

Препоръки на ESC 2020 за поведение при остри коронарни синдроми при пациенти представящи се без персистираща елевация на ST-сегмента

Работната група за поведението при остри коронарни синдроми при пациенти представящи се без персистираща елевация на ST-сегмента на Европейското кардиологично дружество (ESC)

Автори/членове на работната група: Jean-Philippe Collet * (Председател) (Франция), Holger Thiele * (Председател) (Германия), Emanuele Barbato (Италия), Olivier Barthélémy (Франция), Johann Bauersachs (Германия), Deepak L. Bhatt (САЩ), Paul Dendale (Белгия), Maria Dorobantu (Румъния), Thor Edvardsen (Норвегия), Thierry Folliguet (Франция), Chris P. Gale (Обединено кралство), Martine Gilard (Франция), Alexander Jobs (Германия), Peter Jüni (Canada), Ekaterini Lambrinou (Кипър), Basil S. Lewis (Израел), Julinda Mehilli (Германия), Emanuele Meliga (Италия), Béla Merkely (Унгария), Christian Mueller (Швейцария), Marco Roffi (Швейцария), Frans H. Rutten (Нидерландия), Dirk Sibbing (Германия), George C.M. Siontis (Швейцария)

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

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

- Bayer • **MERCK** • **BERLIN-CHEMIE** • NOVARTIS •
- Boehringer Ingelheim • **AMGEN** • **SERVIER** • AstraZeneca •

* Авторы кореспонденти:

Jean-Philippe Collet, Sorbonne Université, ACTION Study Group, INSERM UMRS 1166, Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris) (AP-HP), 83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. Tel: + 33 01 42 16 29 62, E-mail: jean-philippe.collet@aphp.fr
Holger Thiele, Department of Internal Medicine/Cardiology, Heart Center Leipzig at University of Leipzig, Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig, Germany. Tel: +49 341 865 1428, Fax: +49 341 865 1461, E-mail: holger.thiele@medizin.uni-leipzig.de

Комитетът по практически препоръки (CPG) на ESC и рецензентите на документа от Националните кардиологични дружества и автори/членове на работната група: изброени в Приложениято.

Представители на ESC участвали в разработването на този документ:

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

Съвети: Council for Cardiology Practice.

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

Съдържанието на тези препоръки на Европейското кардиологично дружество (European Society of Cardiology, ESC), са публикувани само за лична и образователна употреба. Не е дадено разрешение за комерсиална употреба. Нито една част от Препоръките на ESC могат да бъдат превеждани или възпроизвеждани под каквато и да е форма без писменото съгласие на ESC. Разрешение може да бъде получено след подаване на писмена молба до Oxford University Press, издателя на *European Heart Journal* и страната, упълномощена да обработва такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oup.com).

Отказ от отговорност: Препоръките на ESC представляват вижданията на ESC и бяха съставени след внимателно съобразяване на научните и медицинските знания, и на личните доказателства по време на публикуването им. ESC не е отговорна в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между препоръки на ESC и всякакви други насоки или препоръки, издадени от съответните публични здравни власти, особено по отношение на доброто използване на здравеопазване или терапевтични стратегии. Здравните професионалисти се насърчават да вземат изцяло предвид препоръките на ESC, когато прилагат клиничните им преценки, както и при определянето на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии; насоките на ESC обаче по никакъв начин не отменят индивидуалната отговорност на здравния специалист за вземане на подходящи и точни решения съобразявайки се със здравето на всеки конкретен пациент и консултирайки се с пациента и, където е подходящо и/или необходимо, за да вземе подходящи и точни решения съобразявайки се със здравето на всеки пациент и където е подходящо и/или необходимо – с полагащия здравни грижи на пациента. Насоките на ESC не освобождават здравните специалисти от пълното и внимателно обмисляне на съответните официални актуализирани препоръки или насоки, издадени от компетентните органи за обществено здраве, с цел конкретният случай да се управлява при всеки пациент в светлината на научно приетите данни в съответствие с техните етични професионални задължения. Също така, отговорността на здравния специалист е да провери приложимите правила и разпоредби, свързани с лекарства и медицински изделия към момента на предписване.

© Европейско дружество по кардиология 2020. Всички права запазени. За получаване на разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com.

Рецензенти: Adnan Kastrati (CPG координатор по рецензирането) (Германия), Mamas A. Mamas (CPG координатор по рецензирането) (Обединено кралство), Victor Aboyans (Франция), Dominick J. Angiolillo (САЩ), Hector Bueno (Испания), Raffaele Bugiardini (Италия), Robert A. Byrne (Ирландия), Silvia Castelletti (Италия), Alaide Chieffo (Италия), Veronique Cornelissen (Белгия), Filippo Crea (Италия), Victoria Delgado (Нидерландия), Heinz Drexel (Австрия), Marek Gierlotka (Полша), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Kristina Hermann Naugaa (Норвегия), Ewa A. Jankowska (Полша), Hugo A. Katus (Германия), Tim Kinnaird (Обединено кралство), Jolanda Kluin (Нидерландия), Vijay Kunadian (Обединено кралство), Ulf Landmesser (Германия), Christophe Leclercq (Франция), Maddalena Lettino (Италия), Leena Meinila (Финландия), Darren Mylotte (Ирландия), Gjin Ndrepera (Германия), Elmir Omerovic (Швеция), Roberto F. E. Pedretti (Италия), Steffen E. Petersen (Обединено кралство), Anna Sonia Petronio (Италия), Gianluca Pontone (Италия), Bogdan A. Popescu (Румъния), Tatjana Potpara (Сърбия), Kausik K. Ray (Обединено кралство), Flavio Luciano Ribichini (Италия), Dimitrios J. Richter (Гърция), Evgeny Shlyakhto (Руска федерация), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Robert F. Storey (Обединено кралство), Rhian M. Touyz (Обединено кралство), Marco Valgimigli (Швейцария), Pascal Vranckx (Белгия), Robert W. Yeh (САЩ).

Декларациите за интереси на всички експерти участвали в разработката на тези препоръки са достъпни в уебсайта на ESC: www.escardio.org/guidelines

SD За допълнителните данни, които включват основна информация и подробно обсъждане на данните, които са осигурили основата за препоръките, вижте *European Heart Journal* онлайн.

Редактор: проф. д-р Диана Трендафилова, MD, PhD, FESC – Началник Клиника по Кардиология в УМБАЛ Света Екатерина и бивш председател на Българското дружество по интервенционална кардиология.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 29 август 2020 г.

