография при suspectен миокарден инфаркт.
<p>Актуализирани концепции</p> <ul style="list-style-type: none"> Миокарден инфаркт тип 1: Подчертаване на каузалната връзка между плаковата руптура и коронарната атеротромбоза; нова <i>Фигура 3</i>. Миокарден инфаркт тип 2: Условия на нарушен баланс между кислородни нужди и доставка без връзка с остра коронарна атеротромбоза; нови <i>Фигури 4 и 5</i>. Миокарден инфаркт тип 2: Значение на наличието или отсъствието на коронарна артериална болест за прогнозата и терапията. Разграничение между миокардно увреждане и миокарден инфаркт тип 2; нова <i>Фигура 6</i>. Миокарден инфаркт тип 3: Изясняване защо миокардният инфаркт тип 3 е полезна категория за разграничаване от внезапна сърдечна смърт. Миокарден инфаркт тип 4 и 5: Подчертаване на разликата между свързано с процедура/операция миокардно увреждане и свързан с процедура/операция миокарден инфаркт. Сърдечен тропонин: Анализни проблеми при сърдечните тропонини; нова <i>Фигура 7</i>. Подчертаване на ползата от високочувствителните анализи за сърдечни тропонини. Съображения относно употребата на бързи протоколи за изключване или потвърждаване на миокардно увреждане и миокарден инфаркт. Въпроси свързани със специфични критерии за диагностична промяна („делта“) при използването на сърдечни тропонини за откриване или изключване на остро миокардно увреждане. Обсъждане на новопоявили се несвързани със сърдечната честота десен бедрен блок съчетан със специфичен модел на реполаризация. Елевацията на ST-сегмента в отвеждане aVR в съчетание със специфичен модел на реполаризация като еквивалент на STEMI. Откриване на миокардна исхемия в ECG при пациенти с имплантиран сърдечен дефибрилатор или пейсмейкър. Повишено значение на образната диагностика, включително на изобразяването с ядрен магнитен резонанс, за поставяне на диагноза миокарден инфаркт; нова <i>Фигура 8</i>.
<p>Нови глави</p> <ul style="list-style-type: none"> Takotsubo синдром. MINOCA. Хронично бъбречно заболяване. Предсърдно мъждене. Регулаторни перспективи при миокардния инфаркт. Безсимптомен или неразпознат миокарден инфаркт.

ECG = електрокардиограма; MINOCA = миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии; STEMI = миокарден инфаркт с ST-елевация.

2. Универсални дефиниции на миокардното увреждане и миокардния инфаркт: резюме

Универсални дефиниции на миокардното увреждане и миокардния инфаркт
Критерии за миокардно увреждане
Терминът миокардно увреждане трябва да се използва, когато има данни за повишени стойности на сърдечен тропонин (сТп) при минимум една стойност над 99-а перцентилна горна референтна граница (URL). Миокардното увреждане се счита за остро, ако има покачване и/или спадане на стойностите на сТп.
Критерии за остър миокарден инфаркт (MI тип 1, 2 и 3)
Терминът остър миокарден инфаркт трябва да се използва, когато има остро миокардно увреждане с клинични данни за остра миокардна исхемия и с данни за покачване и/или спадане на стойностите на сТп при минимум една стойност над 99-а перцентилна URL и поне една от следните особености: <ul style="list-style-type: none"> • Симптоми на миокардна исхемия; • Нови исхемични ECG промени; • Развитие на патологични Q зъбци; • Образни данни за нова загуба на витален миокард или ново нарушение на сегментната кинетика по модел съвместим с исхемична етиология; • Идентифициране на коронарен тромб с ангиография или аутопсия (не се отнася за MI тип 2 или 3). Пост мортем демонстрацията на остра атеротромбоза в артерията снабдяваща инфарктирания миокард покрива критериите за <i>MI mun 1</i> . Данните за дисбаланс между миокардна кислородна доставка и нужди, несвързан с остра атеротромбоза, покриват критериите за <i>MI mun 2</i> . Сърдечната смърт при пациенти със симптоми сочещи миокардна исхемия и предполагаеми нови исхемични ECG промени, преди стойностите на сТп да са налични или патологични, покрива критериите за <i>MI mun 3</i> .
Критерии за свързан с коронарна процедура миокарден инфаркт (MI тип 4 и 5)
Свързаният с перкутанна коронарна интервенция (PCI) MI се определя като MI тип 4а. Свързаният с коронарен артериален байпас (CABG) MI се определя като MI тип 5. Свързаният с коронарна процедура MI ≤ 48 часа след съответната процедура/операция се дефинира при покачване на стойностите на сТп над 99-а перцентилна URL условно с > 5 пъти за MI тип 4а и условно с > 10 пъти за MI тип 5 при пациенти с нормални базални стойности. Пациенти с предпроцедурно повишени стойности на сТп, при които предпроцедурното ниво на Тп е стабилно (отклонения ≤ 20%) или спада, трябва да покриват критериите за покачване > 5 или съответно > 10 пъти, а промяната спрямо базалните стойности трябва да бъде > 20%. Допълнително трябва да е налице и една от следните характеристики: <ul style="list-style-type: none"> • Нови исхемични ECG промени (този критерий се отнася само за MI тип 4а); • Развитие на нови патологични Q зъбци; • Образни данни за предполагаемо нова загуба на витален миокард и по модел съвместим с исхемична етиология; • Ангиографска находка съответстваща на ограничаващо кръвотока процедурно/оперативно усложнение, като коронарна дисекция, оклузия на голяма епикардна артерия или графт, оклузивен тромб на страничен клон, нарушаване на колатералния кръвоток или дистална емболизация. Изолираното развитие на нови патологични Q зъбци покрива критериите за MI тип 4а или MI тип 5 при всяка реваскуларизационна процедура, дори когато стойностите на сТп са повишени и нарастват, макар и в по-малка степен от посочените преди това условни граници за PCI и CABG. Други видове MI тип 4 включват MI тип 4б при стент-тромбоза и MI тип 4с при рестеноза, когато са изпълнени критериите за MI тип 1. Пост мортем демонстрацията на процедурен тромб покрива критериите за MI тип 4а или MI тип 4б, когато е свързан със стент.
Критерии за прекаран или безсимптомен/неразпознат миокарден инфаркт
Всеки един от следните критерии съответства на диагнозата прекаран или безсимптомен/неразпознат MI: <ul style="list-style-type: none"> • Патологични Q зъбци с или без симптоматика при липса на неисхемични причини. • Образни данни за загуба на витален миокард по модел съвместим с исхемична етиология. • Патоанатомични данни за прекаран MI.

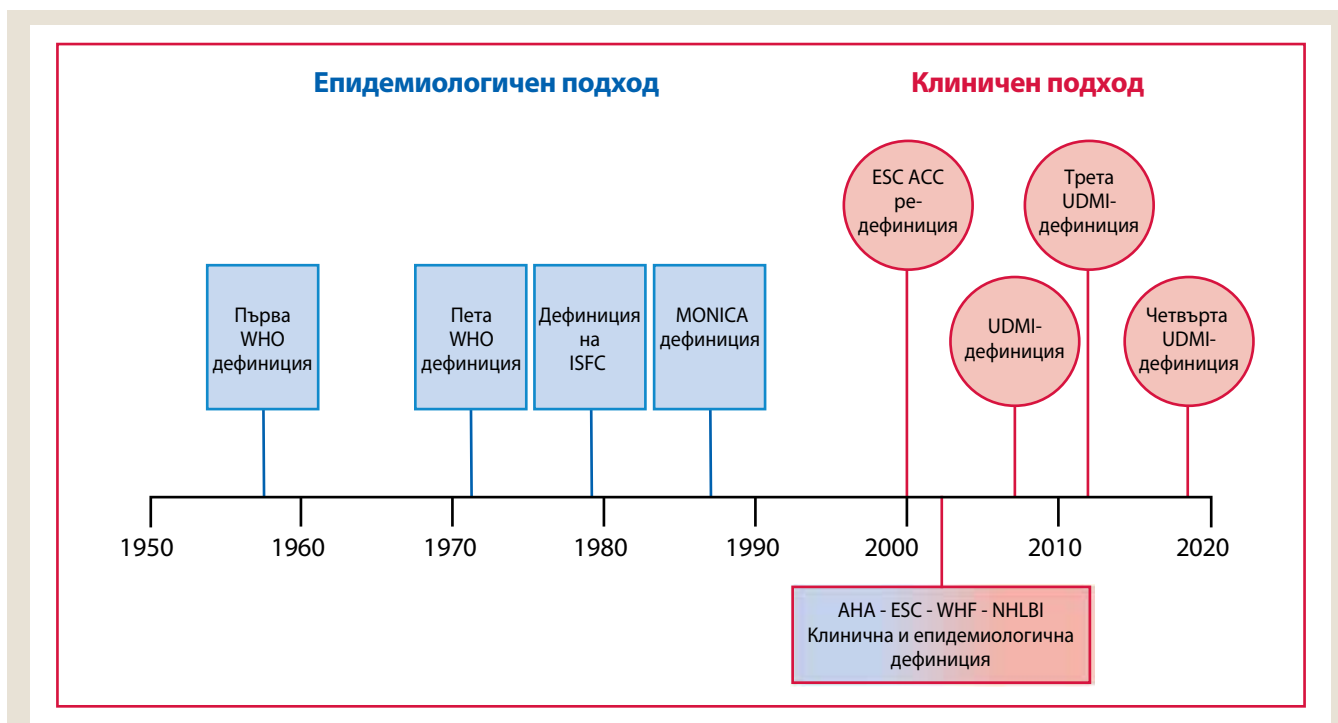
CABG = коронарен артериален байпас графт; сТп = сърдечен тропонин; ECG = електрокардиограма; MI = миокарден инфаркт; PCI = перкутанна коронарна интервенция; URL = горна референтна граница.

3. Увод

В края на 19-и век пост мортем изследвания демонстрираха възможна връзка между тромботичната оклузия на коронарна артерия и миокардния инфаркт (MI).¹ Но първите клинични описания, правещи връзка между образуването на тромб в коронарна артерия и свързаните с това клинични прояви, са се появили едва в началото на 20-и век.^{2,3} Въпреки тези основополагащи наблюдения, до постигането на всеобщо клинично възприемане на тези данни е изминал значителен период от време, отчасти заради едно аутопсионно проучване, което е показало липса на тромби в коронарните артерии на 31% от починалите пациенти с MI.⁴ Клиничното явление е било наречено коронарна тромбоза,

но в крайна сметка се налага терминът „MI“. През годините са били използвани няколко различни дефиниции на MI, което е довело до противоречия и объркване. По тази причина се е появила нужда от обща и повсеместна дефиниция на MI. Това се случва за първи път в периода 1950–70 г., когато работни групи от Световната здравна организация (WHO) въвеждат дефиниция на MI на предимно електрокардиографска (ECG) основа, предназначена за епидемиологична употреба.⁵ Оригиналното описание, с незначителни модификации, все още се използва в епидемиологични изследвания (Фигура 1).^{6–8}

С въвеждането на по-чувствителни сърдечни биомаркери, Европейското кардиологично дружество (ESC) и Американската кардиологична колегия (ACC) направиха съвместни



Фигура 1: Исторически преглед на документите за дефиниране на миокардния инфаркт.

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; ESC = European Society of Cardiology; ISFC = International Society and Federation of Cardiology; MONICA = MONItoring of trends and determinants in CARDiovascular disease; NHLBI = National Heart, Lung, and Blood Institute; UDMI = Universal Definition of Myocardial Infarction; WHF = World Heart Federation; WHO = World Health Organization

усилия за редефиниране на MI с помощта на биохимичен и клиничен подход и постановиха, че миокардното увреждане, открито по променените биомаркери в условията на остра миокардна исхемия, трябва да бъде наричано MI.⁹ Този принцип беше предефиниран от Глобалната работна група по MI (Global MI Task Force), което доведе до създаването на консенсусен документ за универсална дефиниция на миокардния инфаркт през 2007 г., който въвежда нова класификационна система на MI с пет подкатегории.¹⁰ Този документ, одобрен от ESC, ACC, Американската сърдечна асоциация (AHA) и Световната сърдечна федерация (WHF), беше приет от WHO.¹¹ Разработването на още по-чувствителни анализи за изследване на маркери за миокардно увреждане доведе до необходимост от допълнителна ревизия на документа, особено при пациенти подложени на коронарни процедури или сърдечна хирургия. В резултат на това, обединената работна група на ESC/ACC/AHA/WHF създаде третия консенсусен документ за универсална дефиниция на миокардния инфаркт през 2012 г.¹²

Проучвания са показали, че миокардното увреждане, установено по повишена стойност на сърдечен тропонин (сТп), клинично се среща често и е свързано с неблагоприятна прогноза.^{13,14} Макар че миокардното увреждане е необходимо условие за поставяне на диагнозата MI, то е и самостоятелна категория. За поставяне на диагноза MI са необходими и други критерии в допълнение към повишените биомаркери. Неисхемично миокардно увреждане може да настъпи в резултат на много сърдечни състояния, като миокардит, или може да бъде свързано с несърдечни състояния, като бъбречна недостатъчност.¹⁵ Следователно, при пациенти с повишени стойности на сТп, клиницистите трябва да напра-

вят разграничение дали пациентът страда от неисхемично миокардно увреждане или от някой от видовете MI. Ако липсват данни в подкрепа на наличието на миокардна исхемия, трябва да се постави диагноза миокардно увреждане. Тази диагноза може да бъде променена, ако допълнителната оценка установи критерии за MI. Сегашният консенсусен документ „Четвърта универсална дефиниция на миокардния инфаркт“ отразява необходимостта от придържане към клиничния подход в дефиницията на MI.

Клинични критерии за MI

Клиничната дефиниция на MI означава наличие на остро миокардно увреждане, потвърдено с патологични сърдечни биомаркери, в условията на данни за остра миокардна исхемия.

4. Патологични характеристики на миокардната исхемия и инфаркта

MI се дефинира патоморфологично като смърт на миокардни клетки дължаща се на продължителна исхемия. Намален клетъчен гликоген, отпускане на миофибрили и руптура на сарколемата са първите ултраструктурни промени, които се наблюдават едва 10–15 минути след началото на исхемия-

та.¹⁶ Митохондриални промени се наблюдават с електронен микроскоп едва 10 минути след коронарна оклузия и след това се задълбочават.¹⁷ Понякога обаче при човека е необходимо да изминат часове, преди да стане възможно с пост-мортем изследвания да се идентифицира миоцитна некроза; това контрастира на животинските модели, при които биохимичните данни за миокардна клетъчна смърт дължаща се на апоптоза може да бъде доловена в рамките на 10 минути след предизвикана миокардна исхемия съчетана със смърт на миоцити.¹⁵ В експериментални условия некрозата прогресира от субендокарда към субепикарда за няколко часа. Настъпващите във времето промени могат да бъдат забавени от нарастване на колатералния кръвоток, намаление на детерминантите за миокардна кислородна консумация и при интермитираща оклузия/реперфузия, която може да доведе до сърдечно прекондициониране.¹⁸ Своевременното осъществяване на реперфузионна терапия, когато е възможно, намалява исхемичното увреждане на миокарда.^{19,20}

5. Биомаркерно откриване на миокардно увреждане и инфаркт

Сърдечните тропонини I (сTnI) и T (сTnT) са компоненти на контрактилния апарат на миокардните клетки и са представени в сърцето почти без изключения.^{21,22} Няма съобщения за повишение на стойностите на сTnI след увреждане на несърдечни тъкани. По отношение на сTnT ситуацията е по-сложна. Биохимични данни показват, че увреждането на скелетната мускулатура води до отделяне на протеини, които се улавят с пробата за сTnT, което създава ситуации, в които покачването на сTnT би могло да произлиза от скелетната мускулатура.²³⁻²⁷ Скоростни данни показват, че честотата на подобни елевации в отсъствие на исхемична сърдечна болест е може би по-голяма отколкото се смяташе преди това.^{28,29} сTnI и сTnT са предпочитаните биомаркери за оценка на миокардно увреждане,^{12,21,22,30} а за клинични цели се препоръчват високочувствителните (hs)-сTn анализи.²² Други биомаркери, напр. MB-изоформата на креатин киназа (СК-MB), са по-малко чувствителни и по-слабо специфични.³¹ По дефиниция се приема, че миокардно увреждане е налице, когато кръвните нива на сTn са повишени над 99-а перцентилна горна референтна граница (URL).^{12,21,22,30} Увреждането може да бъде остро – което се потвърждава от модел включващ ново динамично покачване и/или спадане на стойностите на сTn values над 99-а перцентилна URL – или хронично, при персистиращи повишени нива на сTn.

Критерии за миокардно увреждане

Установяването на повишена стойност на сTn над 99-а перцентилна URL се дефинира като миокардно увреждане. Увреждането се счита за остро, ако има покачване и/или спадане на стойностите на сTn.

Макар че повишените стойности на сTn са израз на увреждане на миокардни клетки, те не указват подлежащите патофизиологични механизми и могат да се появят след механично разтягане предизвикано от преднатоварване

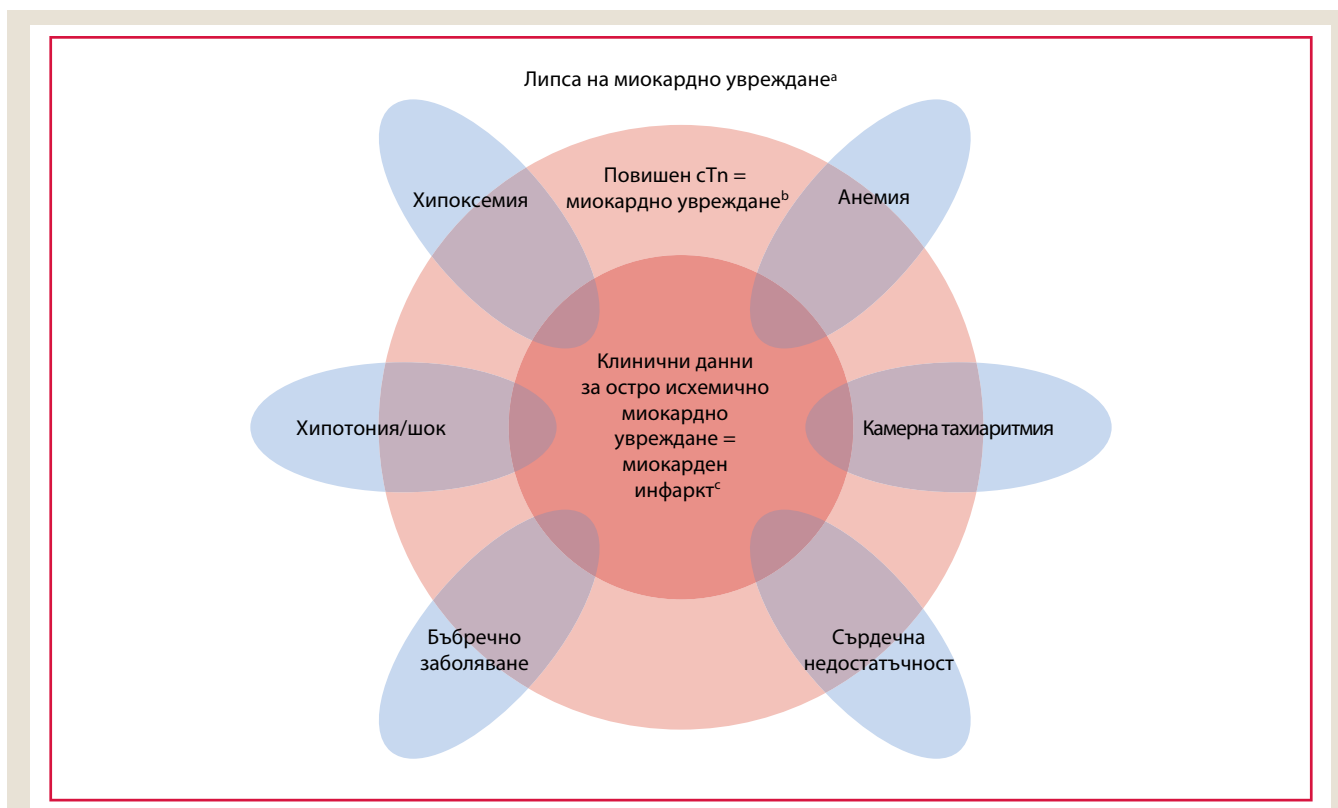
или физиологични варианти на стрес при нормални в други отношения сърца.³²⁻³⁴ Предложени са различни причини за освобождаване на структурни протеини, включително кръговрат на миокардните клетки, апоптоза, клетъчно освобождаване на деградационни продукти съдържащи сTn, повишена пропускливост на клетъчната стена, образуване и освобождаване на мембранни мехурчета и миоцитна некроза.^{27,35} Все още не е възможно обаче да се направи разграничение кои покачвания на нивата на сTn се дължат на съответните възможни механизми.³⁶ Все пак, независимо от подлежащия механизъм, острото миокардно увреждане, когато е се изразява в модела на покачване и/или спадане на стойностите на сTn при минимум една стойност над 99-а перцентилна URL и е причинено от миокардна исхемия, се определя като MI.^{12,21,22,30} Хистологични данни за миокардно увреждане с миоцитна смърт могат да бъдат доловени и при клинични състояния свързани с не исхемични механизми на миокардно увреждане^{37,38} (Фигура 2).

Миокардни исхемични или не исхемични състояния свързани с повишени стойности на сTn са представени в Таблица 1. Сложността на клиничните обстоятелства може понякога да направи трудно разграничаването на специфичните индивидуални механизми на миокардно увреждане. В тази ситуация, в документацията на пациента трябва да бъдат описани много фактори допринасящи за миокардното увреждане.