Ключови думи Препоръки • остра сърдечна помощ • остър коронарен синдром • ангиопластика • антикоагулация • антиагрегант • аписабан • аспирин • атеротромбоза • бета блокери • кръвоизливи • бивалирудин • байпас хирургия • кангрелор • звено за гръдна болка • клопидогрел • дабигатран • диабет • двойна антитромбозна терапия • ранна инвазивна стратегия • ендоксабан • еноксапарин • Европейско кардиологично дружество • фондапаринукс • гликопротеин IIb/IIIa инхибитори • хепарин • високо чувствителен тропонин • минока • миокардна исхемия • миокарден инфаркт • нитрати • миокарден инфаркт без ST-елевация • тромбоцитна инхибция • прасугрел • препоръки • ревакуларизация • мониториране на ритъма • ривароксабан • стент • тикагрелор • тройна терапия • нестабилна ангина

Съдържание

Съкращения и акроними	5
1. Увод	9
2. Въведение	10
2.1. Дефиниции	10
2.1.1. Универсална дефиниция за миокарден инфаркт	10
2.1.1.1. Миокарден инфаркт тип 1	10
2.1.1.2. Миокарден инфаркт тип 2	10
2.1.1.3. Миокарден инфаркт тип 3–5	10
2.1.2. Нестабилна ангина в ерата на високочувствителните проби сърдечен тропонин	10
2.2. Епидемиология	11
2.3. Какво е новото?	11
2.4. Брой и разбивка на класовете препоръки (допълнителни данни)	12
3. Диагноза	12
3.1. Клинична картина (допълнителни данни)	12
3.2. Физикално изследване (допълнителни данни)	12
3.3. Диагностични средства	12
3.3.1. Електрокардиограма	12
3.3.2. Биомаркери: високо чувствителен сърдечен протеин	12
3.3.2.1. Централна лаборатория срещу точка на грижа	14
3.3.2.2. Други биомаркери	15

3.3.3. Бързи алгоритми за „включване“ и „изключване“	15
3.3.4. Наблюдение	17
3.3.4.1. Възражения срещу използване на бързи алгоритми	17
3.3.4.2. Разграничители на концентрацията на сърдечен тропонин	18
3.3.4.3. Практически указания за прилагане на алгоритъма на Европейско кардиологично дружество 0 h/1 h	19
3.3.4.4. Избягване на недоразумения: време за вземане на решение = време за вземане на кръв + време за изпълнение	19
3.3.5. Неинвазивно изобразяване	19
3.3.5.1. Функционална оценка	19
3.3.5.2. Анатомична оценка	19
3.4. Диференциална диагноза	20
4. Оценка на риска и изходи	21
4.1. Електрокардиографски индикатори (допълнителни данни)	21
4.2. Биомаркери	21
4.3. Клинични скорове за оценка на риска (допълнителни данни)	22
4.4. Оценка на хеморагичния риск	23
4.5. Интегриране на исхемичния и хеморагичния рискове	23
5. Фармакологично лечение	24
5.1. Антитромбозно лечение	24

5.1.1.	Антитромбоцитни лекарства и предварително лечение	24	6.1.3.	Модел на коронарна артериална болест при остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмент (допълнителни данни)	39
5.1.1.1.	Антитромбоцитни лекарства и двойно антитромбоцитно лечение	24	6.1.4.	Как да се идентифицира виновната лезия? (допълнителни данни)	39
5.1.1.2.	Предварително лечение	25	6.1.5.	Спонтанна дисекция на коронарна артерия	39
5.1.2.	Пери-интервенционално антикоагулантно лечение	29	6.1.6.	Фракционен резерв на кръвотока, моментно безвъзвратно съотношение и други индекси в покой (допълнителни данни)	40
5.1.3.	Пери-интервенционално антитромбоцитно лечение	29	6.1.6.1.	Фракционен резерв на кръвотока	40
5.1.4.	След-интервенционално и поддържащо лечение	30	6.1.6.2.	Моментно безвъзвратно съотношение и други индекси в покой	41
5.2.	Фармакологично лечение на исхемия (допълнителни данни)	32	6.1.7.	Вътрекоронарно изобразяване	41
5.2.1.	Поддържащо фармакологично лечение (допълнителни данни)	32	6.2.	Консервативно лечение	41
5.2.2.	Нитрати и бета-блокери (допълнителни данни)	32	6.2.1.	Пациенти, които не са кандидати за инвазивна коронарна ангиография	41
5.3.	Управление на пероралните антитромбоцитни средства при пациенти, нуждаещи се от дългосрочни перорални антикоагуланти	32	6.2.2.	Пациенти с коронарна артериална болест, които не подлежат на реваскуларизация	41
5.3.1.	Пациенти с предсърдно мъждене, без сърдечни клапи с механична протеза или умерена до тежка митрална стеноза, подложени на перкутанна коронарна интервенция или медикаментозно лечение (допълнителни данни)	32	6.3.	Технически аспекти	41
5.3.2.	Пациенти, нуждаещи се от витамин К антагонисти или подложени на коронарна артериална байпас хирургия	36	6.3.1.	Технически аспекти и предизвикателства	41
5.4.	Овлавяване на остри хеморагични събития (допълнителни данни)	36	6.3.2.	Съдов достъп	41
5.4.1.	Общи поддържащи мерки (допълнителни данни)	36	6.3.3.	Реваскуларизационни стратегии	42
5.4.2.	Хеморагични прояви по време на лечение с антитромбоцитни средства (допълнителни данни)	36	6.4.	Коронарен артериален байпас графтинг	42
5.4.3.	Хеморагични прояви при лечение с витамин К антагонистични перорални антикоагуланти (допълнителни данни)	36	6.5.	Перкутанна коронарна интервенция спрямо коронарна артериална байпас хирургия	42
5.4.4.	Хеморагични прояви при лечение с перорални антикоагуланти, които не са антагонисти на витамин К (допълнителни данни)	36	6.6.	Специфични ситуации	43
5.4.5.	Хеморагични инциденти, които не са свързани с достъпа (допълнителни данни)	36	6.6.1.	Поведение при пациенти с продължаваща миокардна исхемия	43
5.4.6.	Хеморагични инциденти, свързани с перкутанна коронарна интервенция (допълнителни данни)	36	6.6.2.	Поведение при пациенти със сърдечен арест	43
5.4.7.	Хеморагични прояви свързани с коронарна артериална байпас хирургия (допълнителни данни)	36	6.7.	Препоръки за коронарна реваскуларизация	43
5.4.8.	Трансфузионна терапия (допълнителни данни)	36	7.	Миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии и алтернативни диагнози	44
5.4.9.	Препоръки за поведение и кръвна трансфузия при остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента при антикоагулирани пациенти	36	8.	Специални популации	46
6.	Инвазивно лечение	36	8.1.	Сърдечна недостатъчност и кардиогенен шок	46
6.1.	Инвазивна коронарна ангиография и реваскуларизация	36	8.2.	Захарен диабет	47
6.1.1.	Рутинен инвазивен спрямо селективен инвазивен подход (допълнителни данни)	37	8.3.	Хронична бъбречна болест	48
6.1.2.	Тайминг на инвазивната стратегия	37	8.4.	Анемия	49
6.1.2.1.	Незабавна инвазивна стратегия (<2h)	37	8.5.	Тромбоцитопения (допълнителни данни)	49
6.1.2.2.	Ранна инвазивна стратегия (<24 h)	37	8.5.1.	Тромбоцитопения свързана с гликопротеин IIb/IIIa инхибитори (допълнителни данни)	49
6.1.2.3.	Селективна инвазивна стратегия	38	8.5.2.	Хепарин-индуцирана тромбоцитопения (допълнителни данни)	49
			8.6.	По-възрастен пациент	49
			8.7.	Немощност	49
			8.8.	Полови различия	50
			9.	Дългосрочен подход при остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (допълнителни данни)	50
			9.1.	Подход към начина на живот (допълнителни данни)	50
			9.1.1.	Пушене (допълнителни данни)	50
			9.1.2.	Диета и алкохол (допълнителни данни)	50
			9.1.3.	Контрол на телесното тегло (допълнителни данни)	50
			9.1.3.	Физическа активност (допълнителни данни)	50
			9.1.4.	Сърдечна рехабилитация (допълнителни данни)	50
			9.1.5.	Психо-социални фактори (допълнителни данни)	50
			9.1.6.	Фактори на околната среда (допълнителни данни)	50
			9.1.7.	Сексуална активност (допълнителни данни)	50

9.1.8.	Придържане и дълготрайност (допълнителни данни).....	50
9.1.9.	Противогрипна ваксинация (допълнителни данни).....	50
9.2.	Фармакологичен подход (допълнителни данни)	50
9.2.1.	Анти-ишемични лекарства	50
9.2.1.1.	Бета-блокери (допълнителни данни).....	50
9.2.2.	Антитромботично лечение.....	50
9.2.3.	Инхибитори на протонната помпа (допълнителни данни).....	50
9.2.4.	Статини и други липидопонижаващи средства	50
9.2.5.	Глюкозопонижаваща терапия при пациенти с диабет.....	51
9.2.6.	Блокери на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (допълнителни данни).....	51
9.2.7.	Терапия с минералкортикоид рецепторен антагонист (допълнителни данни).....	51
9.2.8.	Антихипертензивна терапия (допълнителни данни).....	51
9.2.9.	Хормонзаместваща терапия (допълнителни данни).....	51
10.	Мерки за качество.....	52
11.	Стратегия на лечение	55
12.	Ключови послания.....	56
13.	Пропуски в доказателствата за грижа при остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента и бъдещи изследвания.....	57
14.	Послания „какво да правим“ и „какво да не правим“	58
15.	Допълнителни данни.....	62
16.	Приложение.....	62
17.	Източници.....	63

Таблицы на препоръките

Препоръки за диагностика, рискова стратификация, изобразяване и мониториране на ритъма при пациенти с подозрение за остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента	20
Препоръки за измервания на биомаркера с цел прогностична стратификация	22
Препоръки за антитромботично лечение при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмент без предсърдно мъждене, подложени на перкутанна коронарна интервенция.....	28
Препоръки за слединтервенционално и поддържащо лечение при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента	32
Препоръки за антиишемични лекарства в острата фаза на остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента	32
Препоръки за комбиниране на антитромботични средства и антикоагуланти при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента, нуждаещи се от хронична перорална антикоагулация	35
Препоръки за овладяване на хеморагия и кръвна трансфузия при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента	37
Препоръки за коронарна реваскуларизация.....	43
Препоръки при миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии	46

Препоръки при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента със сърдечна катетеризация или кардиогенен шок	47
Препоръки за захарния диабет при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента	48
Препоръки при пациенти с хронична бъбречна болест и остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента	48
Препоръки за по-стари пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента	49
Препоръки за поведение към начина на живот след остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента.....	51
Препоръки за дългосрочен фармакологичен подход след остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (с изключение на антитромботични лечения).....	51

Списък на таблиците

Таблица 1. Класове на препоръките	9
Таблица 2. Нива на доказателственост	9
Таблица 3. Клинични приложения на високо-чувствителните проби за сърдечен тропонин.....	15
Таблица 4. Състояния различни от остър миокарден инфаркт тип 1, свързани с кардиомиоцитно увреждане (= повишение на сърдечен тропонин)	15
Таблица 5. Специфични за изследването граници на нивата в ng/l в алгоритмите 0h/1h и 0h/2h.....	17
Таблица 6. Диференциална диагностика на острите коронарни синдроми в условията на остра гръдна болка	20
Таблица 7. Главни и малки критерии за висок хеморагичен риск, според Academic Research Consortium for High Bleeding Risk, по време на перкутанна коронарна интервенция (хеморагичният риск е голям, ако се намират поне един главен критерий или два малки критерия).....	23
Таблица 8. Режим на дозиране на антитромбоцитни и антикоагулантни лекарства при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента	26
Таблица 9. P2Y ₁₂ рецепторни инхибитори за използване при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента	26
Таблица 10. Варианти на лечение с удължена двойна антитромботична или антитромбоцитна терапия.....	30
Таблица 11. Рискови критерии за удължено лечение с второ антитромботично средство	31
Таблица 12. Предлагани критерии за редуциране на хеморагичния риск свързан с перкутанна коронарна интервенция.....	33
Таблица 13. Рандомизирани контролирани изпитвания включващи пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента, нуждаещи се от антикоагулация и антитромбоцитна терапия	33
Таблица 14. Диагностични критерии за миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии	45
Таблица 15. Качествени индикатори в грижите при остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента	52

Списък на фигурите

Фигура 1. Диагностичен алгоритъм и триаж при остър коронарен синдром.....	13
Фигура 2. Значението на високочувствителния сърдечен тропонин.....	14
Фигура 3. 0 h/1 h алгоритъм за изключване и включване, използващ високочувствителни сърдечни тропонинови анализи при хемодинамично стабилни пациенти, представящи се до спешното отделение със съмнение за остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента.....	16
Фигура 4. Времето вземане на кръв и клинични решения, когато се използва алгоритъмът на Европейското дружество по кардиологи 0 h/1 h.....	18
Фигура 5. Детерминанти на антитромботно лечение при коронарна артериална болест.....	24
Фигура 6. Антитромботични лечения при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента: фармакологични цели.....	25
Фигура 7. Алгоритъм на антитромботична терапия при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента без предсърдно мъждене, подложени на перкутанна коронарна интервенция.....	27
Фигура 8. Алгоритъм на антитромботична терапия при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента с предсърдно мъждене, подложени на перкутанна коронарна интервенция или медикаментозно лечение.....	34
Фигура 9. Избор на стратегия за лечение при остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента и времетраене, според първоначалната стратификация на риска.....	38
Фигура 10. Времето до коронарография в ранните/незабавно инвазивни и забавени групи на включените изпитвания.....	39
Фигура 11. Диагноза и лечение на пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента, свързан със спонтанна коронарна артериална дисекция.....	57
Фигура 12. Диагностичен алгоритъм за инфаркт на миокарда с неструктивни коронарни артерии, използващ светофарна схема.....	57
Фигура 13. Централна илюстрация. Стратегия на поведение при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента.....	57

Съкращения и акроними

ACCOAST	Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction Сравнение на прасугрел по време на коронарна интервенция или като предварително лечение по време на диагностицирането при пациенти с миокарден инфаркт без ST-елевация
ACE	Angiotensin-converting enzyme Ангиотензин-конвертиращ ензим
ACS	Acute coronary syndromes Остри коронарни синдроми

ACUITY	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy Триаж стратегия остра катетеризация и неотложна интервенция
ACVC	Association for Acute Cardiovascular Care Асоциация за остри сърдечно-съдови грижи
ADP	Adenosine diphosphate Аденозин дифосфат
AF	Atrial fibrillation Предсърдно мъждене
AGRI	Australian GRACE Risk score Intervention Study Проучване оценка на риска за намеса с австралийски GRACE
AHA	American Heart Association Американска сърдечна асоциация
AMI	Acute myocardial infarction Остър миокарден инфаркт
ARB	Angiotensin receptor blocker Ангиотензин рецепторен блокер
ARC-HBR	Academic Research Consortium for High Bleeding Risk Академичен консорциум за изследвания на високия сърдечен риск
ATLAS ACS - TIMI 51	Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 51 Анти-Ха терапия за намаляване на сърдечно-съдовите събития чрез добавянето ѝ към стандартна терапия при лица с остър коронарен синдром-Тромболиза при миокарден инфаркт 51
AUGUSTUS	Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation Антитромботна терапия след остър коронарен синдром или PCI при предсърдно мъждене
BARC	Bleeding Academic Research Consortium Академичен консорциум за изследване на хеморагиите
BEST	Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease Рандомизирано сравнение между коронарната артериална байпас хирургия и имплантацията на еверолимус-излъчващ стент при лечението на пациенти с многосъдова коронарна артериална болест
b.i.d.	Bis in die (twice a day) Два пъти дневно
BNP	B-type natriuretic peptide В-тип натриуретичен пептид
CABG	Coronary artery bypass graft(ing) Коронарен артериален байпас графт(инг)
CAD	Coronary artery disease Коронарна артериална болест
CCS	Chronic coronary syndromes Хроничен коронарен синдром
CCTA	Coronary computed tomography angiography Коронарна компютърна томографска ангиография
CCU	Coronary care unit Отделение за коронарни грижи