Таблица 1: Причини за повишаване на стойностите на сърдечния тропонин поради миокардно увреждане

Миокардно увреждане дължащо се на остра миокардна исхемия
Руптура на атеросклеротична плака с тромбоза.
Миокардно увреждане свързано с остра миокардна исхемия дължаща се на дисбаланс кислородна доставка/нужди
<i>Редуцирана миокардна перфузия, напр.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Коронарен артериален спазъм, микроваскуларна дисфункция • Коронарен емболизъм • Коронарна артериална дисекция • Продължителна брадиаритмия • Хипотония или шок • Дихателна недостатъчност • Тежка анемия
<i>Повишени нужди на миокарда от кислород, напр.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Продължителна тахикардия • Тежка хипертония с или без левокамерна хипертрофия
Други причини за миокардно увреждане
<i>Сърдечни състояния, вкл.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Сърдечна недостатъчност • Миокардит • Кардиомиопатия (всички видове) • Takotsubo синдром • Коронарна ревазулационна процедура • Сърдечна процедура различна от ревазуларизация • Катетърна аблация • Дефибрилационни шокове • Сърдечна контузия
<i>Системни състояния, вкл.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Сепсис, инфекциозно заболяване • Хронично бъбречно заболяване • Инсулт, субарахноидален кръвоизлив • Белодробен емболизъм, пулмонална хипертония • Инфилтративни заболявания, напр. амилоидоза, саркоидоза • Химиотерапевтични средства • Критично болни пациенти • Изтощително усилие

За по-подробен списък, вижте³⁹⁻⁴¹



Фигура 2: Спектър на миокардното увреждане в диапазона от липса на увреждане до миокарден инфаркт.

Тези миокардни категории могат да бъдат резултат от различни клинични единици, напр. камерна тахикардия, сърдечна недостатъчност, бъбречно заболяване, хипотония/шок, хипоксемия и анемия. сТп = сърдечен тропонин; URL = горна референтна граница.

^a Липса на миокардно увреждане = стойности на сТп \leq 99-а перцентилна URL или недоловими стойности.

^b Миокардно увреждане = стойности на сТп values $>$ 99-а перцентилна URL.

^c Миокарден инфаркт = клинични данни за миокардна исхемия и покачване и/или спадане на стойностите на сТп $>$ 99-а перцентилна URL.

6. Клинични картини на миокардния инфаркт

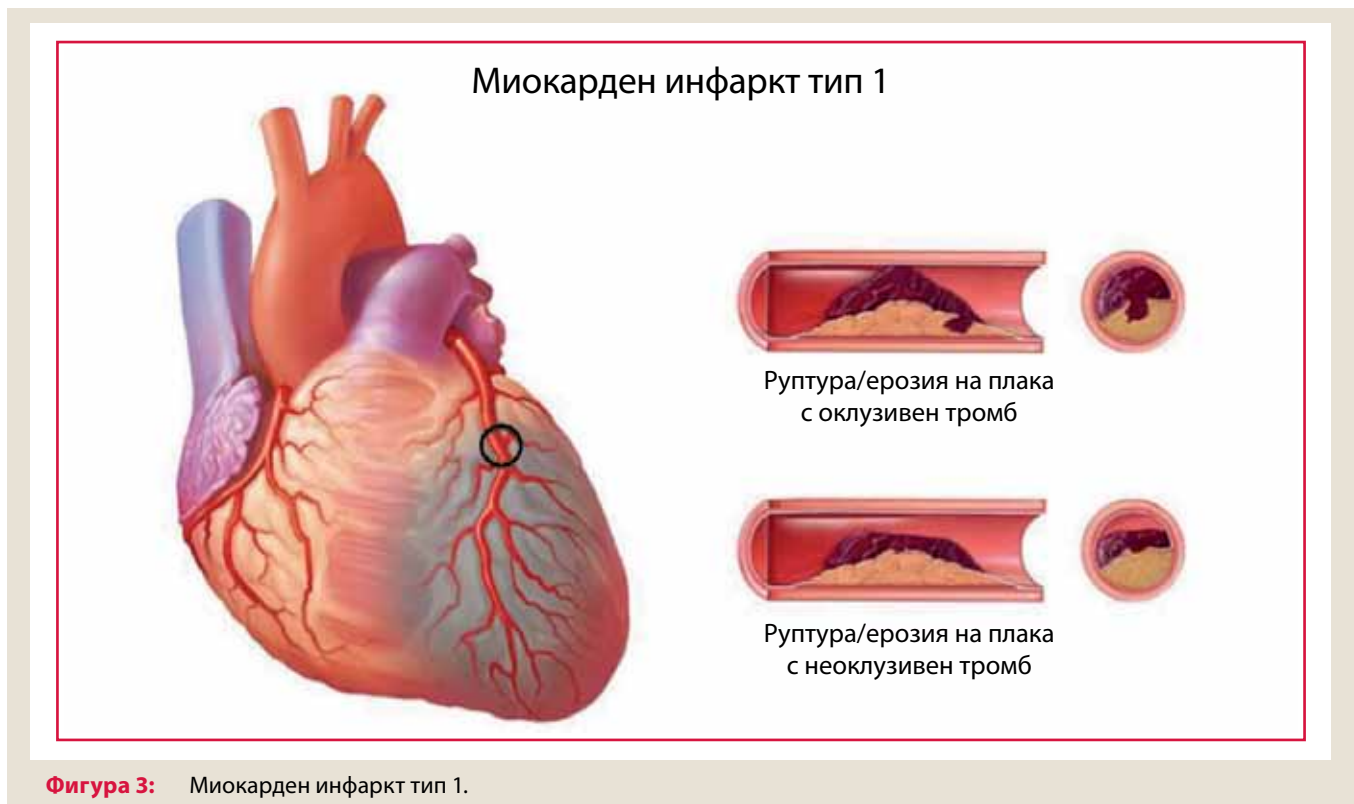
Появата на миокардна исхемия е началната стъпка в развитието на MI и е резултат от дисбаланс между кислородните доставки и нужди. Миокардната исхемия в клинични условия може да бъде идентифицирана най-често по анамнезата на пациента и по ECG. Възможните исхемични симптоми включват различни комбинации от гръден дискомфорт, дискомфорт в горните крайници, долната челюст или епигастриума, по време на усилие или в покой, или исхемични еквиваленти като диспнея или отпадналост. Дискомфортът често е дифузен; а не локален или зависещ от положението на тялото и не се влияе от движения в съответната зона. Тези симптоми обаче не са специфични за миокардна исхемия и могат да бъдат наблюдавани при други състояния, като гастро-интестинални, неврологични, белодробни или скелетно-мускулни оплаквания. MI може да настъпи с нетипични симптоми, като палпитации или сърдечен арест, а даже и безсимптомно.¹² Много кратки епизоди на исхемия, прекалено краткотрайни за да причинят некроза, могат също да доведат до освобождаване и повишение на сТп. Засегнатите миоцити могат впоследствие да загинат, поради апоптоза.⁴²

Ако миокардната исхемия е клинична или се изразява в ECG промени, съпроводени от миокардно увреждане манифестиращо се чрез модела на покачване и/или спадане на стойностите на сТп, диагнозата остър MI е обоснована. Ако липсва клиника на миокардна исхемия, повишеното ниво на сТп може да насочи към остро миокардно увреждане при модел показващ покачване и/или спадане на стойностите, или към по-хронично еволюиращо увреждане, ако стойностите не се променят.¹⁴ Подобни съображения са подходящи за оценка на събитията потенциално свързани с процедури, които могат да предизвикат миокардно увреждане и/или MI. Допълнителни изследвания могат да доведат до нужда от ревизия на началната диагноза.

Пациенти със suspectен остър коронарен синдром (ACS), при които MI е изключен поради нормални стойности на сърдечния биомаркер (\leq 99-а перцентилна URL), могат да имат нестабилна ангина или алтернативна диагноза. Те трябва да бъдат изследвани и лекувани по съответния начин.^{11,43}

7. Клинична класификация на миокардния инфаркт

В името на неотложните стратегии на лечение, като реперфузионната терапия, обичайна практика е MI при па-



Фигура 3: Миокарден инфаркт тип 1.

циенти с гръден дискомфорт или други исхемични симптоми, които развиват нови елевации на ST-сегмента в две съседни отвеждания или нов бедрен блок с исхемичен реполаризационен модел, да бъде обозначен като MI с ST-елевация (STEMI) (вижте раздел 27). От друга страна, при пациенти без елевация на ST-сегмента при представянето обикновено се поставя диагноза MI без ST-елевация (NSTEMI). Категориите пациенти със STEMI, NSTEMI или нестабилна ангина обикновено влизат в концепцията за ACS. В допълнение към тези категории, MI може да бъде класифициран в различни типове на базата на патологични, клинични и прогностични разлики, както и на различните стратегии на лечение.

7.1. Миокарден инфаркт тип 1

MI причинен от атеротромбозна коронарна артериална болест (CAD) и обикновено предизвикан от руптура на атеросклеротична плака (руптуриране или ерозиране) се обозначава като MI тип 1. Относителното обременяване с атеросклероза и тромбоза във виновната плака варира значително и динамичната тромбозна компонента може да доведе до дистална коронарна емболизация причиняваща миоцитна некроза.^{44,45} Плаковата руптура може да бъде усложнена не само от интрамурална тромбоза, но и от хеморагия в плаката през руптурираната повърхност (Фигура 3).^{44,45}

Решаващо значение има включването на ECG промени с цел разграничаване на MI тип 1 на STEMI или NSTEMI, за да бъде определено подходящото лечение съответстващо на актуалните Препоръки.^{46,47}

Критерии за MI тип 1

Установяване на покачване и/или спадане на стойностите на cTn с минимум една стойност над 99-а перцентилна URL и с поне една от следните особености:

- Симптоми на остра миокардна исхемия;
- Нови исхемични ECG промени;
- Развитие на патологични Q зъбци;
- Образни данни за нова загуба на витален миокард или ново нарушение на сегментната кинетика по модел съвместим с исхемична етиология;
- Идентифициране на коронарен тромб с ангиография или аутопсия.^a

cTn = сърдечен тропонин; ECG = електрокардиограма; URL = горна референтна граница.

^a Пост мортем демонстрация на атеротромбоза в артерията снабдяваща инфарктирания миокард или макроскопски голяма очертана зона на некроза с или без интрамурална хеморагия покриват критериите за MI тип 1, независимо от стойностите на cTn.

7.2. Миокарден инфаркт тип 2

Патофизиологичният механизъм водещ до исхемично миокардно увреждане, поради несъответствие между кислородно снабдяване и нужди, се определя като MI тип 2.^{10,12} Острата руптура на атеротромбозна плака по правило не е характерна за MI тип 2. При пациенти със стабилна известна или предполагаема CAD, острият стресов фактор, например остра гастроинтестинална хеморагия с рязък спад на хемоглобина или продължителна тахикардия с клинични прояви на миокардна исхемия, могат да доведат до миокардно увреждане и MI тип 2. Тези ефекти се дължат на недостатъчен кръвоток към исхемич-

ния миокард за посрещане на повишените от стресовия фактор кислородни нужди. Ишемичният праг може да варира значително при отделните пациенти, в зависимост от величината на стреса, наличието на несърдечни коморбидности и обхвата на подлежащата CAD и на структурните сърдечни промени.

Проучванията показват различно преобладаване на MI тип 2, в зависимост от използваните диагностични критерии. В някои съобщения се разчита на специфични предтерминирани критерии за кислородно несъответствие,^{48,49} докато в други се прилагат по-либерални критерии. Повечето проучвания показват по-висока честота на MI тип 2 при жени. В повечето, но не във всички проучвания близката и отдалечената смъртност при пациенти с MI тип 2 са по принцип по-високи, отколкото при пациенти с MI тип 1, поради по-висока честота на коморбидни състояния.⁴⁹⁻⁵⁷ Коронарната атеросклероза е честа находка при пациенти с MI тип 2 избрани за коронарна ангиография. Такива пациенти са като цяло с по-лоша прогноза, отколкото тези без CAD.⁵⁴⁻⁵⁷ Има нужда от проспективни оценки на значението на CAD при MI тип 2 с използване на точни дефиниции и подходи.

Получените данни показват, че честотата на елевация на ST-сегмента при MI тип 2 варира между 3 и 24%.⁵³ В някои случаи до MI тип 2 може да доведе коронарният емболизъм причинен от тромби, калций или вегетации от предсърдията или камерите, или остра аортна дисекация. Спонтанна дисекация на коронарна артерия с или без интрамурален хематом е друго неатеросклеротично състояние, което може да настъпи, по-специално при млади жени. То се дефинира като спонтанна дисекация на стената на коронарна артерия с натрупване на кръв вътре във фалшивия лумен, който може да притисне в различна степен истинския лумен (Фигура 4).⁵⁸

Критерии за MI тип 2

Установяване на покачване и/или спадане на стойностите на cTn с минимум една стойност над 99-а персентилна URL и данни за дисбаланс между доставката и нуждите от кислород на миокарда, несвързан с коронарна тромбоза, задължително в съчетание с минимум една от следните особености:

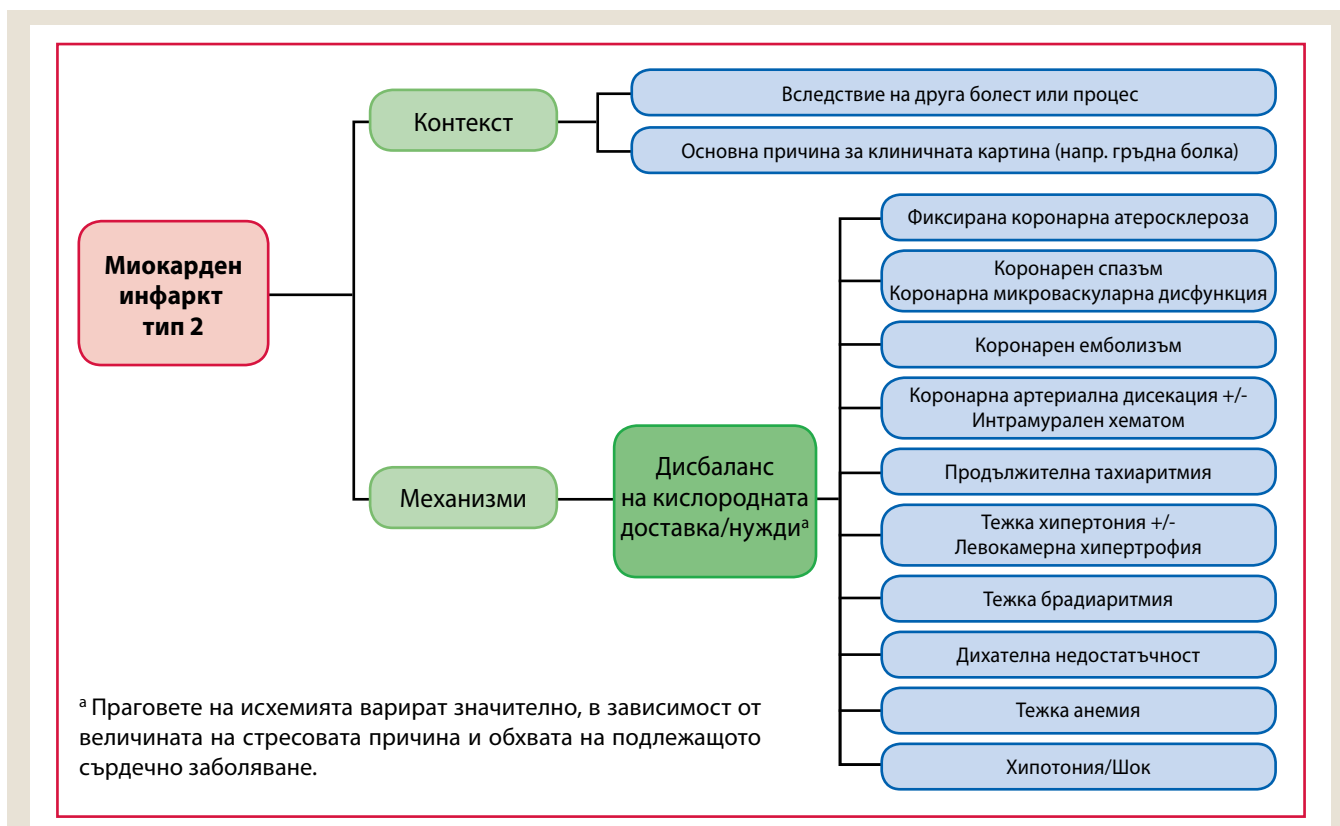
- Симптоми на остра миокардна исхемия;
- Нови ишемични ECG промени;
- Развитие на патологични Q зъбци;
- Образни данни за нова загуба на витален миокард или ново нарушение на сегментната кинетика по модел съвместим с ишемична етиология.

За разграничаване на MI тип 1 от MI тип 2 трябва да се разгледа цялата налична клинична информация. За поставяне на тази диагноза трябва да се вземат предвид конкретната ситуация и механизмите при MI тип 2 (Фигура 5). Нарушеният баланс между снабдяването и нуждите на миокарда от кислород, допринасящ за остра миокардна исхемия, може да бъде многофакторен, свързан с намалена миокардна перфузия поради фиксирана коронарна атеросклероза без руптура на плака, коронарен артериален спазъм, коронарна микроваскуларна дисфункция (която включва ендотелна дисфункция, гладкомускулна клетъчна дисфункция и дисрегулация на симпатиковата инервация), коронарен емболизъм, коронарна артериална дисекация с или без интрамурален хематом или други механизми, които редуцират кислородното снабдяване, като тежка брадиаритмия, диха-

Миокарден инфаркт тип 2



Фигура 4: Миокарден инфаркт тип 2.



Фигура 5: Рамка на миокардния инфаркт тип 2. Включва клиничния контекст и патофизиологичните механизми допринасящи за острата миокардна исхемия. Представената илюстрация е модификация по тази на Januzzi и Sandoval.⁵⁹

телна недостатъчност с тежка хипоксемия, изразена анемия и хипотония/шок; или с повишени кислородни нужди, поради продължителна тахикардия или тежка хипертония с или без левокамерна хипертрофия. При пациенти, подложени на срочна коронарна ангиография, описанието на руптурирала плака с тромб в инфарктната артерия може да помогне за разграничаване между MI тип 2 и MI тип 1, но ангиографията не винаги е доказателствена, клинично показана или необходима за поставяне на диагноза MI тип 2.

Препоръчително е в остри условия да се лекува подлежащият исхемичен дисбаланс между кислородно снабдяване и нужди. Лечението би могло да включва оптимизиране на обема, овладяване на кръвното налягане, приложение на кръвни продукти, контрол на сърдечната честота и дихателно подпомагане.^{47,48} В зависимост от клиничната ситуация, може да е показано коронарно изследване с цел оценка на вероятността за наличие на CAD. Ако е налице такава, могат да бъдат приложени Препоръките при MI, в зависимост от ECG находка за STEMI или NSTEMI.^{46,47} При липса на CAD при MI тип 2 обаче ползата от стратегиите за редукция на сърдечно-съдовия риск остава несигурна.

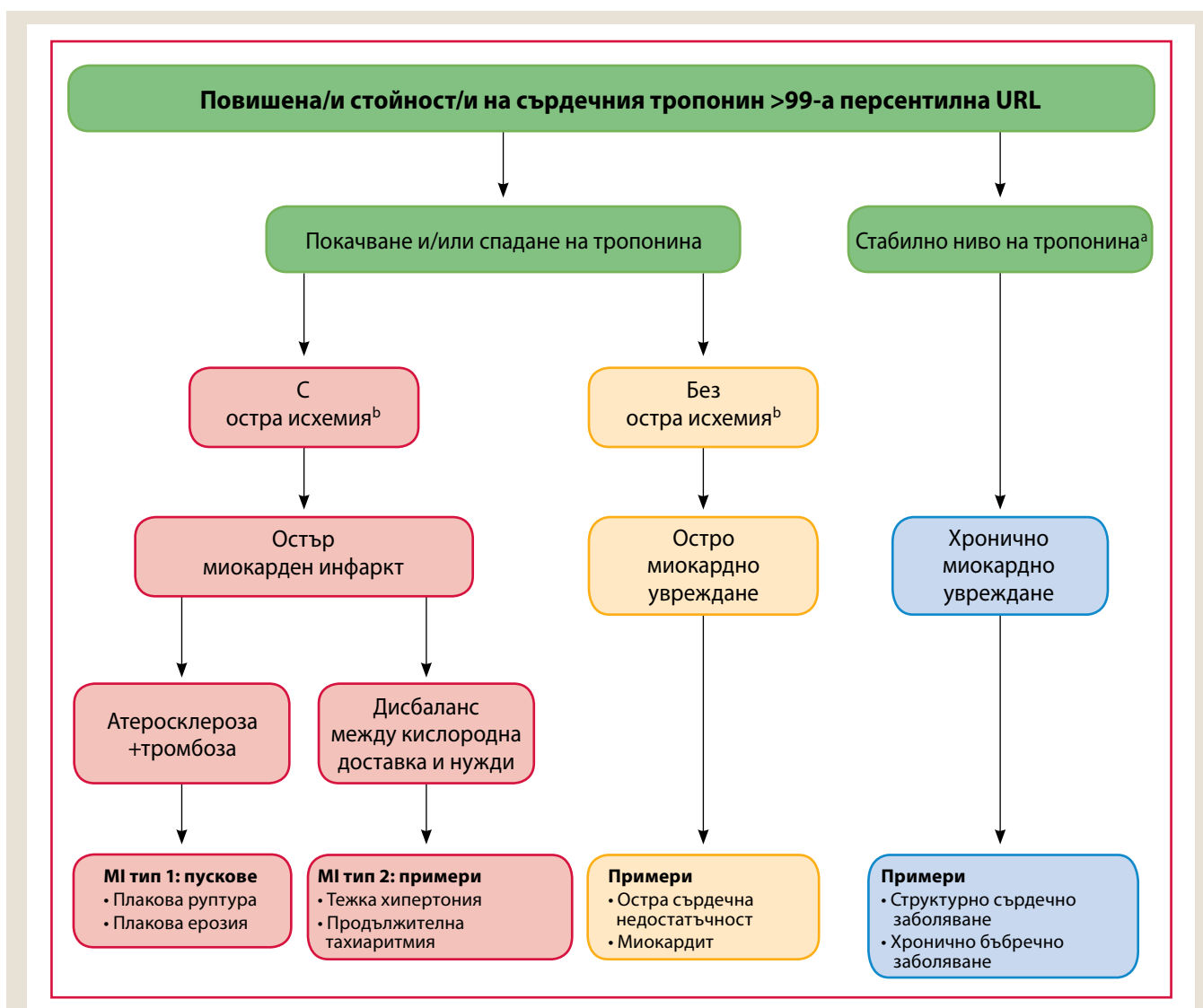
7.3. Миокарден инфаркт тип 2 и миокардно увреждане

MI тип 2 и миокардно увреждане се срещат често в клиничната практика и двете са свързани с неблагоприятен изход.^{13,14,49,51,56} Във *Фигура 6* е представен концептуален модел улесняващ клиничното разграничение между остро

исхемично миокардно увреждане с или без остро остро атеротромбозно събитие (MI тип 1 или тип 2) и състояния без остро исхемично миокардно увреждане. Острият MI включва модел на покачване и/или спадане на стойностите на cTn. Острото миокардно увреждане може също да се манифестира с подобен модел, но ако увреждането е свързано със структурно сърдечно заболяване, стойностите на cTn могат да бъдат стабилни и да не се променят. MI тип 2 и неисхемично миокардно увреждане могат да съществуват едновременно. Трябва да се има предвид, че някои болестни единици могат да бъдат от двете страни на диаграмата, напр. остра сърдечна недостатъчност, каквато може да настъпи в условията на остра миокардна исхемия. Въпреки това, патологичните стойности на cTn при наличие на остра и/или хронична сърдечна недостатъчност се категоризират често като състояние на миокардно увреждане. В малко проучвания е направено сравнение между честотата и клиничните признаци на MI тип 2 и миокардно увреждане без остра миокардна исхемия.