CFR	Coronary flow reserve Резерв на коронарния кръвоток	EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery Европейска асоциация по кардио-торакална хирургия
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years (2 points), Diabetes, Stroke (2 points)–Vascular disease, Age 65–74, Sex category (female) Застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥75 години (2 точки), диабет, инсулт (2 точки)–съдова болест, възраст 65–74, полова категория (женска)	ECG	Electrocardiogram/electrocardiography Електрокардиограма/електрокардиография
CHAMPION	Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition Кангрелор спрямо стандартна терапия за постигане на оптимален подход за тромбоцитна инхибиция	Echo	Echocardiogram Ехокардиограма
CI	Confidence interval Доверителен интервал	eGFR	Estimated glomerular filtration rate Изчислена скорост на гломерулна филтрация
CK	Creatine kinase Креатин киназа	ELISA	Early or Late Intervention in unStable Angina Ранна или късна интервенция при нестабилна ангина
CKD	Chronic kidney disease Хронична бъбречна болест	ENTRUST – AF PCI	Edoxaban TRreatment versUS VKA in paTients with AF undergoing PCI Лечение с едоксабан срещу срещу VKA при пациенти с ПМ, подложени на PCI
CK-MB	Creatine kinase myocardial band Креатин киназа – миокардна фракция	ESC	European Society of Cardiology Европейско кардиологично дружество
CMR	Cardiac magnetic resonance Сърдечен магнитен резонанс	FAMOUS – NSTEMI	Fractional flow reserve versus angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-elevation myocardial infarction Фракционен резерв на потока (кръвотока) спрямо ангиография при ръководене на подхода за оптимизиране на резултатите при миокарден инфаркт без ST-елевация
COACT	Coronary Angiography after Cardiac Arrest Коронарна ангиография след сърдечен арест	FFR	Fractional flow reserve Фракционен резерв на потока (кръвотока)
COMPASS	Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies Сърдечносъдов изход при лица използващи антикоагулантни стратегии	FFR-CT	Fractional flow reserve-computed tomography Компютърна томография за определяне на фракционирания резерв на кръвотока
CPG	Clinical practice guidelines Препоръки за клинична практика	GDF-15	Growth differentiation factor 15 Фактор за диференциация на растежа 15
CPR	Cardiopulmonary resuscitation Кардиопулмонална ресусцитация	GP	Glycoprotein Гликопротеин
CrCl	Creatinine clearance Креатининов клирънс	GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events Глобален регистър на остри коронарни събития
CRUSADE	Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines Може ли бързата рискова стратификация на пациенти с нестабилна ангина да потисне неблагоприятния изход с ранно приложение на препоръките на ACC/AHA	HAS-BLED	Hypertension, abnormal renal and liver function (1 point each), stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65 years), drugs and alcohol (1 point each) Хипертония, анормална бъбречна и чернодробна функция (по 1 точка за всяка), инсулт, анамнеза за хеморагия или предразположение, лабилен INR, възрастни хора (> 65 години), наркотици и алкохол (по 1 точка за всяка)
CS	Cardiogenic shock Кардиогенен шок	HBR	High bleeding risk Висок хеморагичен риск
CT	Computed tomography Компютърна томография	h-FABP	Heart-type fatty acid-binding protein Сърдечен тип протеин, свързващ мастни киселини
CULPRIT-SHOCK	Culprit Lesion Only PCI versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock PCI само върху виновната лезия срещу многосъдова PCI при кардиогенен шок	HIT	Heparin-induced thrombocytopenia Хепарин-индуцирана тромбоцитопения
CVD	Cardiovascular disease Сърдечносъдова болест	HR	Hazard ratio Рисково съотношение
CYP	Cytochrome P450 Цитохром P450	hs-cTn	High-sensitivity cardiac troponin Високо-чувствителен сърдечен тропонин
DAPT	Dual antiplatelet therapy Двойна антитромбоцитна терапия	IABP	Intra-aortic balloon pump Интра-аортна балонна помпа
DAT	Dual antithrombotic therapy Двойна антитромбозна терапия	IABP-SHOCK II	Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II Интра-аортна балонна помпа при кардиогенен шок II
DES	Drug-eluting stent Лекарство-излъчващ стент		

ICA	Invasive coronary angiography Инвазивна коронарна ангиография	NOAC	Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant Не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант
iFR	Instantaneous wave-free ratio Моментно безвъзловно съотношение	NPV	Negative predictive value Негативна предсказваща стойност
IMR	Index of microcirculatory resistance Индекс на микроциркулаторно съпротивление	NSTE-ACS	Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмент
INR	International normalized ratio Международно нормализирано отношение	NSTEMI	Non-ST-segment elevation myocardial infarction Миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмент
ISAR-REACT	Intracoronary stenting and Antithrombotic regimen–Rapid Early Action for Coronary Treatment Коронарно стентирание и антитромботичен режим – бързо ранно действие за коронарно лечение	NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide N-терминал про-B-тип натриуретичен пептид
ISAR-TRIPLE	Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation Тройна терапия при пациенти на орална антикоагулация след имплантиране на стент с излъчване на лекарство	OAC	Oral anticoagulation/anticoagulant Перорална/ен антикоагулация/антикоагулант
i.v.	Intravenous Венозно	OASIS-5	Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Пета организация за оценка на стратегиите при остри исхемични синдроми
IVUS	Intravascular ultrasound Вътресъдов ултразвук	OCT	Optical coherence tomography Оптична кохерентна томография
LBBB	Left bundle branch block Ляв бедрен блок	o.d.	Once daily Веднъж дневно (един път дневно)
LD	Loading dose Натоварваща доза	OR	Odds ratio Отношение на шансовете
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol Липопротеинов холестерол с ниска плътност	P	Prasugrel Прасугрел
LIPSIA-NSTEMI	Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI Лайпцигско проучване Непосредствена срещу ранна и късна перкутанна коронарна интервенция при NSTEMI	PAD	Peripheral artery disease Периферна артериална болест
LMWH	Low-molecular-weight heparin Хепарин с ниско молекулно тегло	PCI	Percutaneous coronary intervention Перкутанна коронарна интервенция
LV	Left ventricular Лява камера/левокамерен/а/о/и	PCSK9	Proprotein convertase subtilisin kexin 9 Пропропротеин конвертаза субтилизин кексин 9
LVEF	Left ventricular ejection fraction Левикамерна изтласкваща фракция	Pd/Pa	Distal coronary to aortic pressure ratio Съотношение дистално коронарно към аортно налягане
MACE	Major adverse cardiovascular events Големи неблагоприятни сърдечносъдови събития	PEGASUS-TIMI 54	Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 Предотвратяване на сърдечно-съдови събития при пациенти с предшествващ сърдечен пристъп, използвайки тикагрелор в сравнение с плацебо, на фона на аспирин – тромболиза при миокарден инфаркт 54
MATRIX	Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX Минимизиране на неблагоприятните хеморагични събития чрез радиален достъп и системно внедряване на ангиокс	PLATO	PLATelet inhibition and patient Outcomes Инхибиция на тромбоцитите и пациентски изход.
MD	Maintenance dose Поддържаща доза	POCT	Point-of-care test Тестуване в точката на грижи
MDCT	Multidetector computed tomography Мултидетекторна компютърна томография	PPV	Positive predictive value Позитивна предсказваща стойност
MI	Myocardial infarction Миокарден инфаркт	PRECISE-DAPT	PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy Предварително предсказване на хеморагични усложнения при пациенти, подложени на имплантиране на стент и последваща двойна антитромбоцитна терапия
MINOCA	Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries Миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии		
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist Минерал-кортикоиден рецепторен антагонист		