7.4. Миокарден инфаркт тип 3

Откриването на сърдечни маркери в кръвта има основно значение за поставяне на диагноза MI.^{10,12} Пациентите обаче могат да се представят с типична картина на миокардна исхемия/инфаркт – включително вероятно нови исхемични ECG промени или камерно мъждане – и да загинат преди да стане възможно вземане на кръв за изследване на сърдечни биомаркери; пациентът може да почине скоро след



Фигура 6: Модел за интерпретация на миокардното увреждане.

Исхемичните прагове варират значително, в зависимост от величината на стресовата причина и обхвата на подлежащото сърдечно заболяване.

MI = миокарден инфаркт; URL = горна референтна граница.

^a Стабилно ниво значи $\leq 20\%$ отклонение на тропониновите стойности при съответен клиничен контекст.

^b Исхемия значи признаци и/или симптоми на клинична миокардна исхемия.

началото на симптоматиката, преди да е настъпило повишение на стойностите на биомаркерите. При такива пациенти се поставя диагноза MI тип 3, ако има силно съмнение за събития дължащи се на остра миокардна исхемия, даже и да липсват сърдечни биомаркерни данни за MI.^{10,12} Тази категория позволява отделянето на фаталните случаи на MI от много по-голямата група епизоди на внезапна смърт, която може да бъде сърдечна (неисхемична) или несърдечна по произход. Когатовече е поставена диагноза MI тип 3, а последвалата аутопсия разкрие данни за скорошен MI със свеж или скорошен тромб в инфарктната артерия, диагностичата трябва да се прекатегоризира от MI тип 3 на MI тип 1. Оригинални изследвания за изясняване на честотата на MI тип 3 са оскъдни, но едно проучване е показало годишна честота под 10/100 000 човекогодина и честота 3–4% сред всички видове MI.⁶⁰

Критерии за MI тип 3

Пациенти изпадащи в сърдечна смърт със симптоматика показваща миокардна исхемия, придружена от предполагаеми нови исхемични ECG промени или камерно мъждене, но починали преди да стане възможно вземането на кръвни проби за биомаркери или преди да стане възможно да се потвърди повишение на сърдечните биомаркери, или MI е установен с аутопсия.

8. Миокардно увреждане свързано с коронарна процедура

Сърдечното процедурно миокардно увреждане свързано с коронарни реваскуларизационни процедури, перкутанна коронарна интервенция (PCI) или коронарен артериален байпас графт (CABG), може да съвпада по време със самата процедура, като израз на перипроцедурни проблеми, или може да настъпи по-късно в резултат на усложнения от импланти, например ранна или късна стент-тромбоза или инстенг рестеноза при PCI, оклузия или стеноза на графт при CABG. Сърдечният магнитен резонанс (CMR) с късно гадолиниев контрастиране (LGE) позволява оценка на процедурното миокардно увреждане.⁶¹⁻⁶³ Когато количествената оценка на процедурното увреждане преди и скоро след PCI или CABG е направена с помощта на LGE-CMR, тя е показала, че при 32% от пациентите има данни за процедурно миокардно увреждане.⁶³ Нещо повече, доказано е, че пациенти с покачване на стойностите на cTnI след PCI или след CABG имат данни за процедурно миокардно увреждане в образното изследване с CMR.^{61,62} По тази причина, повишените стойности на cTn, установени след коронарна реваскуларизационна процедура, са вероятно отражение на процедурно миокардно увреждане. Важно е, че ако базалната стойност преди процедурата е над 99-а перцентилна URL, важно значение има стабилността на нивата на cTn преди следващата оценка, за да може да се установи по надеждно наличието на остро процедурно миокардно увреждане. Когато интервенцията се извършва при пациент с остър MI, не е възможно да се определи какво количество от всяко конкретно покачване се дължи на MI и какво количество от него – на процедурата.

Критерии за сърдечно процедурно миокардно увреждане

Сърдечно процедурно миокардно увреждане се дефинира условно с повишения на стойностите на cTn (> 99-а перцентилна URL) при пациенти с нормални базални стойности (\leq 99-а перцентилна URL) или покачване на стойностите на cTn с > 20% спрямо базалната стойност, когато тя е над 99-а перцентилна URL, но е стабилна или спадаща.

Голям дял от пациентите имат патологични стойности на cTn след PCI, който варира между 20 и 40% при стабилна CAD и достига до 40–50% при MI.⁶⁴ Настъпването на процедурно миокардно увреждане може да се открие чрез измерване на cTn преди процедурата и повтаряне на изследването 3–6 h по-късно. Когато втората стойност се покачва, трябва да се вземат допълнителни проби с цел документиране на пиковата стойност на cTn. Повишението на нивата след процедурата може да се отдаде със сигурност на процедурно миокардно увреждане, само когато предпроцедурните стойности на cTn са били нормални (\leq 99-а перцентилна URL), или ако те са били стабилни или спадащи. При пациенти, представили се с ACS и подложени на незабавна реваскуларизационна коронарна процеду-

ра, следпроцедурното повишение трябва да бъде отдадено на съответно събитие, само когато единствената базална предпроцедурна стойност е била нормална или леко повишена и е последвана от следпроцедурни стойности, които продължават да се покачват. Скорошни данни потвърждават значението на повишените предпроцедурни стойности на cTn като прогностичен маркер при пациенти с покачване на стойностите след процедурата.⁶⁵ За да се постави диагноза процедурно миокардно увреждане, при условие че в клиниката е направено едно-единствено предпроцедурно изследване на cTn, след процедурата стойностите на сърдечния Tn трябва да са стабилни или да спадат и да бъдат последвани от по-късно покачване надхвърлящо 99-а перцентилна URL, а ако стойността не се е върнала към базалното ниво, покачването трябва да бъде с > 20% и с абсолютна стойност > 99-а перцентилна URL.

9. Миокарден инфаркт свързан с перкутанна коронарна интервенция (миокарден инфаркт тип 4a)

Изолираните следпроцедурни покачвания на стойностите на cTn са достатъчни за поставяне на диагноза процедурно миокардно увреждане, но не и за поставяне на диагноза MI тип 4a. MI тип 4a изисква повишение на стойностите на cTn до повече от пет пъти над 99-а перцентилна URL при пациенти с нормални базални стойности, а при пациенти с повишен предпроцедурен cTn, при които нивата на cTn са стабилни (колебания \leq 20%) или спадат, следпроцедурният cTn трябва да се покачи с > 20% до абсолютна стойност надхвърляща петкратно увеличение на 99-а перцентилна URL. Необходимо е да има и данни за нова миокардна исхемия, изразяваща се в ECG промени, съответна образна находка или процедурни усложнения, например коронарна дисекция, оклузия на голяма епикардна артерия или оклузия/тромб в страничния клон, прекъсване на колатералния кръвоток, забавяне на кръвотока (slow flow) или липса на възстановяване на кръвотока (no-reflow) или дистална емболизация. Използването на анализи за hs-cTn с цел диагностика на MI тип 4a (и MI тип 5) са в процес на активно проучване. Налице са много анализи за hs-cTn, които са с широки динамични диапазони. При различните анализи може да са необходими различни критерии. Наскоро обаче беше показано, че оптималните прагове на hs-cTnT за предсказване на сърдечно-съдови събития до 30-ия ден и 1 година са много близки до петкратното нарастване, предложено в Третата универсална дефиниция на миокардния инфаркт.^{12,66,67} По тази причина и поради липса на нови научни данни, които да идентифицират по-качествени критерии за дефиниране на този подтип MI, същите критерии се запазват. Други критерии, отговарящи на дефиницията за MI тип 4a независимо от стойностите на hs-cTn или cTn, са развитие на патологични Q зъбци или аутопсионни данни за скорошен свързан с процедурата тромб във виновната артерия.

Критерии за MI свързан с PCI ≤ 48 h след съответната процедура (MI тип 4a)

Свързаният с коронарна интервенция MI се дефинира условно като покачване на стойностите на cTn с повече от пет пъти спрямо 99-а перцентилна URL при пациенти с нормални базални стойности. При пациенти с предпроцедурно повишен cTn, при които нивата на cTn са стабилни (отклонения ≤ 20%) или спадат, следпроцедурният cTn трябва да се покачи с >20%. Абсолютната следпроцедурна стойност обаче трябва все пак да бъде най-малко пет пъти по-висока от 99-а перцентилна URL. Допълнително е необходим и един от следните елементи:

- Нови исхемични ECG промени;
- Развитие на нови патологични Q зъбци;^a
- Образни данни за нова загуба на витален миокард или ново нарушение на сегментната кинетика по модел съвместим с исхемична етиология;
- Ангиографска находка съвместима с ограничаващо кръвотока процедурно усложнение, като коронарна дисекация, оклузия на голяма епикардна артерия или оклузия/тромб на страничен клон, нарушение на колатералния кръвоток или дистална емболизация.^b

^a Изолираното развитие на нови патологични Q зъбци покрива критериите за MI тип 4a, ако стойностите на cTn са повишени и се покачват, но с повече от пет пъти спрямо 99-а перцентилна URL.

^b Пост мортем демонстрацията на свързан с процедурата тромб във виновната артерия или макроскопски голяма циркулярна зона на некроза с или без интрамиокардна хеморагия покрива критериите за MI тип 4a.

10. Стент/скафолд тромбоза свързана с перкутанна коронарна интервенция (миокарден инфаркт тип 4b)

Стент/скафолд тромбозата е подкатегория на MI свързан с PCI – MI тип 4b – документиран с ангиография или аутопсия при използване на същите критерии, както при MI тип 1. Важно е да се посочи времето на настъпване на стент/скафолд тромбоза спрямо момента на PCI процедурата. Предлагат се следните времеви категории: остра, 0–24 h; подостра, > 24 h до 30 дни; късна, > 30 дни до 1 година; и много късна, > 1 година след имплантация на стент/скафолд.⁶⁸

11. Рестеноза свързана с перкутанна коронарна интервенция (миокарден инфаркт тип 4c)

В отделни случаи настъпва MI, а при извършена ангиография единственото ангиографско обяснение е инстен рестеноза

или рестенозата след балонна ангиопластика в инфарктната територия, тъй като не се идентифицират друга виновна лезия или тромб. Този тип MI свързан с PCI се обозначава като MI тип 4c и се дефинира като фокална или дифузна рестеноза, или сложна лезия придружена от покачване и/или спадане на стойностите на cTn над 99-а перцентилна URL, при което се прилагат същите критерии, както при MI тип 1.

12. Миокарден инфаркт свързан с коронарен артериален байпас графт (миокарден инфаркт тип 5)

Редица фактори могат да доведат до процедурно миокардно увреждане по време на хирургичната процедура CABG. Много от тях са свързани с особености на сърдечната протекция, обхвата на пряката травматична увреда на миокарда, както и с всяко потенциално исхемично увреждане. По тази причина, след всяка CABG процедура трябва да се очакват покачвания на стойностите на cTn,^{69,70} които трябва да се имат предвид при сравняване на обхвата на процедурното миокардно увреждане след сърдечна хирургия с това причинено от по-малко инвазивни подходи. В зависимост от това дали е приложена off-pump или on-pump хирургия, процедурно миокардно увреждане се наблюдава в 32–44% от пациентите с CABG, когато се прави количествена преценка с LGE-CMR.^{61,63} Площта под кривата (AUC) и рутинното изследване на cTn са демонстрирали отлична линейна зависимост от масата на новото увреждане оценена с LGE-CMR. AUC за CK-MB е също добър критерий, макар че определено има по-ниска стойност от cTnI.⁶⁹ Тези зависимости обаче варират в зависимост от естеството на процедурата, особеностите на кардиоплегията и специфичните анализи използвани за измерване на cTn. Много високите стойности на cTn са най-често причинени от коронарни събития.^{61,63,69} И така, въпреки че сърдечните биомаркери и по-специално cTn са най-вероятно убедително средство за откриване на процедурно миокардно увреждане, а при наличие на нова миокардна исхемия – за откриване на MI тип 5 – трудно е да се определи специфична прагова стойност за всички процедури и всички cTn анализи. Все пак, с цел осигуряване на съответствие с аналогичните стандарти на съществуващата дефиниция за MI тип 512 и поради липса на нови научни данни откриващи по-съвършени критерии за дефиниране на този подвид MI, като диагностична за MI тип 5 през първите 48 h след CABG се приема стойност на cTn > 10 по-голяма от 99-а перцентилна URL, получена след нормална базална стойност на cTn (≤ 99-а перцентилна URL). Важно е следоперативното покачване на стойностите на cTn да бъде придружено от ECG, ангиографски или образни данни за нова миокардна исхемия/нова загуба на витален миокард.⁷¹ По-високият праг за MI след CABG отколкото след PCI (10 пъти спрямо 5 пъти стойността на 99-а перцентилна URL) е произволно избран във връзка с настъпването на по-голямо неизбежно миокардно увреждане по време на хирургия, отколкото по време на PCI.

Трябва да се има предвид, че отклоненията в ST-сегмента и промените в T вълните са чести след CABG, поради епикардно увреждане и те не са надеждни признаци за миокардна исхемия в тези условия. Все пак, елевацията

на ST-сегмента с реципрочна депресия на ST-сегмента или други специфични ECG промени са вероятно по-надежно потвърждение на потенциално исхемично събитие.

Критерии за MI свързан с CABG ≤ 48 h след съответната операция (MI тип 5)

MI свързан с CABG се дефинира произволно като покачване на стойностите на cTn > 10 пъти спрямо 99-а перцентилна URL при пациенти с нормални базални стойности на cTn. При пациенти с предоперативно повишен cTn, при които нивата на cTn са стабилни (отклонения ≤ 20%) или спадат, следоперативният cTn трябва да се покачи с > 20%. Абсолютната следоперативна стойност обаче трябва все пак да бъде > 10 пъти по-висока от 99-а перцентилна URL. Допълнително е необходим и един от следните елементи:

- Развитие на нови патологични Q зъбци;^a
- Ангиографски документирана нова оклузия на графт или нова оклузия на нативна коронарна артерия;
- Образни данни за нова загуба на витален миокард или ново нарушение на сегментната кинетика по модел съвместим с исхемична етиология;

^a Изолираното развитие на нови патологични Q зъбци покрива критериите за MI тип 5, ако стойностите на cTn са повишени и нарастват, но < 10 пъти спрямо 99-а перцентилна URL.

Изразеното изолирано повишение на стойностите на cTn в рамките на 48 h в следоперативния период, дори и при липса на ECG/ангиографски или други образни данни за MI, показва прогностично значимо процедурно сърдечно увреждане.⁷² Наличието на значимо процедурно миокардно увреждане при пациенти с оперативни проблеми (напр. трудно излизане от ЕКК, технически трудни анастомози към тежко калцирана аорта или периперативни данни за миокардна исхемия и т.н.) трябва да стане причина за клинично анализиране на процедурата и/или основание за допълнителни диагностични изследвания за възможен MI тип 5.

13. Други дефиниции на миокарден инфаркт свързан с перкутана коронарна интервенция или коронарен артериален байпас графт

Няма универсален консенсус върху праговете стойности на cTn или hs-cTn, които да разграничат категорично сърдечното процедурно миокардно увреждане от MI. Разграничението се прави на базата на увреждане, предизвикано от ограничаващо кръвотока усложнение по време на процедурата, което води до достатъчна миокардна исхемия за генериране на свързан с процедурата MI. Размерът на увреждането определя величината на освободения cTn. В клинични изпитвания различни изследователски група са използвали множество различни стойности на 99-а перцентилна URL и фиксирани прагове за поставяне на диа-

гноза перипроцедурен MI.^{68,73} Предвид хетерогенността на лабораторните методи за изследване на cTn, освен когато е използван стандартен анализ при всички изследвания, този подход би могъл да доведе до големи различия на стойности, в зависимост от локално използвания анализ. Консорциумът за академични изследвания (Academic Research Consortium-2 [ARC-2]) предлага в случай на PCI и CABG при пациенти с нормални базални стойности на cTn или с предпроцедурно повишени стойности на cTn, когато нивата са стабилни или спадат, за диагностичен критерий да служи следпроцедурна стойност на cTn ≥ 35 пъти по-голяма от 99-а перцентилна URL. ARC-2 предлага, освен покачването на cTn ≥ 35 пъти, да се изисква и един спомагателен критерий за покриване на дефиницията за перипроцедурен MI. Спомагателните критерии са един или повече от следните: нови значими Q зъбци (или еквивалент), ограничаващи кръвотока ангиографски усложнения в голям епикарден съд или клон с диаметър > 1.5 mm, значителна нова ехографски доловима загуба на витален миокард във връзка с процедурата.⁶⁸ Допълнително, ARC-2 дефинират самостоятелни критерии за значимо процедурно миокардно увреждане, когато покачването на cTn е ≥ 70 пъти по-голямо от 99-а перцентилна URL (при условие, че базалната стойност е била по-ниска от URL, повишена стабилна или е спадала).⁶⁸

14. Рекурентен миокарден инфаркт

Инцидентният MI се определя като първи MI при даден индивид. Когато през първите 28 дни след инцидентното събитие настъпят признаци на MI, второто събитие не се брои за нов MI с епидемиологична цел. Ако след като са изминали 28 дни от инцидентния MI настъпят признаци на MI, той се приема за рекурентен MI.¹¹

15. Реинфаркт

Терминът реинфаркт се използва в клиниката при остър MI, който настъпва в рамките на 28 дни от инцидентен или рекурентен MI.¹¹ ECG диагнозата на suspekten реинфаркт след начален MI може да бъде затруднена от началните еволюционни ECG промени. Реинфаркт трябва да има предвид, когато има рецидивирание на ST-елевация ≥ 1 mm или в най-малко две съседни отвеждания се появят патогномонични Q зъбци, особено когато са придружени от симптоми на исхемия. Ре-елевация на ST-сегмента може обаче да бъде установена при заплашваща миокардна руптура или в случаи на перикардит и трябва да стане повод за допълнителна диагностична оценка.

При пациенти със suspekция за реинфаркт, поради клинични признаци или симптоми следващи началния MI, се препоръчва незабавно изследване на cTn. Втора проба трябва да се вземе 3–6 h по-късно или по-рано с по-чувствителен cTn анализ. Ако концентрацията на cTn е повишена, но стабилна или намаляваща към момента на suspektnия реинфаркт, диагнозата реинфаркт изисква нарастване с > 20% на стойността на cTn във втората проба.⁷⁴ Когато началната концентрация на cTn е нормална са приложими критериите за нов остър MI.¹²

16. Миокардно увреждане и инфаркт свързани със сърдечни процедури различни от реваскуларизация

Сърдечни процедури, като транскатетърни клапни интервенции, могат да причинят миокардно увреждане чрез пряка травма върху миокарда и чрез предизвикване на регионална исхемия в резултат на коронарна обструкция или емболизация. Аблацията на аритмиите включва контролирано процедурно миокардно увреждане чрез прилагане на топлина или изстудяване на тъканта. Обхватът на процедурното миокардно увреждане може да бъде оценен чрез серийни изследвания на cTn. Повишените стойности на cTn в този контекст трябва да се разглеждат като процедурно миокардно увреждане и да не се обозначават като MI, освен когато са налице биомаркерните критерии и един от допълнителните критерии за остра миокардна исхемия изброени при MI тип 5.^{75,76}

17. Миокардно увреждане и инфаркт във връзка с несърдечни процедури

Периоперативният MI е едно от най-важните усложнения при големи несърдечни операции и е свързан с лоша прогноза.^{77,78} Повечето пациенти, които са с периоперативен MI не съобщават за исхемични симптоми, поради анестезия, седация или болкоуспокояващи медикаменти. Въпреки това, безсимптомният периоперативен MI е толкова свързан с 30-дневна смъртност, колкото и симптомният MI.^{77,78} Информацията относно базалните стойности на hs-cTn може да бъде от полза за идентификация на пациентите с хронично повишение на cTn преди хирургия, както и за тези с повишен риск по време на процедурата и след нея.^{79,80} Изследването на hs-cTn в следоперативни проби разкрива, че цели 35% от пациентите са с нива над 99-а перцентилна URL, а 17% показват модел на повишение или нарастване на стойностите, което означава развиващо се миокардно увреждане.⁸¹ Тези са модел на нарастващи повишени стойности на hs-cTn са с особено висок риск; колкото по-изразено е нарастването, толкова по-висок е рискът.^{82,83}

Патофизиологичният механизъм на периоперативния MI е обект на дебат. Знае се, че периоперативният период се характеризира с повишени метаболитни нужди, което може да доведе до MI при пациенти с по начало стабилна CAD.^{84,85} Така, едно ангиографско изследване е установило че миокардната исхемия поради повишени нужди е преобладаваща етиология на периоперативния MI,^{84,85} а тя, заедно с покачване и/или спадане на стойностите на cTn означава MI тип 2. В други ангиографски проучвания обаче е открита руптура на коронарна плака при 50–60% от пациентите с периоперативен MI,^{86,87} което ги причислява към MI тип 1. От друга страна, периоперативното миокардно увреждане, без допълнителни данни за исхемия насочващи към MI, е често усложнение след несърдечна хирургия, което е свързано със значителна близка и отдалечена смъртност на едно ниво с периоперативния MI.⁸³

При високорискови лица се препоръчва следоперативно проследяване на cTn. С цел правилна интерпретация на етиологията на повишените следоперативни стойности е необходима базална предоперативна стойност, за да бъде определено дали нарастването е остро или по-хронично. Поставянето обаче на диагноза MI все пак изисква, в допълнение към покачването на стойностите на cTn, данни за миокардна исхемия, която може да бъде видна в пери- и постоперативния период, напр. промени на ST-сегмента при телеметрия/ECG, повтарящи се епизоди на хипоксия, хипотония, тахикардия или образни данни за MI. В отсъствието на доказателства за остра миокардна исхемия, диагнозата остра миокардно увреждане е по-подходяща. Продължаващи изследвания показват вероятност, че в такава клинична ситуация може да има полза от интервенция.

18. Миокардно увреждане или инфаркт свързани със сърдечна недостатъчност

В зависимост от използвания анализ, доловими до отчетливо повишени стойности на cTn показващи миокардно увреждане могат да бъдат установени при пациенти със сърдечна недостатъчност (HF), както с понижена изтласкваща фракция (EF), така и със запазена EF.⁸⁸ При използване на анализи за hs-cTn, измерими концентрации hs-cTn могат да бъдат намерени при почти всички пациенти със HF, в значим процент надхвърлящи 99-а перцентилна URL, особено при пациентите с по-тежки синдроми на HF, например при остро декомпенсирана HF.⁸⁷

Отвъд MI тип 1, за обясняване на измеримите до патологично повишени концентрации на cTn при пациенти със HF са предложени множество механизми.^{88,89} Например, MI тип 2 може да има в резултат на повишено трансмурално налягане, обструкция на малките коронарни артерии, ендотелна дисфункция, анемия или хипотония. Освен MI тип 1 или MI тип 2, експериментално е демонстрирана кардиомиоцитна апоптоза и автофагия, поради разпъване на сърдечната стена. Директна клетъчна токсичност, свързана с възпаление, циркулиращи невротропни или инфилтративни процеси, може да се прояви със HF и патологични стойности на cTn показващи миокардно увреждане. И накрая, като причина за повишените стойности на cTn се разглежда и екзоцитоза на рано освободен цитолитичен тропонинов запас в кръвотока от стресирани кардиомиоците.⁸⁹

При клинични данни за остро декомпенсирана HF трябва винаги да се прави своевременно изследване на cTn и ECG запис с цел идентификация или изключване на придружаващо миокардно увреждане. В тези условия, ако се установи значимо покачване и/или спадане на маркера, особено ако то е придружено от гръден дискомфорт или други симптоми насочващи към миокардна исхемия и/или ако бъдат установени нови исхемични ECG промени или загуба на миокардна функция при неинвазивните изследвания, повишените стойности на cTn трябва да бъдат интерпретирани с висока степен на съмнение за MI тип 1. Недостигът на въздух, кардинален симптом на остро декомпенсирана HF, може да бъде исхемичен еквивалент, но при липса на придружаващи данни за коронарен механизъм се препоръчва той да бъде интерпретиран с повишено внимание. Възможно е коронарната артериална анатомия да е известна и тази информация

може да се използва за интерпретиране на патологичните cTn резултати. Често обаче е необходима допълнителна информация, като бъбречна функция, изследване на миокардната перфузия, коронарна ангиография или CMR, целящи по-добро разбиране на причината за отклонените стойности на cTn.

19. Такоцубо синдром

Takotsubo синдром (TTS) може да имитира MI и се установява при 1–2% пациентите представящи се със суспектен STEMI.⁹⁰ Начало на TTS се дава често от интензивен емоционален или физически стрес, като тежка загуба. Над 90% от пациентите са менопаузални жени. Сърдечно-съдови усложнения настъпват при 50% от пациентите представящи се с TTS, а болничната смъртност е подобна на тази при STEMI (4–5%), поради кардиогенен шок, камерна руптура или малигнени аритмии.⁹⁰ TTS обикновено има клинична картина подобна на ACS. Елевация на ST-сегмента се среща често (44%), но обхватът на ST-елевацията е обикновено голям и включва латералните и прекордиалните отвеждания, повече отколкото при засягане на една единствена коронарна артерия. Депресия на ST-сегмента се наблюдава при < 10% от пациентите и в типичните случаи след 12–24 h се наблюдава симетрична инверсия на T вълни и удължаване на QTc.^{91,92}

Обикновено се установяват преходни покачвания на нивата на cTn (> 95% от случаите), но наблюдаваните пикови стойности на cTn са скромни и контрастират на голямата територия на промените в ECG или левокамерната (LV) дисфункция. Покачването и спадането на нивата на cTn потвърждават остро миокардно увреждане в резултат на високите катехоламинови вълни, за които се знае че предизвикват освобождаване на cTn от кардиомиоцитите. За миокардна исхемия могат да допринасят коронарният спазъм, силното разтягане на миокарда при хиперконтрактилитета или голямото следнатоварване на камерата. Диагнозата TTS трябва да се подозира, когато клиничните прояви и ECG промените надхвърлят степента на повишение на стойностите на cTn и когато обхватът на промените в кинетиката на LV стена не съответства на локализацията ѝ при засягане на единична коронарна артерия. Всъщност, често е необходимо да се направи коронарна ангиография и вентрикулография за поставяне на сигурна диагноза.

В повечето случаи коронарните артерии са ангиографски нормални, а когато е налице CAD (15% от случаите), тя не е достатъчна да обясни наблюдавания модел на регионално нарушение в кинетиката на сърдечната стена. Лявата вентрикулография по време на катетеризация и/или ехокардиографията могат да покажат разнообразни нарушения в регионалната кинетика на LV стена, включително апикална (82% от пациентите), среднокамерна (14.6%), базална (2.2%), или фокална (1.5%) акинезия или хипокинезия по циркуферентен модел включващ територията на повече от една коронарна артерия. При образна диагностика с CMR в острия фаза често се наблюдават данни за миокарден оток, но обикновено липсва LGE. Времето за възстановяване на LV функция варира от часове до няколко седмици.⁹³ Сърдечната функция може и да не се върне към нормата и да персистира промени в диастолната функция, миокардния резерв по време на физическо натоварване или ритъмни нарушения при дългосрочно проследяване в 10–15% от пациентите. При липса на възстановяване на регионалните нарушения в

кинетиката на стената се препоръчва LGE-CMR с цел изключване на MI със спонтанна реканализация.

Разграничението между MI и TTS може да бъде предизвикателно, особено при наличие на придружаваща CAD (15% в Международен Takotsubo Регистър).⁹¹ Два допълнителни признака, които помагат за разграничаване на TTS от остър MI са удължаването на QTc > 500 ms по време на острия фаза и възстановяването на LV функция в рамките на 2–4 седмици. Има описани редки случаи на едновременно съществуване на MI и TTS, напр. MI-индуциран TTS или TTS с вторична руптура на плака, но това се случва, когато острите регионални нарушения в кинетиката на стената са по-обширни от територията на виновната артерия и изпълват критериите и дефинициите за TTS.⁹⁴

20. Миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии

Нараства признанието, че съществува група пациенти с MI без ангиографска обструктивна CAD (\geq 50% стеноза на диаметъра на голям епикарден съд), а за такива случаи беше измислен терминът миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии (MINOCA).^{95,96} Диагнозата MINOCA, подобно на диагнозата MI, показва, че има исхемичен механизъм отговорен за увреждането на миоцитите (т.е. неисхемични причини, като миокардит, са били изключени). Нещо повече, диагнозата MINOCA изисква да не се пропуска по невнимание наличието на CAD (напр. спонтанна дисекация на коронарна артерия). Честотата на MINOCA се изчислява на 6–8% сред пациенти с поставена диагноза MI и е по-честа при жени, отколкото при мъже, както и при пациенти представящи се с NSTEMI в сравнение с такива представящи се с STEMI.^{96–98} Причина за MINOCA може да бъде руптура на атеросклеротична плака и коронарна тромбоза, т.е. MI тип 1. Може обаче да участва също така коронарен спазъм и спонтанна коронарна дисекация, т.е. MI тип 2., заедно с други възможни причини. За изясняване на механизмите на исхемия при MINOCA могат да бъде полезна допълнителна образна диагностика и методи за функционално изследване.⁴⁶

21. Миокардно увреждане и/или инфаркт във възка с бъбречно заболяване

Много пациенти с хронично бъбречно заболяване (CKD) имат повишени стойности на cTn.^{99,100} С hs-cTn анализи мнозинството от пациентите с краен стадий на бъбречно заболяване ще имат покачване на стойностите на hs-cTn над 99-а перцентилна URL.^{99,101} Това се отнася особено за hs-cTnT, който е по-често повишен в сравнение с hs-cTnI.^{99,102} Анализите на hs-cTn са показали, че бъбречната дисфункция е често свързана със сърдечно-съдови нарушения.^{102–104} В аутопсионни проучвания покачването на стойностите на cTn е свързано неизбежно с данни за миокардно увреждане.¹⁵ Наскоро беше показан незначителен ефект върху реналния клирънс на cTn, когато нивата са ниски, но не и в отговор на остри епизоди на миокардно увреждане.¹⁰⁵ Механизмите включват повишено камерно налягане, обструкция на мал-

ки коронарни съдове, анемия, хипотония и възможни преки токсични ефекти върху миокарда свързани с уремичното състояние.⁸⁹ Експериментално е демонстрирана кардиомиоцитна апоптоза и автофагия дължащи се на остро разтягане на стената.¹⁸ И така, базално повишените стойности на cTn values са чести, а тъй като те са израз на миокардно увреждане, това повишение има висока прогностична стойност във времето.⁹⁹

Поставянето на диагноза MI при пациенти с СКД и повишени нива на cTn може да бъде трудно при липса на симптоми и ECG промени насочващи към миокардна исхемия. Изследванията обаче показват, че серийните промени в нивата на cTn са еднакво ефективно средство за диагностика на MI при пациенти с СКД и при тези с нормална ренална функция.¹⁰⁶ Ако нивото на повишение на стойностите на cTn не търпи промени, а моментът на възникване на събитие прави малко вероятен моделът на покачване и/или спадане, повишеното ниво, макар и значително, е най-вероятно израз на хронично миокардно увреждане. Това не означава, че тези пациенти нямат CAD, тъй като между бъбречната дисфункция и CAD има корелация. Ако обаче е налице модел на покачване и/или спадане, етиологията на патологичните стойности на cTn би могла да е остро обемно претоварване, застойна HF или MI. Ако се проявява модел на покачване и спадане, който е придружен от исхемични симптоми, нови исхемични ECG промени или загуба на витален миокард в образната диагностика, диагнозата MI е вероятна. Не съществуват данни, показващи че при тези пациенти са необходими различни критерии за вземане на решение свързани с нивата на cTn. Понякога може да са необходими допълнителни образни изследвания за поставяне на правилната диагноза. Трябва да се отбележи, че ако пациентите с СКД се явят късно след началото на гръдната болка, може да бъде трудно да се наблюдава краткосрочно покачване и/или спадане на стойностите на cTn, особено когато базалната стойност е повишена. Такава ситуация не трябва да бъде причина за пропускане на диагнозата MI, ако има убедителни клинични данни.

22. Миокардно увреждане и/или инфаркт при критично болни пациенти

Повишенията на стойностите на cTn са чести при пациенти в звеното за интензивни грижи и са свързани с неблагоприятна прогноза, независимо от подлежащото болестно състояние.^{107,108} Някои от случаите на покачване на стойностите на cTn може да са свързани с MI тип 2 дължащ се на подлежаща CAD и повишени нужди на миокарда от кислород,¹⁰⁹ докато при други пациенти може да настъпи MI тип 1, поради плакова руптура водеща до тромбоза на коронарна артерия. Други пациенти обаче могат да имат повишени стойности на cTn и изразено понижено на EF поради сепсис причинен от ендотоксин, а миокардната функция се възстановява напълно с нормална EF след лечение на сепсиса. За клинициста полагащ грижи за критично болния пациенти с тежко едно-органно или полиорганно патологично състояние винаги е предизвикателство да изработи план за действие, когато пациентът е с повишени стойности на Tn. Ако и когато пациентът се възстанови от критичната болест, трябва да се направят клинична преценка дали и до каква степен има показания

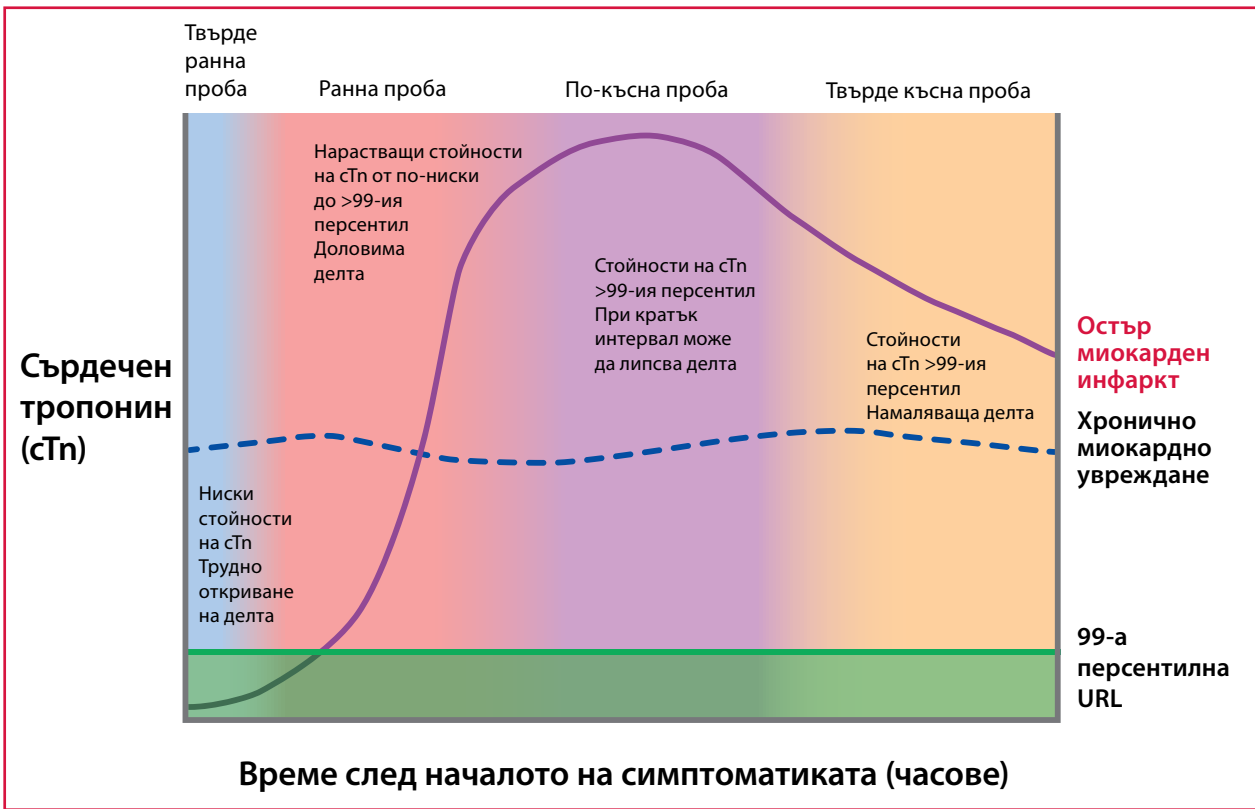
за допълнителна оценка насочена към CAD или структурно сърдечно заболяване.¹¹⁰

23. Биохимичен подход за диагностициране на миокардно увреждане и инфаркт

Предпочитани маркери за потвърждаване, както и за изключване на миокардно увреждане, а и за определяне на диагноза MI и всеки специфичен подтип MI са cTnI и cTnT.^{12,22,23,31} Долавянето на покачване и/или спадане на стойностите на cTn има основно значение, а заедно с други елементи на клиничната оценка е и ключова ранна компонента за потвърждаване на диагнозата остър MI. Критериите за определяне на патологично повишение между две серийни стойности на cTn зависят от вида приложен анализ и продължават да се развиват. Във *Фигура 7* е показана идеализирана карина на тропониновата промяна при пациенти с остър MI.

Трябва да се признае, че тъй като освобождаването на биомаркера е силно зависимо от кръвотока,^{111,112} съществуват значими колебания във времето до пиковата стойност (скоростта) и времето, за което една нормална стойност може да стане по-висока от 99-а перцентилна URL или за което може да се наблюдава променлив модел на стойностите. Възможността за дефиниране на променлив модел също зависи от конкретния момент на изследване. Например, около пиковите стойности може да бъде трудно да се определи променлив модел на стойностите. Подобно на това, спадащата част на кривата време-концентрация е много по-бавна от сегмента на покачване. Тези особености трябва да бъдат взети предвид, когато се определя дали има или няма модел на промяна. Допълнително, важно е да се уверим, че дадена промяна е по-голяма от границите на очакваните колебания. При конвенционалните анализи на cTn тя се определя като промяна по-голяма или равна на три пъти стандартното отклонение от съответните за даден вид анализ стойности.^{12,22} Трябва да се имат предвид и биологичните вариации при hs-cTn анализи. В повечето проучвания, аналитичните и биологичните вариации взети заедно са били от порядъка на 50–60%.

По тази причина се предлага тези проценти да се използват, когато началните базални стойности са \leq 99-а перцентилна URL.^{23,31,113} При лица с начална стойност по-голяма от 99-а перцентилна URL обаче, е достатъчна по-малка степен на промяна в серийните измервания с цел постигане на по-висока клинична чувствителност (в сравнение с лицата с начални стойности \leq 99-а перцентилна URL). И така, експертната група за консенсус препоръчва в тази ситуация да са достатъчни серийни промени $> 20\%$.²² Абсолютните промени са зависими от използвания анализ, но изглежда превъзхождат относителните процентни промени при употреба на hs-cTn анализи,¹¹⁴ а това е особено валидно за някои проучвания, в които началната стойност е повишена.¹¹⁵ Употребата на фиксиран критерий за абсолютна промяна на стойността съответства на по-малък процент на относителна промяна при покачване на абсолютните стойности и по тази причина осигурява по-голяма чувствителност. Употребата на променлив модел има важно значение за клиницистите, за да бъде направено разграничение между остро и хронич-



Фигура 7: Илюстрация на ранните промени на сърдечния тропонин при пациенти след остро миокардно увреждане, включително остър миокарден инфаркт.

Времето на освобождаване на биомаркера в циркуляцията зависи от кръвотока и колко рано след началото на симптоматиката са взети пробите. Така, може да има проблем с отчитането на малките промени като диагностични. Допълнително, много коморбидности повишават стойностите на сТп и особено стойностите на hs-сТп, така че още в самото начало може вече да има повишени стойности, дори и при лица с миокарден инфаркт, които се явяват рано след началото на симптоматиката. За разграничаване на остри от хронични събития могат да се използват промени в стойностите на сТп, които са наречени „делта“, а възможностите за откриването им са посочени във фигурата. Често повишени стойности на сТп могат да бъдат открити дни след остро събитие.

сТп = сърдечен тропонин; URL = горна референтна граница.