PRECOMBAT	Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease Премиера на рандомизирано сравнение между байпас хирургия и ангиопластика чрез използване на сиролимус-излъчващ стент при пациенти със стволова болест на лявата коронарна артерия	SMILE	Impact of Different Treatment in Multivessel Non ST Elevation Myocardial Infarction Patients: One Stage Versus Multistaged Percutaneous Coronary Intervention Влияние на различното лечение при многоклонови пациенти с миокарден инфаркт без ST-елевация: едноетапна срещу многоетапна перкутанна коронарна интервенция
PROMs	Patient-reported outcome measures Съобщени от пациента мерки за изход	SPECT	Single-photon-emission tomography Едно-фотонна емисионна томография
QI	Quality indicator Качествен индикатор	STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction Миокарден инфаркт с ST-сегментна елевация
RBBB	Right bundle branch block Десен бедрен блок	STS	Society of Thoracic Surgeons Дружество на торакални хирурзи
RCT	Randomized controlled trial Рандомизирано контролирано изпитване	SYNTAX	Synergy between PCI with Taxus and cardiac surgery Синергия между PCI с Taxus и сърдечна хирургия
RE-DUAL PCI	Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Рандомизирана оценка на двойна анти тромбозна терапия с дабигатран спрямо тройна терапия с варфарин при пациенти с неклапно предсърдно мъждене, подложени на перкутанна коронарна интервенция	TAT	Triple antithrombotic therapy Тройна анти тромботична терапия
REDUCE-IT	Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial Намаляване на сърдечно-съдовите събития в изпитване чрез икозапент етил интервенция	TIMACS	Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes Определяне на времето за интервенция при пациенти с остри коронарни синдроми
RFR	Resting full-cycle ratio Отношение пълен цикъл на почивка	TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction Тромболиза при миокарден инфаркт
RIDDLE-NSTEMI	Randomized Study of Immediate Versus Delayed Invasive Intervention in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Рандомизирано проучване на незабавна срещу забавена инвазивна интервенция при пациенти с миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента	TRITON-TIMI 38	TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 Опит за оценка на подобрието на терапевтичните резултати чрез оптимизиране на инхибирането на тромбоцитите с прасугрел-тромболиза при миокарден инфаркт 38
RIVAL	Radial Vs femoral access for coronary intervention Радиален спрямо феморален достъп за коронарна интервенция	TROPICAL-ACS	Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes Тестуване на реакцията на инхибиране на тромбоцитите при хронично анти тромботично лечение на остри коронарни синдроми
RR	Relative risk Релативен (относителен) риск	TWILIGHT	Ticagrelor With Aspirin or Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention Тикагрелор с аспирин или самостоятелно при високорискови пациенти след коронарна интервенция
SAPT	Single antiplatelet therapy Единична анти тромботична терапия	UFH	Unfractionated heparin Нефракциониран хепарин
SCAAR	Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry Шведски регистър за коронарна ангиография и ангиопластика	UKGRIS	UK GRACE Risk Score Intervention Study Проучване в Обединеното кралство за оценка на рисковия скор GRACE
SCAD	Spontaneous coronary artery dissection Спонтанна коронарна артериална дисекция	ULTIMATE	Intravascular Ultrasound Guided Drug Eluting Stents Implantation in “All-Comers” Coronary Lesions Ръководено от интраваскуларен ултразвук имплантиране на лекарство излъчващи стентове върху коронарните лезии на “всички постъпващи”
SISCA	Comparison of Two Treatment Strategies in Patients With an Acute Coronary Syndrome Without ST Elevation Сравнение на две стратегии за лечение при пациенти с остър коронарен синдром без ST елевация	VALIDATE-SWEDEHEART	Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies Шведска уеб-система за подобряване и развитие на доказани грижа при сърдечни заболявания, оценени според препоръчаните терапии

VERDICT	Very EaRly vs Deferred Invasive evaluation using Computerized Tomography Много ранна спрямо отложена инвазивна оценка с помощта на компютърна томография
VKA	Vitamin K antagonist Витамин К антагонист
WOEST	What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting Каква е оптималната антитромбоцитна и антикоагулантна терапия при пациенти с перорална антикоагулация и коронарно стентирание

1. Увод

Препоръките обобщават и правят оценка на наличните доказателства с цел да помогнат на здравните специалисти да предложат най-добрата стратегия за поведение при конкретен пациент с дадено състояние. Препоръките и указанията им трябва да облекчат вземането на решение на здравните специалисти в ежедневноста им практика. Окончателните решения обаче отнасящи се до конкретния пациент трябва да бъдат направени от отговарящите здравни професионалисти, придружени ако е необходимо от консултация с пациента и лицето, което се грижи за него.

В последните години бяха публикувани голям брой препоръки от Европейското кардиологично дружество (ESC), както и от други дружества и организации. Поради въздействието им върху клиничната практика, бяха създадени качествени критерии за създаване на препоръки, за да може всички решения да бъдат ясни за използващите ги специалисти. Указанията за формулиране и издаване на препоръки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC върху дадена тема и се актуализират редовно.

В допълнение към публикуването на Препоръки за клиничната практика, ESC изпълнява програмата за наблюдение (EurObservational Research Programme) на международни регистри по сърдечно-съдови заболявания и интервенции, чиято оценка е съществена, диагностични/терапевтични процеси, използване на ресурси и придържане към Препоръките. Тези регистри имат за цел да осигуряват по-добро разбиране на медицинската практика в Европа и по света и придържане към Препоръките. Тези регистри целят да осигурят по-добро разбиране на медицинската практика в Европа и по света, базиращо се на висококачествени данни събрани по време на рутинната практика.

Нещо повече, ESC са развили и включили в този документ списък на качествени индикатори (QIs), които са

Таблица 1: Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
<i>Клас IIa</i>	Преобладаващите данни/мнения са в полза на полезност/ефикасност	Трябва да се вземе предвид
<i>Клас IIb</i>	Ползата/ефикасността е по-слабо установена с данни/мнения	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е благоприятно(а)/полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

Таблица 2: Нива на доказателственост

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

средства за оценка на нивото на изпълнение на Препоръките и могат да бъдат използвани от ESC, болници, доставчици на здравни и професионални грижи за количествена оценка на клиничната практика, както и да се използва в образователни програми, заедно с ключовите послания на препоръките, за подобряване на качеството на грижите и клиничния изход.