но покачване на сТп над 99-а перцентилна URL.^{113–115} Прилагането на критерии с по-малка стойност от обединените клинични и биологични вариации би намалило клиничната специфичност на анализите за hs-сТп.^{113,116} Непрецизност на вариационния коефициент (CV) $\leq 10\%$ при 99-а перцентилна URL е също задължителна за hs-сТп анализите.³¹ Употребата на не-hs-сТп анализи, които нямат непрецизност ($\leq 10\%$ CV при 99-перцентила на URL), прави определянето на значима серийна промяна по-трудно, но не произвежда фалшиво позитивни резултати. Анализите с CVs 10–20% са приемливи за клинична употреба. Анализите с CVs > 20% на 99-а перцентилна URL не трябва обаче да се използват.¹¹⁷

При липса на сТп анализ, най-добрата алтернатива е измерването на СК-МВ с анализ за масата. Както при сТп, повишената стойност на СК-МВ се дефинира като резултат над 99-а перцентилна URL, която се обозначава като граница за поставяне на диагноза MI. Трябва да се прилагат полови специфични стойности на СК-МВ.¹¹⁸

24. Анализни проблеми при сърдечните тропонини

Аналитичната чувствителност [граница на долавяне = limit of detection (LoD)] на сТпI и сТпT анализите се различава 10-кратно.^{31,119} Тъй като анализите не са стандартизирани, получените стойности при един анализ не могат да се сравняват пряко с тези при друг анализ. По-нататък, стойностите могат да бъдат различни между различна партида анализ,¹²⁰ а промени могат да настъпят, дори когато едни и същи аналитични реактиви се измерват с различна апаратура.¹²¹ Така, клиницистите трябва да бъдат запознати с локалния анализ и трябва да търсят надеждна информация, налична напр. в уебсайта на Международната федерация по клинична химия и лабораторна медицина (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) (<http://www.ifcc.org/executive-board-and-council/eb-task-forces/task-force-on-clinical-applications-of-cardiac-bio-markers-tf-cb/>), когато имат въпроси относно аналитични проблеми. В настоящите препоръки имат място всички анализи, независимо дали са hs-сТп, съвременни (конвенционални) сТп или point of care

(POC) cTn (до леглото на болния, експресни). Докато с hs-cTn анализите е възможно да бъдат измерени относително ниски стойности и да бъдат отчетени малки покачвания над 99-а перцентилна URL, много конвенционални и POC cTn анализи могат да не доловят малки нарастващи стойности в рамките на референтния интервал или малко над 99-а перцентилна URL, което води до значителни разлики в честотата на събитията, които се базират единствено на използвания cTn анализ. Тези разлики се умножават, когато се използват много видове 99-ти перцентили на URL. Понастоящем, препоръките на IFCC поддържат схващането, че hs-cTn анализи се разграничават от конвенционалните или POC cTn анализи по тяхната способност да измерват стойности на cTn над LoD на анализа при $\geq 50\%$ от здравите лица.^{31,118,119,122} Това дава обща представа за чувствителността на анализа. Препоръчва се стойностите при cTn анализ да се съобщават като цели числа в нанограми на литър, за да се избегнат интерпретационни проблеми свързани с множество нули и десетични точки, които водят често до объркване.³¹ Клиницистите трябва да избягват смесване на единиците при конвенционален анализ с тези при hs-cTn анализ. Всички анализи, включително cTn анализи, създават аналитични проблеми, които водят до фалшиво позитивни и фалшиво негативни резултати, но те не са чести ($< 0.5\%$).²² Тези проблеми са по-редки при hs-cTn анализи.²³

Обединените биологични и аналитични отклонения при hs-cTn анализ са в диапазона 50–60%.¹²³ Когато стойностите са повишени, аналитичните вариации са по-малки и за да се определи, че в съответния клиничен контекст стойностите са стабилни, като критерий може да се използва колебание в рамките на 20%. Промените могат да бъдат трудни за хващане за кратки периоди от време, например, при лица, които се представят рано след началото на симптомите на остър MI, при тези, които се представят късно и попадат в нисходящата част на кривата време–концентрация, и при тези, които имат стойности близки до пика, след който настъпва преход от модел на покачване към спадане.^{113,123}

25. 99-а перцентилна горната референтна граница

99-а перцентилна URL се определя като граница за вземане на решение за наличие на миокардно увреждане и трябва да бъде определяна при всеки специфичен анализ с материали за качествен контрол, които се използват при URL за определяне на съответната непрецизност на анализа. Стойностите на 99-а перцентилна URL на даден cTn анализ, които се използват в клиничната практика и за научни цели могат да бъдат намерени в листовките поставени в опаковката на производителя, в публикации с доказана достоверност и в уебсайта на IFCC.^{118–120} Клиницистите трябва да имат предвид, че за нито един cTn анализ, включително hs-cTn анализ, все още няма експертно мнение или консенсус по специфичните критерии за определяне на 99-а перцентилна URL.¹²⁴ Ние възприемаме препоръките на IFCC върху технически въпроси свързани с hs-cTn анализи, включително как да бъдат структурирани проучванията, така че да бъде определена 99-а перцентилна URL.¹²⁰ Препоръките включват скрининг за клиничен или сурогатен биомаркер, който е необходим за по-добро дефиниране на 99-а перцентилна URL и статистическите методи, които могат да бъдат прило-

жени, но не включват изисквания за сърдечно изобразяване.¹²⁰ Има доказателства, че скринингът на очевидно здрави лица с образни средства намалява получената стойност на 99-а перцентилна URL, но това не е практически стандарт за употреба от ин витро диагностичната индустрия.^{124,125} И така, съществува риск от фалшиво негативни стойности, когато се използват посочените от производителя стойности на 99-а перцентилна URL. hs-cTn анализите показва отклонения към по-високи стойности на 99-а перцентилна URL във връзка с коморбидности и възраст > 60 години.^{101,125–127} Засега обаче не се препоръчват възрастово зависими граници за клинична употреба. Вместо това, за диагностициране на остро миокардно увреждане, включително MI, клиницистите трябва да разчитат на промяна на стойностите при серийни измервания на cTn. Сред жените в сравнение с мъжете се наблюдават значително по-ниски стойности и по тази причина при hs-cTn анализите се препоръчват по-специфични 99-и перцентилни URL.^{31,118–120} За някои hs-cTn анализи се съобщава, че по-специфичните стойности на границите подобряват диагностичната и прогностичната информация при пациенти с възможен остър MI.^{128,129} Има обаче противоречия относно това дали този подход осигурява ценна допълнителна информация при всички hs-cTn анализи.¹³⁰

26. Работни критерии за миокардно увреждане и инфаркт

Кръвни проби за измерване на cTn трябва да бъдат взети при първата оценка (обозначена като 0 h) и повторени 3–6 h по-късно, или по-рано при hs-cTn анализи. Интервалът между пробите се отразява върху базалния клиничен праг и кое трябва да се определи за патологично покачване и/или спадане на биомаркера. Вземане на проба след повече от 6 h може да е необходимо, ако настъпят допълнителни епизоди или при високорискови пациенти. За поставяне на диагноза остър миокарден инфаркт се изисква покачване и/или спадане на стойностите на cTn с минимум една стойност на 99-а перцентилна URL, в съчетание с висока клинична и/или ECG вероятност за миокардна исхемия. hs-cTn анализите скъсяват при много пациенти времето за поставяне на диагноза в рамките на 3 h от началото на симптоматиката, но все пак има и някои пациенти, при които потвърждение може да се получи по-късно (след 6 h).¹³¹ Освен това, при някои пациенти с остро миокардно увреждане, представящи се късно след началото на остър MI ($> 12–18$ h), които попадат в нисходящата част на кривата време–концентрация може да има нужда от по-дълго време за долавяне на модела на промяна.¹³¹ Допълнително, трябва да се отбележи, че с прилагането на cTn и hs-cTn анализи честотата на нестабилната ангина намалява, а на диагнозата NSTEMI нараства.^{132,133} Величината на тези промени при използване на hs-cTn анализи се съобщава в диапазона 18–30%.¹³⁴ Ако приемем, че времето на симптоматиката е определено правилно, острата исхемия би трябвало да доведе до промяна в hs-cTn; възможно е обаче да има пациенти, при които е трудно да се определи със сигурност момента на започване на симптоматиката. И така, въпреки типичния гръден дискомфорт, тези пациенти може да не са с повишени стойности на hs-cTn. Други пациенти със симптоми предполагащи нестабилна ангина могат да имат повишени стойности на hs-cTn в резултат на струк-

турно сърдечно заболяване с или без остра миокардна исхемия. Тази последна група може да бъде особено трудна за разграничаване от пациенти представящи се с късен NSTEMI с бавно спадане на стойностите на тропонина, каквито се наблюдават при късно представили се пациенти.¹³¹ И накрая, някои пациенти могат да покажат модел на промяна на тропониновите стойности с величина, която не надхвърля промяната („делта“) възприета за диагностична, или при които не се установява стойност по-висока от 99-а перцентилна URL. Това са група пациенти, при които се налага внимателна преценка, тъй като те могат да бъдат с висок риск. Сортировката на тези пациенти може да бъде извършена на базата на клинична оценка.

Предлагат се стратегии, използващи много ниски нива на hs-cTn при представянето на пациента или липса и на най-малка промяна и трайно нормални стойности на hs-cTn за период от 1–2 h след представянето, като критерий за изключване на остро миокардно увреждане, а и на MI. Стратегията за изключване, основана на една единствена проба с много ниска стойност (в много случаи LoD на анализа), има висока чувствителност за миокардно увреждане и следователно висока негативна предсказваща стойност за изключване на MI.¹³⁵ Тази стратегия не трябва да се използва при пациенти с ранно представяне, т.е. < 2 h след започване на гръден дискомфорт. Някои проучвания показват, че подходът с една единствена проба осигурява оптимална чувствителност и негативна предсказваща точност при пациенти с иначе нисък риск и тези с нормална ECG.^{136–138} Едно съображение относно много кратките периоди за изключване обаче е, че прецизността на анализа може да не позволи разграничаване на малки разлики.^{139–142} Тези критерии не са използвани и не трябва да бъдат използвани при пациенти с повишен hs-cTn.

Клиничната специфичност и позитивната предсказваща стойност на подходите с вземане на проби през 1–2 h с цел потвърждаване на MI са ограничени от значителния дял на пациентите, които покриват предложените биомаркерни критерии при диагнози различни от MI.^{136,141} Така, употребата на протоколи за бързо потвърждаване/изключване на MI не освобождават клинициста от вземане предвид на други причини за остро миокардно увреждане.¹⁴² Освен това, предвид по-обширната популация пациенти, включително тези с нетипична картина, тези с краен стадий на бъбречно заболяване и критично болните, праговете стойности, които трябва да се използват, трябва най-вероятно да бъдат променени.¹³⁹ Такива пациенти са били изключени в мнозинството проучвания, посветени на оценката, която се прави в спешното отделение.^{108,136,142}

Демонстрацията на модела на покачване и/или спадане е нужна за разграничаване между остро увреждане и хронични състояния свързани със структурни сърдечни заболявания, при които може да има хронично повишение на стойностите на cTn. Например, пациенти с бъбречна недостатъчност^{99,143,144} или LV хипертрофия¹⁴⁵ могат да имат значими хронични покачвания на стойностите на cTn. Те могат да бъдат изразени, но да не се променят остро при серийни проби. При пациенти с висок предтестов риск от MI, които се представят късно след началото на симптоматиката, моделът на спадане може да отнеме по-дълго време, за да бъде установен.¹⁴⁶ Тези пациенти, които имат стойности на cTn попадащи в нисходящата част на кривата време–концентрация са с бавно спадане на стойностите (Фигура 7). И така, долавянето на модел на промяна за кратки периоди от вре-

ме може да бъде трудно.¹¹⁷ В зависимост от обхвата на миокардното увреждане, стойностите на cTn могат да останат над 99-а перцентилна URL за по-дълъг период от време.^{22,23} Повишени стойности на cTn над 99 а перцентилна URL, с или без динамична промяна на стойности или при липса на клинични данни за исхемия, трябва да дадат основание за търсене на други диагнози свързани с миокардно увреждане, както е показано в Таблица 1.

27. Електрокардиографска диагностика на миокардния инфаркт

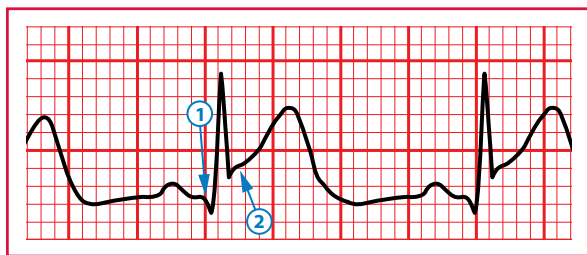
ECG е интегрална част от диагностичния процес при пациенти със suspekten MI и трябва незабавно да бъде направена и интерпретирана (т.е. в рамките на 10 min) след първия медицински контакт.^{47,147} Доболничните ECG съкращават времето до поставяне на диагнозата и лечението и могат да улеснят сортировката при пациенти с STEMI насочваща към болница с капацитет за PCI, ако попадат в рамките на препоръчвания времеви интервал (120 min от поставяне на диагноза STEMI).^{46,148} Острата миокардна исхемия е свързана често с динамични промени в ECG, а серийното записване на ECG може да осигури решаваща информация, особено когато ECG при началното представяне е недиагностично. Регистрирането на няколко стандартни ECG с фиксирани позиции на електродите през интервали от 15–30 min през първите 1–2 h или (ако е възможно) прилагане на продължителен компютеризиран ECG запис в 12 отвеждания с цел откриване на динамични ECG промени е разумно при пациенти с персистиращи или рекурентни симптоми или начална недиагностична ECG.¹⁴⁹ Серийните или дългите ECG записи могат да помогнат за установяване на реперфузия или реоклузия. Реперфузията обикновено е свързана с голямо и бързо намаляване на елевацията на ST-сегмента.

По-големите отклонения на ST-сегмента или инверсии на T вълната включващи много отвеждания/територии са свързани с по-голяма степен на миокардна исхемия и по-лоша прогноза. Например, депресията на ST-сегмента ≥ 1 mm в шест отвеждания, която може да бъде съчетана с елевация на ST-сегмента в отвеждане aVR или V1 и хемодинамични нарушения, сочат възможно наличие на многоклонова или стволова болест. Патологичните Q зъбци увеличават прогностичния риск. Други ECG признаци свързани с остра миокардна исхемия включват сърдечни аритмии, нарушена вътрекамерна проводимост, забавено атриовентрикуларно провеждане и снижение на амплитудата на прекордиалните R зъбци, които са по-малко специфична находка. Сама по себе си ECG често е недостатъчна за диагностициране на миокарна исхемия или инфаркт, тъй като отклонение на ST може да се наблюдава при други състояния, като остър перикардит, LV хипертрофия (LVH), ляв бедрен блок (LBBB), Brugada синдром, TTS и модели на ранна реполяризация.¹⁵⁰ Предишната ECG често помага за разграничаване на нови от хронични промени, но не трябва да бъде причина за забавяне на решението за лечение.

Дълготрайната нова елевация на ST-сегмента, особено когато е свързана с реципрочна депресия на ST-сегмента, обикновено е израз на остра коронарна оклузия и води до миокардно увреждане с некроза. Реципрочните промени могат да помогнат за разграничаване на STEMI от перикар-

дит или прояви на ранна реполяризация. При кардиомиопатия, например, Q зъбци може да се появят в резултат на миокардна фиброза при липса на CAD. Някои от по-ранните прояви на миокардна исхемия са типични T вълни и промени в ST-сегмента. Високите T вълни на свръхострата фаза с положителни симетрични T вълни в най-малко две съседни отвеждания са ранен признак, който може да предшества елевацията на ST-сегмента. По принцип, развитието на нови Q зъбци означава миокардна некроза, която започва минути/часове след миокардната атака. Транзиторни Q зъбци могат да бъдат наблюдавани по време на епизод на остра исхемия или (рядко) по време на остър MI с успешна реперфузия. В Таблица 2 са изброени критериите ST-сегмент-T вълна (ST-T критерии) насочващи към остра миокардна исхемия, която може да доведе или да не доведе до MI. Точката J (съединението между края на QRS и началото на ST-сегмента) се използва за определяне на величината на отклонение на ST-сегмента прямо началната точка на QRS, която служи за референтна точка. При пациенти със стабилна основна линия сегментът TP (изоелектричен интервал) е по-точен метод за оценка на величината на отклонение на ST-сегмента и за разграничаване на перикардит (PTa депресия) от остра миокардна исхемия. В острата фаза често има тахикардия и отклонение на основната линия, които могат да направят трудно диагностичното заключение. Следователно, началната точка на QRS се препоръчва за референтна при определяне на точка J (Фигура 8).

Като критерий за исхемичен отговор се изисква нова или предполагаемо нова елевация в точка J ≥ 1 mm (1 mm = 0.1 mV) във всички отвеждания с изключение на V2 и V3. При здрави мъже на възраст под 40, елевацията на точка J в отвеждания V2 или V3 може да достига до 2.5 mm, но се понижава с нарастване на възрастта. Половите разлики изискват различни граници за жени, тъй като елевацията на точка J при здрави жени в отвеждания V2 и V3 е по-малка от тази при мъжете.⁵ Критериите включени в Таблица 2 изискват ST отклонението да е налице в две или повече съседни отвеждания. Например, ST-елевация ≥ 2 mm в отвеждане V2 и ≥ 1 mm в отвеждане V1 би покрила критериите за две патологични съседни отвеждания при мъж на възраст ≥ 40 години. От друга страна, ST-елевация ≥ 1 mm и < 2 mm, която е налице само в отвеждания V2-V3 при мъже (и < 1.5 mm при жени) може да представлява нормална находка.



Фигура 8: Пример за електрокардиограма с елевация на ST-сегмента.

Началото на Q зъбца показан със стрелка 1 служи за референтна точка, а стрелка 2 показва началото на ST-сегмента или точка J. Разликата между двете точки определя величината на отклонението. Измерването в двете точки трябва да се прави от върха на регистрираната електрокардиографска крива.

Таблица 2: Електрокардиографски промени показващи остра миокардна исхемия (в отсъствие на левокамерна хипертрофия и бедрен блок)

ST-елевация

Нова ST-елевация на точка J в две съседни отвеждания с големина: ≥ 1 mm отнасяща се за всички отвеждания, с изключение на V2-V3, за които важи следната големина: ≥ 2 mm при мъже ≥ 40 години; ≥ 2.5 mm при мъже < 40 години или ≥ 1.5 mm при жени, независимо от възрастта им.^a

ST-депресия и промени в T вълната

Нова хоризонтална или десцендентна ST-депресия ≥ 0.5 mm в две съседни отвеждания и/или T инверсия в две съседни отвеждания, и/или T инверсия > 1 mm в две съседни отвеждания с отчетлив R зъбец или отношение R/S > 1 .

^a Когато големината на елевацията на точка J в отвеждания V2 и V3 е регистрирана в предишна електрокардиограма, новата елевация на точка J ≥ 1 mm (в сравнение с по-ранната електрокардиограма) трябва да се приеме за исхемичен отговор. За бедрения блок вижте раздела по-долу.

Трябва да се отбележи, че по-малката степен на ST отклонение или на инверсия на T вълната от тези описани в Таблица 2 могат също да бъдат отговор на остра миокардна исхемия. При пациенти с известна или висока вероятност за CAD, клиничните прояви имат решаващо значение за засилване на специфичността на тези находки.

Липсата на ST-елевация в прекордиалните отвеждания, високите положителни симетрични T вълни в прекордиалните отвеждания, възходящата депресия на ST-сегмента > 1 mm при точка J в прекордиалните отвеждания и в повечето случаи елевацията на ST-сегмента (> 1 mm) в отвеждане aVR или симетричната, често дълбока (> 2 mm) инверсия на T вълните в предните прекордиални отвеждания са свързани със значима обструкция на лявата предна десцендентна артерия (LAD).¹⁵¹⁻¹⁵³ ST-елевацията в отвеждане aVR > 1 mm може да придружава преден или долен STEMI и е свързана с повишена 30-дневна смъртност при пациенти с остър MI.¹⁵⁴ В диференциалната диагноза трябва да се имат предвид белодробен емболизъм, интракраниални процеси, електролитни нарушения, хипотермия или перимиокардит, тъй като могат също да доведат до ST-T промени.

ECG диагнозата предсърден инфаркт трябва да бъде заподозряна в контекста на камерния инфаркт (особено при участие на дясната камера), когато се забележат малки транзиторни елевации и реципрочни депресии на PR (PTa) съчетани с промени в конфигурацията на P вълната.

28. Използване на допълнителни електрокардиографски отвеждания

При пациенти явяващи се с исхемична гръдна болка и недиагностична начална ECG трябва да има много нисък праг на използване на допълнителни отвеждания, както и на серийни ECG.^{155,156} Често се пропускат ECG данни за миокардна исхемия в територията на лявата циркумфлексна артерия. Изолираната депресия на ST-сегмента ≥ 0.5 mm в отвеждания V1-V3 може да означава оклузия на лявата циркумфлексна артерия и може да бъде най-добре доловена с помощта на задни отвеждания в петото междуребрие

(V7 върху лявата задна аксиларна линия, V8 върху лявата средно-скапуларна линия и V9 върху лявата параспинална граница). Силно се препоръчва запис в тези отвеждания при пациенти с висока степен на клинична суспекция за оклузия на лявата циркумфлексна артерия (напр. начална недиагностична ECG или депресия на ST-сегмента в отвеждания V1–V3).¹⁵⁶ Препоръчва се прагова стойност 0.5 mm на ST-елевацията в отвеждания V7–V9; специфичността нараства при прагова ST-елевация ≥ 1 mm и тази прагова стойност трябва да се използва при мъже на възраст < 40 години. Депресията на ST-сегмент в отвеждания V1–V3 може да показва инферо-базална миокардна исхемия (преди наричана заден инфаркт), особено когато терминалната част на T вълната е позитивна (еквивалент на ST-елевация); тези промени обаче не са специфични.

При пациенти с долен и суспектен деснокамерен инфаркт може да има елевация на ST-сегмента ≥ 1 mm в отвеждания aVR или V1. Трябва да се направи ранен запис на десни прекордиални отвеждания V3R и V4R, тъй като ST-елевацията ≥ 0.5 mm (≥ 1 mm при мъже на възраст < 30 години) осигурява допълнителни критерии за диагнозата.¹⁵⁷ Промените в десните прекордиални отвеждания могат да бъдат транзиторни и липсата на ECG промени в отвеждания V3R и V4R не изключва деснокамерен инфаркт. Образната миокардна диагностика може да бъде от полза в тези клинични случаи.

29. Електрокардиографска диагностика на миокардно увреждане

Не е възможно да се направи първоначално разграничение между ECG прояви на остро или хронично миокардно увреждане от остра миокардна исхемия. Бързо развиващите се динамични ECG промени, които съответстват във времето на клиничната картина могат да помогнат за диагностициране на симптомни пациенти с повишени стойности на cTn като имащи остра миокардна исхемия водеща до MI. Чести обаче са промените в ECG и при пациенти с миокардно увреждане, като напр. миокардит или TTS.^{158–160}

30. Прекаран или безсимптомен/неразпознат миокарден инфаркт

Критериите за Q зъбци свързани с MI и повишен релативен риск от смърт са илюстрирани в Таблица 3 и са включени в алгоритми за кодиране на Q зъбците, като Minnesota Code и кода на СЗО „Мониторирани на тенденции и детерминанти при сърдечно-съдови заболявания“ (WHO MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease [MONICA]).^{11,161,162}

Специфичността на ECG диагнозата MI е най-голяма, когато има Q зъбци в няколко отвеждания или групирани отвеждания или когато са > 0.04 s. Когато Q зъбците са свързани с ST отклонение или промени на T вълните в същите отвеждания, вероятността за MI се увеличава, например тесни Q зъбци ≥ 0.02 s и < 0.03 s, които са дълбоки ≥ 1 mm подсказват прекаран MI, ако са придружени от ин-

Таблица 3: Електрокардиографски промени свързани с прекаран миокарден инфаркт (при липса на левокамерна хипертрофия и ляв бедрен блок)

Всеки Q зъбец > 0.02 s в отвеждания V ₂ –V ₃ или QS комплекс в отвеждания V ₂ –V ₃ .
Q зъбец ≥ 0.03 s с дълбочина ≥ 1 mm или QS комплекс в отвеждания I, II, aVL, aVF или V4–V6 в които и да е две съседни по група отвеждания (I, aVL; V ₁ –V ₄ ; II, III, aVF). ^a
R зъбец > 0.04 s във V ₁ –V ₂ и R/S > 1 с конкордантна позитивна T вълна при липса на проводно нарушение.

^a За допълнителни отвеждания V7–V9 се използват същите критерии. s = секунди.

версия на T вълните в същата група отвеждания. Неинвазивните образни методи също дават важни потвърдителни данни за прекаран MI. При липса на неисхемични причини, регионалното изтъняване на миокарда, цикатризацията или ограничената кинетика на стената, показани с ехокардиография, перфузионна миокардна скintiграфия (MPS) с единично фотонна емисионна компютърна томография (SPECT) или позитрон емисионна томография (PET), или магнитно-резонансна образна диагностика осигуряват убедителни данни за прекаран MI, особено когато ECG критериите са противоречиви.