Членовете на тази работна група бяха подбрани от ESC, включително представителство на съответните ESC групи под-специалности, с цел представителство на професионалисти представящи включени в медицинските грижи на пациенти с този вид патология. Подбрани експерти в тази област предприеха изчерпателен преглед на публикуваните данни за поведението при дадено състояние, съгласно политиката на комитета за практически препоръки (CPG) на ESC. Беше извършена критична оценка на диагностичните и терапевтичните процедури, включително оценка на съотношението полза–риск. Доказателственото ниво и силата на препоръките на конкретните възможни подходи бяха претеглени и степенувани според предефинираните скали очертани по-долу.

2. Въведение

2.1. Дефиниции

Клиничното представяне на острите коронарни синдроми (ACS) е широко. Тя варира от сърдечен арест, електрически или хемодинамична нестабилност с кардиогенен шок (CS), поради продължаваща исхемия или механични усложнения като тежка митрална регургитация, до пациенти, които вече са без болка по време на представянето.¹ Водещият симптом, инициращ диагностичната и терапевтичната каскада при пациенти със съмнение за ACS е остър дискомфорт в гърдите, описан като болка, натиск, стягане и парене. Симптоми, еквивалентни на болка в гърдите, може да включва диспнея, епигастрална болка и болка в лявата ръка. Въз основа на електрокардиограмата (ECG), две групи пациенти трябва да бъдат разграничени:

- Пациенти с остра гръдна болка и персистираща (>20 min) елевация на ST-сегмента. Това състояние се нарича ACS с елевация на ST-сегмента и като цяло отразява остра тотална или субтотална оклузия. Повечето пациенти ще развият в крайна сметка миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI). Основата на лечението при тези пациенти е незабавна реперфузия чрез първична перкутанна коронарна интервенция (PCI) или, ако не е налична своевременно, чрез фибринолитична терапия.²
- Пациенти с остър гръден дискомфорт, но без персистираща елевация на ST-сегмента [ACS без елевация на ST-сегмента (NSTEMI-ACS)] проявяват ECG промени, които могат да включват преходна елевация на ST-сегмента, персистираща или транзиторна депресия на ST-сегмента, инверсия на Т-вълната, плоски Т вълни, или псевдонормализация на Т вълни; или ECG може да бъде нормална.

Патологичният субстрат на миокардно ниво е кардиомиоцитната некроза [миокарден инфаркт без ST-елевация (NSTEMI)] или, по-рядко, миокардна исхемия без клетъчно увреждане (нестабилна ангина). Малка част от пациентите могат да се представят с продължаваща миокардна исхемия, характеризираща се с едно или повече от следните: повта-

ряща се или продължаваща болка в гърдите, маркирана депресия на ST-сегмента на 12-канална ECG, сърдечна недостатъчност и хемодинамична или електрическа нестабилност.¹ Поради количеството на застрашения миокард и риска от развитие на CS и/или злокачествени камерни аритмии, са показани незабавна коронарография и, ако е необходимо, реваскуларизация (вж. раздел 6).

2.1.1. Универсална дефиниция за миокарден инфаркт

Остър миокарден инфаркт (AMI) определя кардиомиоцитната некроза в клинична обстановка, съответстваща на остра миокардна исхемия.^{1,3} За да се отговори на диагнозата AMI е необходима комбинация от критерии, а именно откриване на увеличение и/или намаляване на сърдечен биомаркер, за предпочитане високочувствителен сърдечен тропонин (hs-cTn) Т или I, с поне една стойност над 99-ия персентил от горната референтна граница и поне едно от следните:

- (1) Симптоми на миокардна исхемия.
- (2) Нови исхемични ECG промени.
- (3) Развитие на патологични Q-зъбци в ECG.
- (4) Образни доказателства за загуба на жизнеспособен миокард или нова аномалия на движението на регионалната стена по модел, съответстващ на исхемична етиология.
- (5) Вътрекоронарен тромб открит при ангиография или аутопсия.

2.1.1.1. Миокарден инфаркт тип 1

Миокарден инфаркт тип 1 (MI) се характеризира с руптура на атеросклеротична плака, улцерация, фисура, улцерация или ерозия с резултат интралуминален тромб в една или повече коронарни артерии, което води до намален миокарден кръвоток и/или дистална емболизация и последваща миокардна некроза. Пациентът може да има подлежаща тежка коронарна артериална болест (CAD), но понякога (5–10% от случаите), може да има необструктивна коронарна атеросклероза или никакви ангиографски доказателства за CAD, особено при жени.^{1,3–5}

2.1.1.2. Миокарден инфаркт тип 2

Тип 2 MI е миокардна некроза, при която състояние, различно от нестабилност на коронарната плака, причинява дисбаланс между миокардна кислородна доставка и нужда.³ Механизмите включват хипотония, хипертония, тахиаритмии, брадиаритмии, анемия, хипоксемия, но също по дефиниция коронарен артериален спазъм, спонтанна коронарна артериална дисекция (SCAD), коронарен емболизъм и коронарна микроваскуларна дисфункция.^{6–8}

2.1.1.3. Миокарден инфаркт тип 3–5

Универсалната дефиниция на MI включва и тип 3 MI (MI водещ до смърт, когато няма наличие на биомаркери) и тип 4 и 5 MI [отнасящ се до PCI и съответно коронарен артериален байпас графтинг (CABG)].³

2.1.2. Нестабилна ангина в ерата на високо-чувствителните проби сърдечен тропонин

Нестабилната ангина се определя като миокардна исхемия в покой или при минимално натоварване при липса на остро увреждане некроза на кардиомиоцитите. Сред неселективни пациенти, които се представят в спешното отделение

със съмнения за NSTEMI-ACS, въвеждането на измервания на hs-cTn вместо стандартни анализи за тропонин води до увеличаване на откриването на MI (4% абсолютно и 20% относително увеличение) и реципрочното намаляване при диагностицирането на нестабилна ангина.^{9–13}

В сравнение с пациентите с NSTEMI, хората с нестабилна стенокардия не получават остро увреждане/некроза на кардиомиоцитите, имат значително по-нисък риск от смърт и изглежда имат по-малка полза от засилената антитромбоцитна терапия, както и от инвазивна стратегия в рамките на 72 часа.^{1,3–5,9–19} Патофизиологията и епидемиологията са обсъдени подробно другаде.¹

2.2. Епидемиология

Делът на пациентите с NSTEMI в проучванията на MI се е увеличил от една трета през 1995 г. на повече от половината през 2015 г., главно поради прецизиране на диагностичния алгоритъм на NSTEMI²⁰. За разлика от STEMI, не се наблюдават значителни промени в изходните характеристики на популацията NSTEMI по отношение на възрастта и тютюнопушенето, докато диабетът, хипертонията и затлъстяването са се увеличили значително. Използването на ранна ангиография (≤ 72 часа от приема) се е увеличило от 9% през 1995 г. до 60% през 2015 г. [коригирано съотношение на шансовете (OR) 16,4, 95% доверителен интервал (CI) 12,0–22,4, $P < 0,001$] и PCI по време на първоначалният престой в болница се е увеличил от 12,5% на 67%. Основните последици от тези промени са намаляване на 6-месечната смъртност от 17,2% на 6,3% и коригираното съотношение на риска (HR) намалено до 0,40 (95% CI 0,30–0,54) през 2010 г., оставайки стабилно на 0,40 (0,30–0,52) през 2015 г.²⁰

2.3. Какво ново?

Нови ключови препоръки
Диагноза
Като алтернатива на ESC 0 h/1 h алгоритъм, препоръчва се да се използва ESC 0 h/2 h алгоритъм с вземане на кръв за 0 h и 2 h, ако е наличен hs-cTn тест с валидиран 0 h / 2 h алгоритъмът.
За диагностични цели, не се препоръчва рутинно измерване на допълнителни биомаркери като CK, CK-MB, h-FABP или копептин, в допълнение към hs-cTn.
Рискова стратификация
Измерването на плазмени концентрации на BNP или NT-proBNP трябва да се има предвид, за да се получи прогностична информация.
Антитромботично лечение
Прасургел трябва да се има предвид за предпочитане пред тикагрелор при пациенти с NSTEMI-ACS, които преминават към PCI.
Не се препоръчва рутинно предварително лечение с инхибитор на P2Y ₁₂ рецептора при пациенти, при които коронарната анатомия не е известна и се планира ранно инвазивно лечение.
При пациенти с NSTEMI-ACS, които не могат да се подложат на ранна инвазивна стратегия, може да се обмисли предварително лечение с инхибитор на P2Y ₁₂ рецептора в зависимост от риска от кървене.
Деескалацията на лечението с P2Y ₁₂ инхибитор (напр. с преминаване от прасургел или тикагрелор към клопидогрел) може да се разглежда като алтернативна DAPT стратегия, особено за пациенти с ACS, които се считат за неподходящи за мощно инхибиране на тромбоцитите. Деескалацията може да се извърши без ръководство въз основа на клинична преценка или да се ръководи от тестване на функцията на тромбоцитите или CYP2C19 генотипизиране в зависимост от рисковия профил на пациента и наличността на съответните анализи.

Продължава

Продължение

При пациенти с ПМ (CHA2DS2-VASc резултат ≥ 1 при мъжете и ≥ 2 при жените), след кратък период от TAT (до 1 седмица след остро събитие), DAT се препоръчва като стратегия по подразбиране, използваща NOAC в препоръчителната доза за профилактика на инсулт и единичен перорален антитромбоцитен агент (за предпочитане клопидогрел).

Прекратяване на антитромбоцитното лечение при пациенти, лекувани с OAC, се препоръчва след 12 месеца.

DAT с OAC и тикагрелор или прасургел може да се разглежда като алтернатива на TAT с OAC, аспирин и клопидогрел при пациенти с умерен или висок риск от тромбоза на стента, независимо от вида на използвания стент.

Инвазивно лечение

Селективна инвазивна стратегия след подходящо изследване на исхемия или откриване на обструктивна CAD от CCTA се препоръчва при пациенти, считани за нискорискови.

Ранна инвазивна стратегия в рамките на 24 часа се препоръчва при пациенти с някое от следните критерии за висок риск:

- Диагностика на NSTEMI.
- Динамични или вероятно нови съседни промени в ST/T-сегмента, предполагащи продължаваща исхемия.
- Преходно издигане на ST-сегмента.
- GRACE рисков скор > 140 .

Селективна инвазивна стратегия след подходящо изследване на исхемия или откриване на обструктивна CAD от CCTA се препоръчва при пациенти, считани за ниско-рискови.

Отложена, за разлика от незабавна, ангиография трябва да се има предвид при хемодинамично стабилни пациенти без елевация на ST-сегмента, успешно реанимирани след извънболничен сърдечен арест.

Пълна реваскуларизация трябва да се обмисли при пациенти с NSTEMI-ACS без кардиогенен шок и с многоклонова CAD.

Пълна реваскуларизация по време на избрана PCI може да се обмисли при пациенти с NSTEMI-ACS с многосъдова CAD.

По време на избрана PCI може да се използва FFR-ръководена реваскуларизация на невинни NSTEMI-ACS лезии.

Основни промени в препоръките

2015	2020
Диагностика	
Препоръчва се протокол за бързо изключване след 0 часа и след 3 часа, ако са налични hs-cTn тестове.	Трябва да се вземе предвид протокол за бързо изключване и за бързо включване на проби с вземане на кръв за 0 h и 3 h, ако е наличен hs-cTn тест с утвърден 0 h/3 h алгоритъм.
MDCT коронарографията трябва да се разглежда като алтернатива на инвазивната ангиография за изключване на ACS, когато има ниска до средна вероятност за CAD и когато сърдечният тропонин и/или ECG са неубедителни.	CCTA се препоръчва като алтернатива на инвазивната ангиография за изключване на ACS, когато има ниска до средна вероятност за CAD и кога сърдечният тропонин и или ECG са нормални или неубедителни.
Мониторинг на ритъма до 24 часа или PCI (което от двете настъпи първо) трябва да се има предвид при пациенти с NSTEMI с нисък риск от сърдечни аритмии.	Мониторинг на ритъма до 24 часа или до PCI (което от двете настъпи първо) се препоръчва при пациенти с NSTEMI с нисък риск от сърдечни аритмии.
Мониторинг на ритъма за > 24 часа трябва да се има предвид при пациенти с NSTEMI с междинен до висок риск от сърдечни аритмии.	Мониторинг на ритъма за > 24 часа се препоръчва при пациенти с NSTEMI с повишен риск от сърдечни аритмии.
Оценка на риска	
Препоръчително е да се използват установени рискови скорове за изчисляване на прогнозата.	Модел за рискови скорове в GRACE трябва да се вземат предвид за изчисляване на прогнозата.

Продължава

Продължение	
Фармакологични лечения	
Бивалирудин (0.75 mg/kg i.v. болус, последван от 1.75 mg/kg/h до 4 часа след процедурата) се препоръчва като алтернатива на UFH плюс GP IIb/IIIa инхибитор по време на PCI.	Бивалирудин може да се разглежда като алтернатива на UFH.
Прилагането на инхибитор на P2Y12 в допълнение към аспирина след повече от 1 година може да се обмисли след внимателна оценка на исхемичния риск и риска от кървене на пациента.	Трябва да се има предвид добавянето на втори антитромботичен агент към аспирина за продължителна дългосрочна вторична профилактика при пациенти с висок риск от исхемични събития и без повишен риск от голяма или живото-застрашаваща хеморагия.
Клас I	Клас IIa
Клас IIb	
Нови раздели • MINOCA • SCAD • QIs при лечение на NSTEMI-ACS	
Нови/ревидирани концепции • Бързи алгоритми за включване и изключване • Стратификация на риска за ранен инвазивен подход • Определение за висок хеморагичен риск • Определения за много висок и висок исхемичен риск • Разликата в доказателствата и съответните RCTs, които трябва да бъдат извършени	
ACS = остри коронарни синдроми; AF = предсърдно мъждене; BNP = B тип натриуретичен пептид; CAD = коронарна артериална болест; CCTA = коронарна компютър-томографска ангиография; CHA2DS2-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥75 години (2 точки), диабет, инсулт (2 точки) – съдова болест, възраст 65–74, полова категория (жена); CK = креатин-киназа; CK-MB = креатин-киназа миокардна лента; DAPT = двойна антитромботична терапия; DAT = двойна антитромботична терапия ACS = остри коронарни синдроми; ECG = електрокардиограма/електрокардиография; ESC = Европейско кардиологично дружество; FFR = фракционен резерв на кръвотока; GP = гликопротеин; GRACE = Глобален регистър на остри коронарни инциденти; h-FABP = сърдечен тип свързващ мастна киселина протеин; hs-cTn = високо чувствителен сърдечен тропонин; MDCT = мултидетекторна компютърна томография; MINOCA = миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента; NSTEMI = миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента; NT-proBNP = N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; OAC = перорална/ен антикоагулация/антикоагулант; PCI = перкутанна коронарна интервенция; QI = качествен индикатор; RCT = рандомизирано контролирано изпитване; SCAD = спонтанна коронарна артериална дисекция; TAT = тройна анти-тромботична терапия; UFH = нефракциониран хепарин.	