При безсимптомни пациенти, които са развили нови Q зъбец-критерии за MI, открити по време на рутинно ECG проследяване, или при които се разкриват данни за MI с образна сърдечна диагностика, които не могат да бъдат свързани пряко с проведена коронарна реvascularизационна процедура или хоспитализация за ACS, трябва да се използва терминът „безсимптомен (тих) или неразпознат MI“. В проучвания, при които е приложен сериен ECG анализ, безсимптомен или неразпознат MI с Q зъбци е имало в 9–37% от всички случаи на нефатален MI, който е бил свързан със значимо повишен риск от смърт.^{163,164} Неправилното поставяне на електродите, нарушенията в QRS или технически грешки (напр. размяна на електроди) може да доведе до поява на нови Q зъбци или QS комплекси, в сравнение с предишни записи. И така, диагнозата нов безсимптомен MI с Q зъбци трябва да бъде потвърдена от повторен ECG запис с правилно поставени електроди, разпитване фокусирано върху предшестващи потенциално исхемични симптоми или с образно изследване. Образните методи са полезни, ако се установяват нарушения в миокардната кинетика, задебеляването или изтъняване в съответния сегмент, но отсъствието им не изключва MI.¹⁶⁵

Критерии за прекаран или безсимптомен/неразпознат MI

Всеки един от следните критерии отговаря на диагнозата предшестващ или безсимптомен/неразпознат MI:

- Патологични Q зъбци, като описаните в Таблица 3, с или без симптоматика, при липса на неисхемични причини;
- Образни данни за загуба на витален миокард по модел съвместим с исхемична етиология;
- Патоморфологична находка за прекаран MI.

31. Състояния затрудняващи електрокардиографската диагностика на миокардния инфаркт

Наличието на QS комплекс в отвеждане V1 е нормална находка. Q зъбец с ширина < 0.03 s и < 0.25 от амплитудата на R зъбеца в отвеждане III е нормална находка, ако фронталната ос на QRS е между -30° и 0° . Ако фронталната ос на QRS е $60-90^\circ$, наличието на Q зъбец в aVL също може да е нормално. Септалните Q зъбци са малки непатологични Q зъбци < 0.03 s и < 0.25 от амплитудата на R-зъбеца в отвеждания I, aVL, aVF и V4–V6. Пре-ексцитация, кардиомиопатия, TTS, сърдечна амилоидоза, LBVB, ляв преден хемиблок, LVH, деснокамерна хипертрофия, миокардит, остро белодробно сърце или хиперкалиемия могат да бъдат свързани с Q зъбци или QS комплекси в отсъствие на MI. Клиницистите трябва да имат предвид находките, които могат да затруднят ECG диагнозата миокардна исхемия, тъй като ST-T промени се наблюдават често при различни патологични сърдечни състояния, като пре-ексцитация, перикардит и кардиомиопатия.

32. Проводни нарушения и пейсмейкъри

Поставянето на диагноза MI е по-трудно при наличие на проводни нарушения, отчасти поради ST-T промени причинени от проводното нарушение и факта, че самото проводно нарушение може да е зависимо от сърдечната честота.^{166,167} Сравнението с предболничната ECG може да помогне за определяне дали проводният дефект или ST-T промените са нови, стига това да не забавя времето за започване на лечение. Исхемичните симптоми и предполагаемия новият LBVB или десен бедрен блок (RBBB), който не е честотно зависим, са свързани с неблагоприятна прогноза. При пациенти с LBVB, конкордантна на QRS комплекса елевация на ST-сегмента ≥ 1 mm в което и да е отвеждане може да е индикатор за остра миокардна исхемия. Подобни находки могат да бъдат полезни за откриване на ECG данни за остра миокардна исхемия при пациенти с ритъм при пейсиране в дясната камера.¹⁶⁷ ECG запис при временно изключен пейсмейкър може също да бъде полезно при пациенти, които не са пейсмейкър-зависими, но е необходима внимателна интерпретация на реполяризацията, тъй като е възможно наличие на причинени от стимулацията промени (електрическа памет). ECG диагнозата остра миокардна исхемия при пациенти с двукамерно пейсиране е по-трудна. При пациенти с RBBB, нова или предполагаема нова елевация на ST-сегмента ≥ 1 mm или промени в ST-сегмента или T вълната (с изключение на отвеждания V1–V4) (Таблица 2), могат да показват остра миокардна исхемия. Нов или предполагаем нов RBBB без придружаващи промени в ST-сегмента или T вълната е свързан с TIMI (тромболиза при миокарден инфаркт) кръвоток 0–2 при цели 66% от пациентите (в сравнение с $> 90\%$ при тези с промени в ST-сегмента или T вълната).¹⁶⁸

33. Предсърдно мъждене

При пациенти с предсърдно мъждене и бърза камерна честота или пароксизмална надкамерна тахикардия, депресия на ST-сегмента или инверсия на T вълната могат да настъпят при липса на CAD.^{169,170} Причините не са напълно изяснени. Сърдечната памет, феномен на електрическо ремоделиране характеризира се с изразена дифузна инверсия на T вълните следваща периодите на абнормно камерно активиране, което може да бъде причинено и от транзиторни честотно-свързани проводни нарушения или пейсиране, може да обясни тези находки. При някои пациенти тахикардията може да доведе до недостатъчно покачване на коронарния кръвоток, така че да съответства на миокардните нужди от кислород, в резултат на което настъпва клетъчна хипоксия и патологична реполяризация.^{171,172} По тези причини, при пациент с новонастъпило предсърдно мъждене повишените базални концентрации на cTn и новата депресия на ST-сегмента не трябва автоматично да бъде класифицирани като MI тип 2 без допълнителна информация. В тези клинични условия, проявите на явна исхемична симптоматика, моментът на поява на симптомите спрямо началото на предсърдното мъждене, моделът на промяна на cTn и образната и/или ангиографска находка може да помогне за поставяне на диагнозата. При липса обаче на данни за миокардна исхемия, етиологията на повишените стойности на cTn трябва да бъде причислена към миокардно увреждане.

34. Образни методи

Неинвазивната образна диагностика играе много роли при пациенти с известен или suspekten MI, но този раздел се отнася само за ролята ѝ за диагностициране и характеризиране на миокардното увреждане и MI. Причината за това е, че регионалната миокардна хипоперфузия и исхемия води до каскада от събития, включваща миокардна дисфункция, клетъчна смърт и зарастване чрез фиброза. Важни параметри на образната диагностика следователно са миокардна перфузия, миоцитен виталитет, миокардна дебелина, задебеляване и движение и ефекти от миоцитната загуба върху кинетиката на парамагнитните или радио-контрастните средства, които показват миокардна фиброза или цикатрикс.

Често използвани образни методи при остър и прекаран MI са ехокардиография, MPS с помощта на SPECT или PET, CMR и евентуално компютърна томография (CT).¹⁷³ Има значително припокриване на техните възможности и всяка от методиките е в състояние да направи оценка на миокардния виталитет, перфузия и функция в по-голяма или по-малка степен. Само радионуклидните методи осигуряват пряка оценка на миоцитния виталитет, поради специфичните свойства на използваните изотопи. Други методи осигуряват непряка оценка на миокардния виталитет, например контрактилен отговор към добутамин с ехокардиография или увеличено екстрацелуларно пространство в резултат на миоцитна загуба с CMR или CT.

34.1. Ехокардиография

Силата на ехокардиографията е в комбинираната оценка на сърдечната структура и функция, особено на миокардната дебелина, задебеляване/изтъняване и движение. Регионалните нарушения на кинетиката на стената предизвикани от исхемия могат да бъдат доловени с ехокардиография почти веднага след началото ѝ, когато са засегнати $> 20\%$ от напреч-



Фигура 9: Сърдечни магнитно-резонансни образи след приложение на контраст. Полученият с гадолиний контраст се отмива бавно от миокард с увеличено екстрацелуларно пространство, например фиброза, като по този начин подчертава зоните на цикатризация (белите стрелки). Различните типове цикатризация се делят на исхемични и неисхемични. Типично, исхемичният цикатрикс/фиброза (горна част на таблото) се разпространява от субендокарда към епикарда (субендокарден, нетрансмурален цикатрикс vs. трансмурален цикатрикс). И обратно, неисхемичната фиброза/цикатризация може да бъде установена до епикарда, в средата на сърдечната стена или в залавните места на дясната камера (долна част на таблото).

ното сечение на миокардната девелина. Тези нарушения, ако са нови и няма алтернативна етиология, потвърждават диагнозата MI, когато стойностите на cTn показват модел на покачване и/или спадане. Ехокардиографията позволява и откриване на некоронарни сърдечни състояния, за които се знае че причиняват гръдна болка, напр. остър перикардит, тежка аортна стеноза и хипертрофична кардиомиопатия и редица други заболявания. Методиката е полезна за диагностициране на механични усложнения при пациенти с MI и нарушена хемодинамика (шок) или други потенциално фатални състояния, като аортна дисекация или масивен белодробен

емолизъм, при които клиничната картина би могла да бъде подобна на наблюдаваната при остър MI.

Венозните ехокардиографски контрастни вещества могат да подобрят визуализацията на ендокардната граница и могат да бъдат използвани за оценка на миокардната перфузия и микроваскуларната обструкция. Тъканният Doppler и изобразяването на стрейна позволява количествена преценка на глобалната и регионалната функция.^{177,178} Разработени са вещества за вътресъдова ехокардиография, които са насочени към специфични молекулни процеси, но тези методи все още не се прилагат в условията на MI.¹⁷⁹

34.2. Радионуклидна образна диагностика

Няколко радионуклидни изотопа позволяват пряко изобразяване на виталните миоцити, включително SPECT изотопите ^{201}Tl хлорид, $^{99\text{mTc}}$ сестамиби и тетрофосмин, както и PET изотопите $^{18\text{F}}$ 2-флуордеоксиглюкоза и ^{82}Rb .¹⁷³ Силата на радионуклидните методи е, че те са единствените широкодостъпни методи за пряка оценка на виталитета, макар че относително ниската резолюция на образите ограничава откриването на най-малки зони на MI. Проучвания върху фантоми показват, че може да бъде открита миоцитна загуба с големина едва 4% от миокарда, която съответства на 5–10 g мускул.¹⁸⁰ ECG-контролираната образна диагностика предоставя надеждна оценка на движението на миокарда, задебеляването и глобалната функция. Развиващите се радионуклидни методи, позволяващи оценка на MI, включват изобразяване на симпатиковата инервация с помощта на ^{123}I -белязан мета-йодобензилгуанидин,¹⁸¹ изобразяване на матрикс металопропротеиназно активиране при камерното ремоделиране^{182,183} и оценка на миокардния метаболизъм.¹⁸⁴

34.3. Образна диагностика със сърдечен магнитен резонанс

Високото контрастиране и резолюция на тъканите с CMR осигурява точна оценка на миокардната структура и функция. Макар и по-рядко използван в остри условия, при suspekten MI той има възможности, подобни на тези на ехокардиографията. Могат да се използват парамагнитни контрастни средства за оценка на миокардната перфузия и на увеличението на екстрацелуларното пространство, свързано с фиброза от предшествващ MI (открива се с LGE-CMR). Тези техники са използвани в условията на остър MI,^{185,186} а локалното закъснение на контрастното усилване дава възможност за откриване даже и на малки зони на субендокарден MI, за които се смята че са с големина едва 1 g.¹⁸⁷ CMR дава възможност за идентификация на наличието и обхвата на миокардния оток/възпаление, което позволява разграничаване между остро и хронично миокардно увреждане. Моделите на LGE отразяващи исхемично и не-исхемично миокардно увреждане са показани във *Фигура 9*. Базираните на гадолиний контрастни средства се отмиват бавно от миокард с увеличено екстрацелуларно пространство като фиброза, контрастирайки по този начин полетата на цикатризация (бели стрелки). Различните модели на цикатризация са разделени на ишемични и не-исхемични. Типично, ишемичният цикатрикс/фиброза (горна част на таблото) се разпространява от субендокарда към епикарда (субендокарден, нетрансмурален цикатрикс vs. трансмурален цикатрикс). Напротив, не-исхемичната фиброза/цикатрикс може да бъде локализирана при епикарда, в средната част на стената или на залавното място на дясната камера (долна част на таблото).

34.4. Компютърна томографска коронарна ангиография

Инфарктният миокард се вижда първоначално като ограничена зона на понижено LV контрастиране, но по-къс-

ното изобразяване показва свръхконтрастиране, както с LGE-CMR.¹⁸⁸ Тази находка има клинично значение, защото контрастно усилен CT може да бъде направена при suspekten белодробен емболизъм и аортна дисекация – състояния с клинични признаци, които се припокриват с тези при остър MI – но методът не се използва рутинно. CT оценка на миокардната перфузия е по подобен начин технически приложима, но не се използва широко.¹⁸⁹ CT коронарна ангиография (CTCA) може да се използва за диагностициране на CAD при пациенти с ACS в спешно отделение или звено за гръдна болка, особено при ниско до средно рискови пациенти с нормален cTn при явяването.^{189–193} Единственото рандомизирано изпитване при такива пациенти, което е включвало едновременно hs-cTn и CTCA, установява, че образната диагностика не е довела до скъсяване на болничния престой, но е намалила последващото извънболнично изследване и разходите.¹⁸⁹ Диагноза MI не може да се постави само на базата на CTCA скен.

35. Прилагане на образна диагностика при остър миокарден инфаркт

Образните методи могат да бъдат полезни за диагностициране на острия MI, поради способността им да откриват нарушени движения на стената или загуба на витален миокард при наличие на повишени стойности на сърдечните биомаркери. Демонстрацията на нова загуба на миокарден виталитет при липса на не-исхемични причини потвърждава диагнозата MI. Нормалната функция практически изключва значим MI, но не може да се изключи малък MI.¹⁹⁴ И така, образните методи са полезни за ранно сортиране и изписване на пациенти с подозиран MI. Ако обаче биомаркерите са измерени в подходящи моменти и са нормални, тази находка изключва остър MI и има предимство пред образните критерии.

Патологичното движение и задебеляване на миокарда може да се дължи на остър MI или на едно от няколкото състояния, а именно предшествващ инфаркт, остра исхемия, зашеметяване или хибернация. Не-исхемични състояния, като кардиомиопатия и възпалителни или инфилтративни заболявания, могат също да доведат до регионална загуба на витален миокард или функционални нарушения. Следователно, позитивната предсказваща стойност на образната диагностика при остър MI не е висока, освен когато тези състояния могат да бъдат изключени и когато се открие нова патология или може да се предположи, че находката е възникнала на фона на други признаци за MI.

В условията на остър MI може да се използва и CMR с цел оценка на наличието и обхвата на застрашения миокард (миокарден едем), спасения миокард, микроваскуларната обструкция, интрамиокардната хеморагия и размерите на инфаркта – всички показатели за миокардно увреждане, които имат прогностична стойност.¹⁹⁰ При пациенти с възможен остър MI, но без обструкция на коронарните артерии, CMR може да помогне за диагностициране на алтернативни състояния, като миокардит, TTS, емболичен инфаркт или MI със спонтанна реканализация.¹⁸⁹

36. Прилагане на образна диагностика при късно представяне на миокардния инфаркт

В случай на късно явяване след suspect MI, наличието на регионално нарушение на миокардната кинетика, задебеляване, изтъняване или цикатрикс при липса на неischemична причина, осигурява данни в подкрепа на предшестваш MI. Резолюцията и специфичността на CMR за откриване на миокардна цикатризация го направи ценен образен метод. По специално, възможността за разграничаване между субендокарден и други видове цикатрикс спомага за диференциация между ischemична болест на сърцето и други видове сърдечна патология. Образните методи са полезни и за рисковата стратификация след поставяне на окончателна диагноза MI.

37. Регулаторни перспективи при миокардния инфаркт в клинични изпитвания

В програми за разработване на лекарства и устройства, MI може да бъде включващ критерий или да се използва като краен критерий за ефикасност, често като компонента на първичния краен критерий, както и като краен критерий за безопасност, обект на интерес в програми за разработка на лекарства.^{195,196} Универсалната дефиниция на MI е много полезна за клиничните проучвания, тъй като тя дава възможност за стандартизиран подход, позволяващ смислена интерпретация и сравнение между различни изпитвания, или обединяване на резултатите с цел откриване на сигнали засягащи безопасността. С цел хармонизация на дефиницията на MI е важно регистрирането на случаите на MI да се стандартизира от комисии по клинични събития. Това позволява по-оптимално сравнение между честотата на MI в изпитвания върху лекарства и устройства.

Не може да се приеме, че стойностите получени с даден анализ за cTn са , еквивалентни на тези получени с друг вид анализ. Разликите стават още по-големи при използване на кратни стойности. Това може да повлияе на резултатите, особено в проучвания, които сравняват стратегии, като PCI и CABG. Използването на един единствен анализ и/или централна консолидираща лаборатория в рамките на едно проучване би могло да помогне за намаляване на това отклонение и би могло да бъде особено подходящо за намаляване на отклонението в проучвания на лекарства или интервенции, в които концентрацията на cTn е главен критерий за безопасност. В изпитвания, включващи контрол след изписването, обаче, в повечето случаи не е осъществима повсеместна употреба на един и същ анализ, тъй като рекурентните ischemични събития могат да бъдат лекувани в различни болници, използващи различни cTn анализи. В клиничните изпитвания трябва да бъде наложен стандартизиран подход на използване на 99-а перцентилна URL за даден анализ. Един от подходите в големи многоцентрови изпитвания е да се използва препоръчаната от производителя 99-а перцентилна URL за

конкретен анализ с цел намаляване на отклоненията при избора на прагова стойност, определяща наличието на MI, между различните сайтове.

Кратните стойности на hs-cTn спрямо конвенционалния cTn биха могли да доведат до различни прогностични изводи. Стига това да е възможно, видът на анализа трябва да бъде докладван. Кратните стойности на 99-ите перцентилни URL трябва да бъдат посочени и докладвани, както при пациентите със сърдечно процедурно миокардно увреждане, така и при тези с диагностициран MI тип 4a и 5. Трябва да бъде предоставено кумулативно разпределение на честотата на пиковите cTn стойности с цел изчисляване на крайния показател MI по лекувани групи. Това улеснява сравнението между изпитванията и метаанализите.

38. Безсимптомен/неразпознат миокарден инфаркт в епидемиологични проучвания и програми за качество

Контролна ECG за неразпознат или безсимптомен (тих) MI с Q зъбци в епидемиологични проучвания и клинични изпитвания правещи оценка на сърдечно-съдовите крайни точки обикновено се прави веднъж годишно. Тези събития са свързани с неблагоприятен изход.¹⁹⁷ Липсва категоричен консенсус с каква честота трябва да се следи за ECG данни за безсимптомен MI с Q зъбци и дали трябва да се прави рутинно обследване за безсимптомни MI. Серийното проследяване при пациенти, които с прекарал безсимптомен MI с Q зъбци, е разкрило регресия на Q зъбците при значителен брой пациенти.¹⁹⁸ Ежегодната ECG е оправдана в клинични изпитвания с цел проверка за безсимптомни епизоди на MI с Q зъбци, ако се очаква таргетната популация да има повишена честота на атеросклеротични събития. Прегледът трябва да вземе предвид базалния запис, ECG записи на междинни събития и задължителни по протокол ежегодни записи, заедно с преглед на образните изследвания, ако такива са направени.

39. Индивидуално и публично приложение на дефиницията за миокарден инфаркт

Ревизията на дефиницията на MI има редица последствия за индивидите, здравните специалисти и обществото като цяло. Предполагемата или окончателната диагноза е база за препоръки относно по-нататъшните диагностични изследвания, промените в начина на живот, лечението и прогнозата при пациента. Съвкупността от пациенти с определена диагноза е основа за здравно планиране и политика и насочване на ресурси.

Една от целите на добрата клинична практика е да се стигне до окончателна и специфична диагноза, която се потвърждава от настоящото научно познание. Подходът към дефиницията на миокардното увреждане и MI очертан в

този документ отговаря на тази цел. По принцип, концептуалното значение на термина миокарден инфаркт не се е променило, въпреки че са разработени нови чувствителни методи за диагностициране на тази нозологична единица. Така, диагнозата остър MI е клинична диагноза, базираща се на симптоматиката на пациента, ECG промени и високо чувствителни биохимични маркери, както и на информация събрана от различни образни изследвания.

Трябва да си даваме сметка, че универсалната дефиниция на MI може да бъде свързана с последствия за пациентите и техните семейства, обхващащи психологическия статус, застраховката живот и здраве и професионалната кариера, както и лицензите за управление на автомобили и самолети. Диагнозата е свързана и с обществени последствия, свързани с кодиране на диагнозата, болнична реимбурсация, публична здравна статистика, болнични листи и освидетелстване за инвалидност. За посрещане на тези предизвикателства, лекарите трябва да бъдат достатъчно информирани върху диагностичните критерии. По тази причина трябва да бъдат създадени обучителни материали, а насоките за лечение трябва да бъдат съответно пригодени.

40. Глобални перспективи на дефиницията на миокардния инфаркт

Сърдечно-съдовите заболявания представляват глобален здравен проблем, а честотата им нараства в развиващата се свят. Решаващо значение има осъзнаването на тежестта и ефектите от CAD от страна на населението. Променящите се клинични дефиниции, критерии и биомаркери добавят предизвикателства към разбирането и способността ни да подобрим здравето на обществото. За клиницистите, дефиницията на MI има важни и непосредствени терапевтични последствия.

За епидемиолозите, данните са често ретроспективни така че правилното определяне на случаите е решаващо за сравняване и анализ на тенденциите. Стандартите описани в този доклад са подходящи за епидемиологични проучвания и за международна класификация на болестите.¹⁹⁹ За анализиране на тенденциите във времето обаче е важно да има подходящи дефиниции и да се прави количествена корекция при промяна на биомаркерите или други диагностични методи,²⁰⁰ като се има предвид, че въвеждането на cTn увеличи рязко броя на диагностицираните MI за епидемиолозите.^{11,201}

В страни с ограничени икономически ресурси, сърдечните биомаркери и образните техники може да не са налични, освен в малък брой центрове, а може даже да липсва и възможност за записване на ECG. СЗО (WHO) препоръчва в страни без ограничения на ресурсите да се използва универсалната дефиниция на MI на ESC/ACC/ANA/WHF, но препоръчва по-гъвкави стандарти в региони с ограничени ресурси. И така, когато единствената налична информация е клиничната анамнеза и ECG и когато данни за сърдечни биомаркери липсват или са непълни, диагнозата MI може да бъде потвърдена чрез развитие на патологични Q зъбци.¹¹

41. Използване на универсалната дефиниция на миокардния инфаркт в системата на здравеопазване

Поставяне на диагноза MI чрез използване на критериите изложени в този документ изисква съчетаване на клинични находки, специфични ECG промени, лабораторни данни, резултати от образни изследвания и понякога патоморфологични данни, всичките разглеждани в контекста на хоризонта от време, през което се развива suspectното събитие. Съвременните системи на здравеопазване използват все повече електронни медицински записи, в които медицинската информация се въвежда, съхранява и е налична за използване на по-късна дата. Това развитие предлага предимствата на модерната електронна база данни, полезна за най-различни цели, включително научни открития и подобряване на качеството на клиничните грижи, но носи със себе си предизвикателствата да прониква през различни места и формати, където са локализиран ключовите елементи за потвърждаване на диагнозата MI. Също така, използването на електронни медицински записи като бъдещо епидемиологично и изследователско средство най-вероятно ще изисква по-скоро усилия за потвърждаване на точността на диагнозата остър MI, отколкото за възприемане на кодирани диагнози използвани за административни и финансови цели. Подобно усилие за създаване на компютърен фенотип на MI (допълнително категоризиран като MI тип 1–5) ще се нуждае от сътрудничество със специалисти по информатика и експерти по приложни науки за въвеждане на препоръките, включени в тази универсална дефиниция на MI, в рутинната практика на осигуряване и документиране на здравни услуги.

Предвид развитието на биомаркерните анализи, използвани за потвърждаване на диагнозата MI, важно е да се използва последователен подход за конструиране на компютърен фенотип на MI, за да бъдат правени точни сравнения между институциите и за проследяване на епидемиологични тенденции. В идеалния случай, предоставената информация трябва да включва отбелязване на анализа използван за поставяне на диагнозата MI, 99-а перцентилна URL и пълната секвенция получени стойности с цел разпознаване на покачането и спадането на биомаркерните нива.¹⁹⁶

42. Приложение

Одобрена от **ESC Committee for Practice Guidelines (CPG)** от името на ESC Board 2016–2018.

Национални кардиологични дружества към ESC взели активно участие в процеса на рецензиране на **Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction**:

Алжир: Algerian Society of Cardiology, Mohamed Chettibi; **Армения:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet Hayrapetyan; **Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Franz Xaver Roithinger; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Farid Aliyev; **Беларус:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Volha Sujayeva; **Белгия:** Belgian Society of Cardiology, Marc J. Claeys; **Босна и Херцеговина:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Elnur Smajic; **Чешка република:** Czech Society of Cardiology, Petr Kala; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Kasper Karmak Iversen;

Египет: Egyptian Society of Cardiology, Ehab El Hefny; **Естония:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Финландия:** Finnish Cardiac Society, Pekka Porela; **Бивша югославска република Македония:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Slobodan Antov; **Франция:** French Society of Cardiology, Martine Gilard; **Германия:** German Cardiac Society, Stefan Blankenberg; **Гърция:** Hellenic Society of Cardiology, Periklis Davlourous; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Thorarinn Gudnason; **Израел:** Israel Heart Society, Ronny Alcalai; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Furio Colivicchi; **Косово:** Kosovo Society of Cardiology, Shpend Elezi; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Gulmira Baitova; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Ilja Zakke; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Olivija Gustien; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Jean Beissel; **Малта:** Maltese Cardiac Society, Philip Dingli; **Молдова:** Moldavian Society of Cardiology, Aurel Grosu; **Холандия:** Netherlands Society of Cardiology, Peter Damman; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Vibeke Juliebø; **Полша:** Polish Cardiac Society, Jacek Legutko; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, João Morais; **Румъния:** Romanian Society of Cardiology, Gabriel Tatu-Chitoiu; **Руска федерация:** Russian Society of Cardiology, Alexey Yakovlev; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Сърбия:** Cardiology Society of Serbia, Milan Nedeljkovic; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Peter Radsel; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Alessandro Sionis; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Tomas Jemberg; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Christian Müller; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Leila Abid; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Adnan Abaci; **Украйна:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexandr Parkhomenko; **Обединено кралство:** British Cardiovascular Society, Simon Corbett.

Одобрена от **ACC Clinical Policy Approval Committee.**

Одобрена от **АНА Science Advisory and Coordinating Committee.**

Одобрена от **WHF Board.**

43. Благодарности

Задължени сме на Karen A. Hicks за ценните съвети.

44. Източници

1. Hammer A. Ein Fall von thrombotischem Verschlusse einer der Kranzarterien des Herzens. *Wien Med Wschr* 1878;**28**:97–102.
2. Obratzow VP, Straschesko ND. Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens. *Z Klin Med* 1910;**71**:116–132.
3. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912;**59**:2015–2022.
4. Friedberg CK, Horn H. Acute myocardial infarction not due to coronary artery occlusion. *JAMA* 1939;**112**:1675–1679.
5. World Health Organization. Working Group on the Establishment of Ischemic Heart Disease Registers. Report of the Fifth Working Group, Copenhagen. In: *Report No. Eur 8201 (5)*. Geneva: World Health Organization; 1971.
6. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979;**59**:607–609.
7. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health

Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;**90**:583–612.

8. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, Goldberg RJ, Hand MM, Jaffe AS, Julian DG, Levy D, Manolio T, Mendis S, Mensah G, Pajak A, Prineas RJ, Reddy KS, Roger VL, Rosamond WD, Shahar E, Sharrett AR, Sorlie P, Tunstall-Pedoe H. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: A statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2003;**108**:2543–2549.
9. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000;**21**:1502–1513; *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:959–969.
10. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;**28**:2525–2538; *Circulation* 2007;**116**:2634–2653; *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:2173–2195.
11. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, M'aho.nen M, Ngu Blackett K, Lisheng L; Writing group on behalf of the participating experts of the WHO consultation for revision of WHO definition of myocardial infarction. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol* 2011;**40**:139–146.
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Writing Group on the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;**33**:2551–2567; *Circulation* 2012;**126**:2020–2035; *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:1581–1598.
13. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Jangaard N, Hosbond S, Diederichsen ACP, Thygesen K, Mickley H. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins. *Am J Med* 2016;**129**:446e.5–446e.21.
14. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Hosbond S, Jangaard N, Diederichsen ACP, Thygesen K, Mickley H. Prognostic impact of myocardial injury related to various cardiac and noncardiac conditions. *Am J Med* 2016;**129**:506–514.
15. Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem* 2000;**46**:338–344.
16. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res* 1974;**35**:156–172.
17. Virmani R, Forman MB, Kolodgie FD. Myocardial reperfusion injury. Histopathological effects of perfluorochemical. *Circulation* 1990;**81**:IV57–IV68.
18. Reimer KA, Jennings RB, Tatum AH. Pathobiology of acute myocardial ischemia: Metabolic, functional and ultrastructural studies. *Am J Cardiol* 1983;**52**:72A–81A.
19. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1454–1471.
20. Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: Novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J* 2016;**37**:1268–1283.
21. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller CH, Huber K, Hamm C, Jaffe AS; The Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;**31**:2197–2204.
22. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to

- use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;**33**:2252–2257.
23. Rittoo D, Jones A, Lecky B, Neithercut D. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: Implications for the diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2411–2420.
 24. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased skeletal muscle: A noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1819–1824.
 25. Wens SCA, Schaaf GJ, Michels M, Kruijshaar ME, van Gestel TJM, In 't Groen S, Pijnenburg J, Dekkers DHW, Demmers JAA, Verdijk LB, Brusse E, van Schaik RHN, van der Ploeg AT, van Doorn PA, Pijnappel WWMP. Elevated plasma cardiac troponin T levels caused by skeletal muscle damage in Pompe disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;**9**:6–13.
 26. Mair J, Lindahl B, Mueller C, Giannitsis E, Huber K, Mockel M, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS. What to do when you question cardiac troponin values. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*; doi: 10.1177/2048872617708973. Published online ahead of print 1 May 2017.
 27. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, Möckel M, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS; European Society of Cardiology (ESC) Study Group on Biomarkers in Cardiology of the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*; doi: 10.1177/2048872617748553. Published ahead of print 1 December 2017.
 28. Vestergaard KR, Jespersen CB, Arnadottir A, Soletormos G, Schou M, Steffensen R, Goetze JP, Kjoller E, Iversen KK. Prevalence and significance of troponin elevations in patients without acute coronary disease. *Int J Cardiol* 2016;**222**:819–825.
 29. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, Asslaber M, Radl R, Beer M, Polacin M, Mair J, Szolar D, Berghold A, Quasthoff S, Binder JS, Rainer PP. Elevated cardiac troponin T in skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:1540–1549.
 30. Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, Mockel M, Ordonez-Llanos J, Lindahl B, Hollander J, Plebani M, Than M, Chan MH; on behalf of the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem* 2015;**48**:201–203.
 31. Goodman SG, Steg PG, Eagle KA, Fox KA, Lcon J, Montalescot G,opez-SendcBudaj A, Kennelly BM, Gore JM, Allegrone J, Granger CB, Gurfinkel EP; GRACE Investigators. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: Lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2006;**151**:654–660.
 32. Weil BR, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Canty JM Jr. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction following transient pressure overload: Stress-induced myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:2906–2916.
 33. Turer AT, Addo TA, Martin JL, Sabatine MS, Lewis GD, Gerszten RE, Keeley EC, Cigarroa JE, Lange RA, Hillis LD, de Lemos JA. Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay: Insights from a coronary sinus sampling study. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:2398–2405.
 34. Siriwardena M, Campbell V, Richards AM, Pemberton CJ. Cardiac biomarker responses to dobutamine stress echocardiography in healthy volunteers and patients with coronary artery disease. *Clin Chem* 2012;**58**:1492–1494.
 35. White HD. Pathobiology of troponin elevations: Do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:2406–2408.
 36. Jaffe AS, Wu AH. Troponin release—reversible or irreversible injury? Should we care? *Clin Chem* 2012;**58**:148–150.
 37. Eggers KM, Lindahl B. Application of cardiac troponin in cardiovascular diseases other than acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2017;**63**:223–235.
 38. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol* 2013;**10**:623–634.
 39. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011;**32**:404–411.
 40. Kelley WE, Januzzi JL, Christenson RH. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. *Clin Chem* 2009;**55**:2098–2112.
 41. Jeremias A, Gibson CM. Alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005;**142**:786–791.
 42. Weil BR, Young RF, Shen X, Suzuki G, Qu J, Malhotra S, Canty JM Jr. Brief myocardial ischemia produces cardiac troponin I release and focal myocyte apoptosis in the absence of pathological infarction in swine. *JACC Basic Transl Sci* 2017;**2**:105–114.
 43. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: Is it time for a requiem? *Circulation* 2013;**127**:2452–2457.
 44. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014;**114**:1852–1866.
 45. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: The pathologists' view. *Eur Heart J* 2013;**34**:719–728.
 46. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018;**39**:119–177.
 47. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, de Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;**37**:267–315.
 48. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, Larsen TB, Pyndt Diederichsen AC, Hallas J, Thygesen K, Mickley H. Classification of myocardial infarction: Frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med* 2013;**126**:789–797.
 49. Cediël G, Gonzalez-del-Hoyo M, Carrasquer A, Sanchez R, Boque C, Bardajc A. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischemic myocardial injury. *Heart* 2017;**103**:616–622.
 50. Baron T, Hambreus K, Sundström J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B; TOTAL-AMI study group. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart* 2015;**101**:101–106.
 51. Shah AS, McAllister DA, Mills R, Lee KK, Churchhouse AM, Fleming KM, Layden E, Anand A, Fersia O, Joshi NV, Walker S, Jaffe AS, Fox KA, Newby DE, Mills NL. Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *Am J Med* 2015;**128**:493–501.
 52. Gupta S, Vaidya SR, Arora S, Bahekar A, Devarapally SR. Type 2 versus type 1 myocardial infarction: A comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;**7**:348–358.
 53. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury. *Clin Chem* 2017;**63**:101–107.
 54. Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen ACP, Hosbond S, Larsen TB, Schmidt H, Gerke O, Hallas J, Thygesen K, Mickley H. Mortality rate in type 2 myocardial infarction: Observations from an unselected hospital cohort. *Am J Med* 2014;**127**:295–302.
 55. Lambrecht S, Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Hosbond S, Diederichsen ACP, Thygesen K, Mickley H. Different causes of death in patients with myocardial infarction type 1, type 2 and myocardial injury. *Am J Med* 2018;**131**:548–554.
 56. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, McAllister DA, Strachan F, Newby DE, Mills NL. Long term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation* 2018;**137**: 1236–1245.
 57. Neumann JT, Sörensen NA, Rübsamen N, Ojeda F, Renne T, Qaderi V, Teltrop E, Kramer S, Quantius L, Zeller T, Karakas M, Blankenberg S, Westermann D. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J* 2017; **38**:3514–3520.
 58. Saw J, Mancini GB, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:297–312.

59. Januzzi JL, Sandoval Y. The many faces of type 2 myocardial infarction. *J Am Cardiol Coll* 2017;**70**:1569–1572.
60. Jangaard N, Sarkisian L, Saaby L, Mikkelsen S, Lassen AM, Marcussen N, Thomsen JL, Diederichsen A, Thygesen K, Mickley H. Incidence, frequency and clinical characteristics of type 3 myocardial infarction in clinical practice. *Am J Med* 2017;**130**:862.e9–862.e14.
61. Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Kardos A, Neubauer S, Taggart DP. Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury: A randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers. *Circulation* 2004;**109**:345–350.
62. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, Banning AP. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005;**111**:1027–1032.
63. Rahimi K, Banning AP, Cheng AS, Pegg TJ, Karamitsos TD, Channon KM, Darby S, Taggart DP, Neubauer S, Selvanayagam JB. Prognostic value of coronary revascularisation-related myocardial injury: A cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart* 2009;**95**:1937–1943.
64. Tricoci P. Consensus or controversy?: Evolution of criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Clin Chem* 2017;**63**:82–90.
65. Ndrepepa G, Colleran R, Braun S, Cassese S, Hieber J, Fusaro M, Kufner S, Ott I, Byrne RA, Husser O, Hengstenberg C, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A. High-sensitivity troponin T and mortality after elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2259–2268.
66. Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, Kerneis M, Yan Y, Overtchouk P, Barthelemy O, Hauguel-Moreau M, Choussat R, Helft G, Le Feuvre C, Collet JP, Montalescot G; ACTION Study Group. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. *Eur Heart J* 2018;**39**:1100–1109.
67. Thygesen K, Jaffe AS. The prognostic impact of periprocedural myocardial infarction and injury. *Eur Heart J* 2018;**39**:1110–1112.
68. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J, Onuma Y, Morel MA, van Es GA, Zuckerman B, Fearon WF, Taggart D, Kappetein AP, Krucoff MW, Vranckx P, Windecker S, Cutlip D, Serruys PW. Standardized endpoint definitions for coronary intervention trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Eur Heart J* 2018;**39**:2192–2207; *Circulation* 2018;**137**:2635–2650.
69. Pegg TJ, Maunsell Z, Karamitsos TD, Taylor RP, James T, Francis JM, Taggart DP, White H, Neubauer S, Selvanayagam JB. Utility of cardiac biomarkers for the diagnosis of type V myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: Insights from serial cardiac MRI. *Heart* 2011;**97**:810–816.
70. Jørgensen PH, Nybo M, Jensen MK, Mortensen PE, Poulsen TS, Diederichsen ACP, Mickley H. Optimal cut-off value for cardiac troponin I in ruling out type 5 myocardial infarction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;**18**:544–550.
71. Wang TK, Stewart RA, Ramanathan T, Kang N, Gamble G, White HD. Diagnosis of MI after CABG with high-sensitivity troponin T and new ECG or echocardiogram changes: Relationship with mortality and validation of the universal definition of MI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;**2**:323–333.
72. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, Bulluck H, Bisleri G, Bunge JH, Czerny M, Ferdinandy P, Frey UH, Heusch G, Holfeld J, Kleinbongard P, Kunst G, Lang I, Lentini S, Madonna R, Meybohm P, Muneretto C, Obadia JF, Perrino C, Prunier F, Sluijter JPG, Van Laake LW, Sousa-Uva M, Hausenloy DJ. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Peri-operative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2017;**38**:2392–2411.
73. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, Reilly JP, Zoghbi G, Holper E, Stone GW. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: An expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1563–1570.
74. Apple FS, Murakami MM. Cardiac troponin and creatine kinase MB monitoring during in-hospital myocardial reinfarction. *Clin Chem* 2005;**51**:460–463.
75. Sinning JM, Hammerstingl C, Schueler R, Neugebauer A, Keul S, Ghanem A, Mellert F, Schiller W, Müller C, Vasa-Nicotera M, Zur B, Welz A, Grube E, Nickenig G, Werner N. The prognostic value of acute and chronic troponin elevation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2016;**11**:1522–1529.
76. Wang TKM, Stewart RAH, Ramanathan T, Choi D, Gamble G, Ruygrok PN, White HD. Diagnosis of myocardial infarction and prognostic utility of high-sensitivity troponin T after isolated aortic valve replacement. *Clin Trials Regul Sci Cardiol* 2016;**16**:1–5.
77. 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; POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: A cohort study. *Ann Intern Med* 2011;**154**:523–528.
78. The Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;**307**:2295–2304.
79. Nagele P, Brown F, Gage BF, Gibson DW, Miller JP, Jaffe AS, Apple FS, Scott MG. High-sensitivity cardiac troponin T in prediction and diagnosis of myocardial infarction and long-term mortality after noncardiac surgery. *Am Heart J* 2013;**166**:325–332.
80. Weber M, Luchner A, Manfred S, Mueller C, Liebetrau C, Schlitt A, Apostolovic S, Jankovic R, Bankovic D, Jovic M, Mitrovic V, Nef H, Mollmann H, Hamm CW. Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for perioperative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2013;**34**:853–862.
81. Kavsak PA, Walsh M, Srinathan S, Thorlacius L, Buse GL, Botto F, Pettit S, McQueen MJ, Hill SA, Thomas S, Mrkobrada M, Alonso-Coello P, Berwanger O, Bicccard BM, Cembrowski G, Chan MT, Chow CK, de Miguel A, Garcia M, Graham MM, Jacka MJ, Kueh JH, Li SC, Lit LC, Martinez-Brú C, Naidoo P, Nagele P, Pearse RM, Rodseth RN, Sessler DI, Sigamani A, Szczeklik W, Tiboni M, Villar JC, Wang CY, Xavier D, Devereaux PJ. High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: A prospective cohort study. *Clin Biochem* 2011;**44**:1021–1024.
82. Devereaux PJ, Bicccard BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MTV, Srinathan SK, Walsh M, Abraham V, Pearse R, Wang CY, Sessler DI, Kurz A, Szczeklik W, Berwanger O, Villar JC, Malaga G, Garg AX, Chow CK, Ackland G, Patel A, Borges FK, Belley-Cote EP, Duceppe E, Spence J, Tandon V, Williams C, Sapsford RJ, Polanczyk CA, Tiboni M, Alonso-Coello P, Faruqui A, Heels-Ansdell D, Lamy A, Whitlock R, LeManach Y, Roshanov PS, McGillion M, Kavsak P, McQueen MJ, Thabane L, Rodseth RN, Buse GAL, Bhandari M, Garutti I, Jacka MJ, Schünemann HJ, Cortes OL, Coriat P, Dvirnik N, Botto F, Pettit S, Jaffe AS, Guyatt GH. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2017;**317**:1642–1651.
83. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, Szagary L, Marbot S, Lampart A, Espinola J, Kindler C, Hammerer A, Seeberger E, Strebel I, Wildi K, Twerenbold R, du Fay de Lavallaz J, Steiner L, Gurke L, Breidthardt T, Rentsch K, Buser A, Gualandro DM, Osswald S, Mueller C. Perioperative myocardial injury after non-cardiac surgery: Incidence, mortality, and characterization. *Circulation* 2018;**137**:1221–1232.
84. Duvall WL, Sealove B, Pungoti C, Katz D, Moreno P, Kim M. Angiographic investigation of the pathophysiology of perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;**80**:768–776.
85. Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, Jaffe AS, Alpert JS. Perioperative myocardial infarction. *Circulation* 2009;**119**:2936–2944.
86. Hanson I, Kahn J, Dixon S, Goldstein J. Angiographic and clinical characteristics of type 1 versus type 2 perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;**82**:622–628.
87. Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D, Yu PC, Marques AC, Pastana AF, Lemos PA, Caramelli B. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: Frequent and dangerous. *Atherosclerosis* 2012;**222**:191–195.
88. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:1071–1078.

89. Januzzi JL Jr, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiadu M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J* 2012;**33**:2265–2271.
90. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, Sheppard MN, Figtree GA, Parodi G, Akashi YJ, Ruschitzka F, Filippatos G, Mebazaa A, Omerovic E. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: A Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:8–27.
91. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, Cammann VL, Sarcon A, Geyer V, Neumann CA, Seifert B, Hellermann J, Schwyzer M, Eisenhardt K, Jenewein J, Franke J, Katus HA, Burgdorf C, Schunkert H, Moeller C, Thiele H, Bauersachs J, Tschöpe C, Schultheiss HP, Laney CA, Rajan L, Michels G, Pfister R, Ukena C, Böhm M, Erbel R, Cuneo A, Kuck KH, Jacobshagen C, Hasenfuss G, Karakas M, Koenig W, Rottbauer W, Said SM, Braun-Dullaeus RC, Cuculi F, Banning A, Fischer TA, Vasankari T, Airaksinen KE, Fijalkowski M, Rynkiewicz A, Pawlak M, Opolski G, Dworakowski R, MacCarthy P, Kaiser C, Osswald S, Galiuto L, Crea F, Dichtl W, Franz WM, Empen K, Felix SB, Delmas C, Lairez O, Erne P, Bax JJ, Ford I, Ruschitzka F, Prasad A, Lüscher TF. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;**373**:929–938.
92. Medeiros K, O'Connor MJ, Baicu CF, Fitzgibbons TP, Shaw P, Tighe DA, Zile MR, Aurigemma GP. Systolic and diastolic mechanics in stress cardiomyopathy. *Circulation* 2014;**129**:1659–1667.
93. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, Maron BJ. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005;**111**:472–479.
94. Redfors B, Råmunddal T, Shao Y, Omerovic E. Takotsubo triggered by acute myocardial infarction: A common but overlooked syndrome? *J Geriatr Cardiol* 2014;**11**:171–173.
95. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen K, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P; Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC Working Group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;**38**:143–153.
96. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld AM, Gard A, Jernberg T. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation* 2017;**135**:1481–1489.
97. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015;**131**:861–870.
98. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, Hellkamp AS, Chiswell K, Gulati M, Reynolds HR. Mortality of myocardial infarction by sex, age, and obstructive coronary artery disease status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;**10**:e003443.
99. Jacobs LH, van de Kerkhof J, Mingels AM, Kleijnen VW, van der Sande FM, Wodzig WK, Kooman JP, van Dieijen-Visser MP. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. *Ann Clin Biochem* 2009;**46**:283–290.
100. Unger ED, Dubin RF, Deo R, Daruwalla V, Friedman JL, Medina C, Beussink L, Freed BH, Shah SJ. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:103–112.
101. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, Walukiewicz A, Gugala M, Krivoshei L, Marti N, Moreno Weidmann Z, Hillinger P, Puelacher C, Rentsch K, Honegger U, Schumacher C, Zurbriggen F, Freese M, Stelzig C, Campodarve I, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* 2015;**131**:2041–2050.
102. deFilippi C, Seliger SL, Kelley W, Duh SH, Hise M, Christenson RH, Wolf M, Gaggin H, Januzzi J. Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2012;**58**:1342–1351.
103. Michos ED, Wilson LM, Yeh HC, Berger Z, Suarez-Cuervo C, Stacy SR, Bass EB. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;**161**:491–501.
104. Parikh RH, Seliger SL, deFilippi CR. Use and interpretation of high sensitivity cardiac troponins in patients with chronic kidney disease with and without acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 2015;**48**:247–253.
105. Friden V, Starnberg K, Muslimovic A, Ricksten SE, Bjurman C, Forsgard N, Wickman A, Hammarsten O. Clearance of cardiac troponin T with and without kidney function. *Clin Biochem* 2017;**50**:468–474.
106. Stacy SR, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Wilson LM, Yeh HC, Bass EB, Michos ED. Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome: A systematic review. *Ann Intern Med* 2014;**161**:502–512.
107. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, Schechtman KB, Ladenson JH, Jaffe AS. Myocardial injury in critically ill medical patients: A surprisingly frequent complication. *JAMA* 1995;**273**:1945–1949.
108. Babuin L, Vasile VC, Rio Perez JA, Alegria JR, Chai HS, Afessa B, Jaffe AS. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short-and long-term mortality in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2008;**36**:759–765.
109. Landesberg G, Vesselov Y, Einav S, Goodman S, Sprung CL, Weissman C. Myocardial ischemia, cardiac troponin, and long-term survival of high-cardiac risk critically ill intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2005;**33**:1281–1287.
110. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, White HD. Diagnostic application of the universal definition of myocardial infarction in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2008;**14**:543–548.
111. Vatner SF, Baig H, Manders WT, Maroko PR. The effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *J Clin Invest* 1978;**61**:1048–1056.
112. Starnberg K, Jeppsson A, Lindahl B, Hammarsten O. Revision of the troponin T release mechanism from damaged human myocardium. *Clin Chem* 2014;**60**:1098–1104.
113. Jaffe AS, Moeckel M, Giannitsis E, Huber K, Mair J, Mueller C, Plebani M, Thygesen K, Lindahl B. In search for the Holy Grail: Suggestions for studies to define delta changes to diagnose or exclude acute myocardial infarction: A position paper from the study group on biomarkers of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;**3**:313–316.
114. 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.
115. Mueller M, Biener M, Vafaie M, Doerr S, Keller T, Blankenberg S, Katus HA, Giannitsis E. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2012;**58**:209–218.
116. 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.
117. Jaffe AS, Apple FS, Morrow DA, Lindahl B, Katus HA. Being rational about (im)precision: A statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/World Heart Federation Task force for the definition of myocardial infarction. *Clin Chem* 2010;**56**:941–943.
118. Sandoval Y, Apple FS. The global need to define normality: The 99th percentile value of cardiac troponin. *Clin Chem* 2013;**60**:455–462.
119. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordóñez-Llanos J; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Cardiac troponin assays: Guide to

- understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. *Clin Chem* 2017;**63**:73–81.
120. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010;**56**:254–261.
 121. Frankenstein L, Wu AHB, Hallermayer K, Wians FH, Giannitsis E, Katus HA. Biological variation and reference change value of high-sensitivity troponin T in healthy individuals during short and intermediate follow-up periods. *Clin Chem* 2011;**57**:1068–1071.
 122. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem* 2012;**58**:1574–1581.
 123. Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, Jaffe AS, Kavsak PA, Ordonez-Llanos J, Apple FS. Clinical laboratory practice recommendations for the use of cardiac troponin in acute coronary syndrome: Expert opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* 2018;**64**:645–655.
 124. Collinson PO, Heung YM, Gaze D, Boa F, Senior R, Christenson R, Apple FS. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012;**58**:219–225.
 125. McKie PM, Heublein DM, Scott CG, Gantzer ML, Mehta RA, Rodeheffer RJ, Redfield MM, Burnett JC Jr, Jaffe AS. Defining high-sensitivity cardiac troponin concentrations in the community. *Clin Chem* 2013;**59**:1099–1107.
 126. Olivieri F, Galeazzi R, Giavarina D, Testa R, Abbatecola AM, Ceka A, Tamburrini P, Busco F, Lazzarini R, Monti D, Franceschi C, Procopio AD, Antonicelli R. Aged-related increase of high sensitive troponin T and its implication in acute myocardial infarction diagnosis of elderly patients. *Mech Ageing Dev* 2012;**133**:300–305.
 127. 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.
 128. Shah AS, Griffiths M, Lee KK, McAllister DA, Hunter AL, Ferry AV, Cruikshank A, Reid A, Stoddart M, Strachan F, Walker S, Collinson PO, Apple FS, Gray AJ, Fox KA, Newby DE, Mills NL. High sensitivity cardiac troponin and the under-diagnosis of myocardial infarction in women: Prospective cohort study. *BMJ* 2015;**350**:g7873.
 129. Eggers KM, Johnston N, James S, Lindahl B, Venge P. Cardiac troponin I levels in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome—the importance of gender. *Am Heart J* 2014;**168**:317.e1–324.e1.
 130. 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, Alaffy 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.
 131. 131. Bjurman C, Larsson M, Johanson P, Petzold M, Lindahl B, Fu ML, Hammarsten O. Small changes in troponin T levels are common in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1231–1238.
 132. D'Souza M, Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Larsen TB, Diederichsen ACP, Jangaard N, Diederichsen SZ, Hosbond S, Hove J, Thygesen K, Micklely H. Diagnosis of unstable angina pectoris has declined markedly with the advent of more sensitive troponin assays. *Am J Med* 2015;**128**:852–860.
 133. 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.
 134. Sandoval Y, Apple FS, Smith SW. High-sensitivity cardiac troponin assays and unstable angina. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;**7**:120–128.
 135. Morrow DA. Clinician's guide to early rule-out strategies with high-sensitivity cardiac troponin. *Circulation* 2017;**135**:1612–1616.
 136. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Rubini Gimenez M, Badertscher P, Mueller C. Clinical use of high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:996–1012.
 137. 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 JPJ, Rubini Gimenez M, Troughton R, Murray K, Brown AFT, 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.
 138. Pickering JW, Than MP, Cullen L, Aldous S, Ter Avest E, Body R, Carlton EW, Collinson P, Dupuy AM, Ekelund U, Eggers KM, Florkowski CM, Freund Y, George P, Goodacre S, Greenslade JH, Jaffe AS, Lord SJ, Mokhtari A, Mueller C, Munro A, Mustapha S, Parsonage W, Peacock WF, Pemberton C, Richards AM, Sanchis J, Staub LP, Troughton R, Twerenbold R, Wildi K, Young J. Rapid rule-out of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin T measurement below the limit of detection: A collaborative meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;**166**:715–724.
 139. Mueller C, Giannitsis E, Moekel M, Huber K, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS, Lindahl B; Biomarker Study Group of the ESC Acute Cardiovascular Care Association. Rapid rule out of acute myocardial infarction: Novel biomarkerbased strategies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;**6**:218–222.
 140. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Cupa J, Burge T, Machler P, Corbiere S, Grimm K, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Shrestha S, Flores Widmer D, Fuhrmann J, Hillinger P, Sabti Z, Honegger U, Schaefer N, Kozhuharov N, Rentsch K, Miro O, Lopez Barbeito B, Martin-Sanchez FJ, Rodriguez-Adrada E, Morawiec B, Kawecky D, Ganovska E, Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller DI, Osswald S, Reichlin T, Muller C. Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Circulation* 2017;**135**:1597–1611.
 141. Möckel M, Giannitsis E, Mueller C, Huber K, Jaffe AS, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Lindahl B; Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Rule-in of acute myocardial infarction: Focus on troponin. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;**6**:212–217.
 142. Jaffe AS, White H. Ruling-in myocardial injury and ruling-out myocardial infarction with the European Society of Cardiology (ESC) 1-hour algorithm. *Circulation* 2016;**134**:1542–1545.
 143. Sandoval Y, Herzog CA, Love SA, Cao J, Hu Y, Wu AHB, Gilbertson D, Brunelli SM, Young A, Ler R, Apple FS. Prognostic value of serial changes in high-sensitivity cardiac troponin I and T over 3 months using reference change values in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2016;**62**:631–638.
 144. DeFilippi CF, Herzog CA. Interpreting cardiac biomarkers in the setting of chronic kidney disease. *Clin Chem* 2017;**63**:59–65.
 145. Neeland IJ, Drazner MH, Berry JD, Ayers CR, deFilippi C, Seliger SL, Nambi V, McGuire DK, Omland T, de Lemos JA. Biomarkers of chronic cardiac injury and hemodynamic stress identify a malignant phenotype of left ventricular hypertrophy in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:187–195.
 146. Biner M, Mueller M, Vafaie M, Jaffe AS, Widera C, Katus HA, Giannitsis E. Diagnostic performance of rising, falling, or rising and falling kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in an unselected emergency department population. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;**2**:314–322.
 147. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:e139–e228.
 148. Bagai A, Jollis JG, Dauerman HL, Peng SA, Rokos IC, Bates ER, French WJ, Granger CB, Roe MT. Emergency department bypass for ST-segment-elevation myocardial infarction patients identified with a prehospital electrocardiogram. *Circulation* 2013;**128**:352–359.

149. 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. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1411–1421.
150. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**349**:2128–2135.
151. de Winter RJ, Verouden NJW, Wellens HJJ, Wilde AAM. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med* 2008;**359**:2071–2073.
152. de Winter RW, Adams R, Verouden NJW, de Winter RJ. Precordial junctional ST-segment depression with tall symmetric T-waves signifying proximal LAD occlusion, case reports of STEMI equivalence. *J Electrocardiol* 2016;**49**:76–80.
153. de Zwaan C, Bär FWHM, Wellens HJJ. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. *Am Heart J* 1982;**103**:730–736.
154. Wong CK, Gao W, Stewart RA, Benatar J, French JK, Aylward PE, White HD; HERO-2 Investigators. aVR ST elevation: An important but neglected sign in ST elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2010;**31**:1845–1853.
155. Matetzky S, Freimark D, Feinberg MS, Novikov I, Rath S, Rabinowitz B, Kaplinsky E, Hod H. Acute myocardial infarction with isolated ST-segment elevation in posterior chest leads V₇₋₉: “Hidden” ST-segment elevations revealing acute posterior infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:748–753.
156. Wong CK, White HD. Patients with circumflex occlusions miss out on reperfusion: How to recognize and manage them. *Curr Opin Cardiol* 2012;**27**:327–330.
157. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: Sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V_{4R}, V_{5R}, V₁, V₂ and V₃. *J Am Coll Cardiol* 1985;**6**:1273–1279.
158. Deluigi CC, Ong P, Hill S, Wagner A, Kispert E, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H. ECG findings in comparison to cardiovascular MR imaging in viral myocarditis. *Int J Cardiol* 2013;**165**:100–106.
159. Biagini E, Pazzi C, Olivetto I, Musumeci B, Limongelli G, Boriani G, Pacileo G, Mastromarino V, Reggiani MLB, Lorenzini M, Lai F, Bernardini A, Mingardi F, Rosmini S, Resciniti E, Borghi C, Autore C, Cecchi F, Rapezzi C. Usefulness of electrocardiographic patterns at presentation to predict long-term risk of cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;**118**:432–439.
160. Guerra F, Rrapaj E, Pongetti G, Fabbrioli A, Pelizzoni V, Giannini I, Aschieri D, Costantini C, Capucci A. Differences and similarities of repolarization patterns during hospitalization for takotsubo cardiomyopathy and acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2013;**112**:1720–1724.
161. Savage RM, Wagner GS, Ideker RE, Podolsky SA, Hackel DB. Correlation of postmortem anatomic findings with electrocardiographic changes in patients with myocardial infarction: Retrospective study of patients with typical anterior and posterior infarcts. *Circulation* 1977;**55**:279–285.
162. Horan LG, Flowers NC, Johnson JC. Significance of the diagnostic Q wave of myocardial infarction. *Circulation* 1971;**43**:428–436.
163. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2009;**120**:2529–2540.
164. Burgess DC, Hunt D, Zannino D, Williamson E, Davis TME, Laakso M, Kesaniemi YA, Zhang J, Sy RW, Lehto S, Mann S, Keech AC. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: An analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J* 2010;**31**:92–99.
165. Kwong RY, Sattar H, Wu H, Vorobiof G, Gandla V, Steel K, Siu S, Brown KA. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation* 2008;**118**:1011–1020.
166. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, Califf RM, Wagner GS; GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *N Engl J Med* 1996;**334**:481–487.
167. Cai Q, Mehta N, Sgarbossa EB, Pinski SL, Wagner GS, Califf RM, Barbagelata A. The left bundle-branch block puzzle in the 2013 ST-elevation myocardial infarction guideline: From falsely declaring emergency to denying reperfusion in a high-risk population. Are the Sgarbossa Criteria ready for prime time? *Am Heart J* 2013;**166**:409–413.
168. Widimsky P, Roháč F, Stásek J, Kala P, Rokyta R, Kuzmanov B, Jakl M, Poloczek M, Kanovsky J, Bernat I, Hlinomaz O, Belohlávek J, Král A, Mrázek V, Grigorov V, Djambazov S, Petr R, Knot J, Bilková D, Fischerová M, Vondrák K, Maly M, Lorencová A. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: Should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J* 2012;**33**:86–95.
169. Brandt RR, Hammill SC, Higano ST. Electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction during ventricular pacing. *Circulation* 1998;**97**:2274–2275.
170. Pradhan R, Chaudhary A, Donato AA. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am J Emerg Med* 2012;**30**:1042–1047.
171. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, Stougiannos PN, Dilaveris PE, Misovoulos PI, Stefanadis CI, Kallikazaros IE. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:1909–1911.
172. Vakil K, Gandhi S, Abidi KS, Tholakanahalli V, Sharma A, Zaharova M, Madlon-Kay R. Deep T-wave inversions: Cardiac ischemia or memory? *J Cardiovasc Dis* 2014;**2**:116–119.
173. Stillman AE, Oudkerk M, Bluemke D, Bremerich J, Esteves FP, Garcia EV, Gutberlet M, Hundley WG, Jerosch-Herold M, Kuijpers D, Kwong RK, Nagel E, Lerakis S, Oshinski J, Paul JF, Underwood R, Wintersperger BJ, Rees MR. Assessment of acute myocardial infarction: Current status and recommendations from the North American Society for Cardiovascular Imaging and the European Society of Cardiac Radiology. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;**27**:7–24.
174. Scirica BM. Acute coronary syndrome: Emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1403–1415.
175. Kontos MC, Diercks DB, Kirk JD. Emergency department and office-based evaluation of patients with chest pain. *Mayo Clin Proc* 2010;**85**:284–299.
176. Lewis WR. Echocardiography in the evaluation of patients in chest pain units. *Cardiol Clin* 2005;**23**:531–539.
177. Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, Achenbach S, de Maria AN, Daniel WG. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;**32**:272–283.
178. Zamorano J, Wallbridge DR, Ge J, Drozd J, Nesser J, Erbel R. Non-invasive assessment of cardiac physiology by tissue Doppler echocardiography. *Eur Heart J* 1997;**18**:330–339.
179. Kaul S, Miller JG, Grayburn PA, Hashimoto S, Hibberd M, Holland MR, Houle HC, Klein AL, Knoll P, Lang RM, Lindner JR, McCulloch ML, Metz S, Mor-Avi V, Pearlman AS, Pellikka PA, DeMars Plambeck N, Prater D, Porter TR, Sahn DJ, Thomas JD, Thomenius KE, Weissman NJ. A suggested roadmap for cardiovascular ultrasound research for the future. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;**24**:455–464.
180. O'Connor MK, Hammell T, Gibbons RJ. In vitro validation of a simple tomographic technique for estimation of percentage myocardium at risk using methoxyisobutyl isonitrile technetium 99m (sestamibi). *Eur J Nucl Med* 1990;**17**:69–76.
181. Carrio I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;**3**:92–100.
182. Nahrendorf M, Sosnovik DE, French BA, Swirski FK, Bengel F, Sadeghi MM, Lindner JR, Wu JC, Kraitchman DL, Fayad ZA, Sinusas AJ. Multimodality cardiovascular molecular imaging, Part II. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;**2**:56–70.
183. Kramer CM, Sinusas AJ, Sosnovik DE, French BA, Bengel FM. Multimodality imaging of myocardial injury and remodelling. *J Nucl Med* 2010;**51**:1075–1215.
184. Taegtmeier H. Tracing cardiac metabolism in vivo: One substrate at a time. *J Nucl Med* 2010;**51**:805–875.

185. Kim HW, Faraneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;**55**:1–16.
186. Beek AM, van Rossum AC. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2010;**96**:237–243.
187. Locca D, Bucciarelli-Ducci C, Ferrante G, La Manna A, Keenan NG, Grasso A, Barlisi P, del Furia F, Prasad SK, Kaski JC, Pennell DJ, di Mario C. New universal definition of myocardial infarction applicable after complex percutaneous coronary interventions? *JACC Cardiovasc Interv* 2010;**3**:950–958.
188. Schuleri KH, George RT, Lardo AC. Assessment of coronary blood flow with computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Nucl Cardiol* 2010;**17**:582–590.
189. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, Lammers J, Lamfers EJ, Rensing BJ, Braam RL, Nathoe HM, Post JC, Nielen T, Beelen D, le Cocq d'Armandville MC, Rood PP, Schultz CJ, Moelker A, Ouhlous M, Boersma E, Nieman K. Coronary CT angiography for suspected ACS in the era of high-sensitivity troponins: Randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:16–26.
190. Eitel I, de Waha S, Woehrle J, Fuernau G, Lurz P, Pauschinger M, Desch S, Schuler G, Thiele H. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:1217–1226.
191. 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; ROMICAT-II Investigators. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med* 2012;**367**:299–308.
192. Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T, Truong QA, Lee H, Fleg JL, Nagurney JT, Udelson JE, Hoffmann U, Ferencik M. High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: Results from the ROMICAT-II trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:684–692.
193. Ferencik M, Liu T, Mayrhofer T, Puchner SB, Lu MT, Maurovich-Horvat P, Pope JH, Truong QA, Udelson JE, Peacock WF, White CS, Woodard PK, Fleg JL, Nagurney JT, Januzzi JL, Hoffmann U. hs-Troponin I followed by CT angiography improves acute coronary syndrome risk stratification accuracy and workup in acute chest pain patients: Results from ROMICAT II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;**8**:1272–1281.
194. 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.
195. European Medicines Agency/Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medical products. EMA/CHMP/50549/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203804.pdf (25 Feb 2016).
196. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, Solomon SD, Marler JR, Teerlink JR, Farb A, Morrow DA, Targum SL, Sila CA, Hai MTT, Joffe MR, Joffe HV, Cutlip DE, Desai AS, Lewis EF, Gibson CM, Landray MJ, Lincoff AM, White CJ, Brooks SS, Rosenfield K, Domanski MJ, Lansky AJ, McMurray JJV, Tcheng JE, Steinhubl SR, Burton P, Mauri L, O'Connor CM, Pfeffer MA, Hung HMJ, Stockbridge NL, Chaitman BR, Temple RJ; Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative (SCTI). 2017 Cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials. *Circulation* 2018;**137**:961–972; *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:1021–1034.
197. Leening MJ, Elias-Smale SE, Felix JF, Kors JA, Deckers JW, Hofman A, Stricker BH, Witteman JC. Unrecognised myocardial infarction and long-term risk of heart failure in the elderly: The Rotterdam Study. *Heart* 2010;**96**:1458–1462.
198. Karnegis JN, Matts J, Tuna N. Development and evolution of electrocardiographic Minnesota Q-QS codes in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1985;**110**:452–459.
199. Goyal A, Gluckman TJ, Tcheng JE. What's in a Name? The New ICD-10 (10th Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) codes and type 2 myocardial infarction. *Circulation* 2017;**136**:1180–1182.
200. Rosamond W, Chambless L, Heiss G, Mosley T, Coresh J, Whitsel E, Wagenknecht L, Ni H, Folsom A. Twenty-two year trends in incidence of myocardial infarction, CHD mortality, and case-fatality in 4 US communities, 1987–2008. *Circulation* 2012;**125**:1848–1857.
201. Luepker R, Duval S, Jacobs D, Smith L, Berger A. The effect of changing diagnostic algorithms on acute myocardial infarction rates. *Ann Epidemiol* 2011;**21**:824–829.