2.4. Брой и разбивка на класовете препоръки (допълнителни данни)

Общият брой препоръки е 131. Разбивката на препоръките, според класовете препоръки на ESC и нивата на доказателства, са обобщени в допълнителна фигура 1.

3. Диагноза

3.1. Клинична картина (допълнителни данни)

3.2. Физикално изследване (допълнителни данни)

3.3. Диагностични средства

3.3.1. Електрокардиограма

12-канална ECG в покой е първостепенен диагностичен инструмент при оценката на пациенти със съмнение за ACS (Фигура 1). Препоръчително е да се извърши в рамките на 10 минути от пристигането на пациента в спешното отделение или, в идеалния случай, при първия контакт със спешната медицинска помощ в доболнични условия и незабавно тълкуване от квалифициран лекар.²¹ Докато ECG в условията на NSTEMI-ACS може да бъде нормална при повече от 30% от пациентите, характерните отклонения включват депресия на ST-сегмента, преходно повишаване на ST-сегмента и промени на T-вълната.^{6–8,10–13,22}

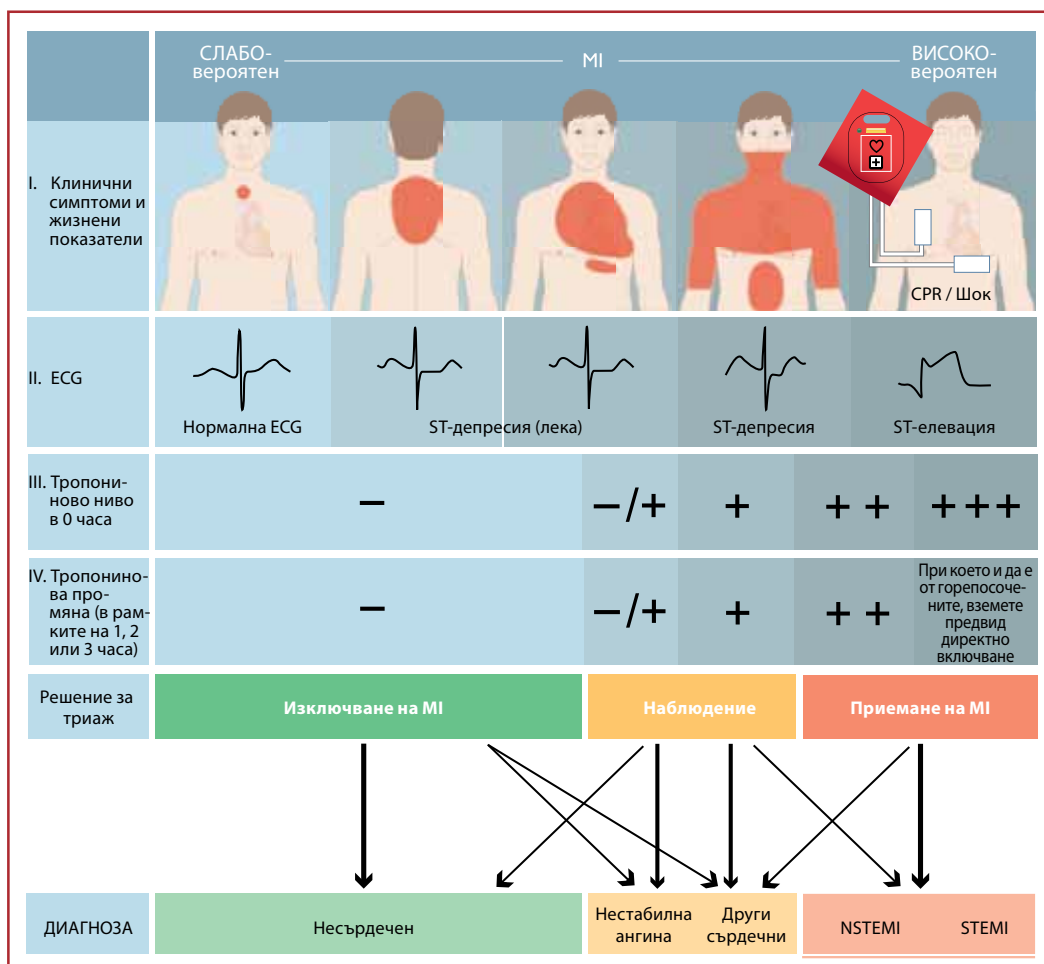
Ако стандартните отвеждания са неубедителни и пациентът има признаци или симптоми, предполагащи продължаваща миокардна исхемия, трябва да бъдат записани допълнителни отвеждания; запускане на лява циркумфлексна артерия може да бъде открито само с V7 – V9 или MI на дясната камера – само в V3R и V4R.³ При пациенти с подсказващи признаци и симптоми, установяването на персистиращо повишение на ST-сегмента показва STEMI, което налага незабавна реперфузия.² Сравнението с предишни записи е ценно, особено при пациенти с предшествващи ECG аномалии. Препоръчва се получаване на допълнителни 12-канални ECG в случай на постоянни или повтарящи се симптоми или диагностична несигурност. При пациенти с ляв бедрен блок (LBBB), специфични ECG критерии (критерии на Sgarbossa) могат да помогнат за откриване на кандидати за незабавна коронарна ангиография.^{23,24} Пациентите с високо клинично подозрение за продължаваща миокардна исхемия и LBBB трябва да бъдат лекувани по начин, подобен на пациентите със STEMI, независимо дали LBBB е известен преди това.² За разлика от това, хемодинамично стабилните пациенти с болка в гърдите и LBBB имат само малко по-висок риск от MI в сравнение с пациенти без LBBB. Следователно, резултатът от измерването на hs-cTn T/I при представяне трябва да бъде интегриран в решението за незабавна коронарна ангиография.²⁴

При пациенти с десен бедрен блок (RBBB) ST-елевацията е показателна за STEMI, докато депресията на ST-сегмента в отвеждания I, aVL и V5–6 е показателна за NSTEMI-ACS.²⁵ При пациенти с камерен ритъм ECG често не помага за диагностициране на NSTEMI-ACS. Разработват се нови ЕКГ алгоритми, използващи цифрови ЕКГ данни. Разработват се нови ECG алгоритми, използващи цифрови ECG данни.^{26–28} Като цяло е препоръчително да се извърши интерпретация на ECG, като се използват отдалечени технологии на доболничния етап.

Важно е да се подчертае, че повече от 50% от пациентите с остра гръдна болка и LBBB в спешното отделение или отдел за гръдна болка в крайна сметка ще имат диагноза, различна от MI.²⁴ По подобен начин, повече от 50% от пациентите, които се представят с остра болка в гърдите и RBBB в спешното отделение, в крайна сметка ще имат диагноза, различна от MI, и следователно трябва също да очакват резултата от измерването на hs-cTn T/I при представянето.²⁵

3.3.2. Биомаркери: високо чувствителен сърдечен протеин

Биомаркерите допълват клиничната оценка и 12-каналната ЕКГ в диагностиката, стратификацията на риска и лечението на пациенти със съмнения за NSTEMI-ACS. Измерването на биомаркер на увреждане на кардиомиоцитите, за предпочитане hs-cTn, е задължително при всички пациенти със съмнение за



Фигура 1: Диагностичен алгоритъм и триаж при остър коронарен синдром.

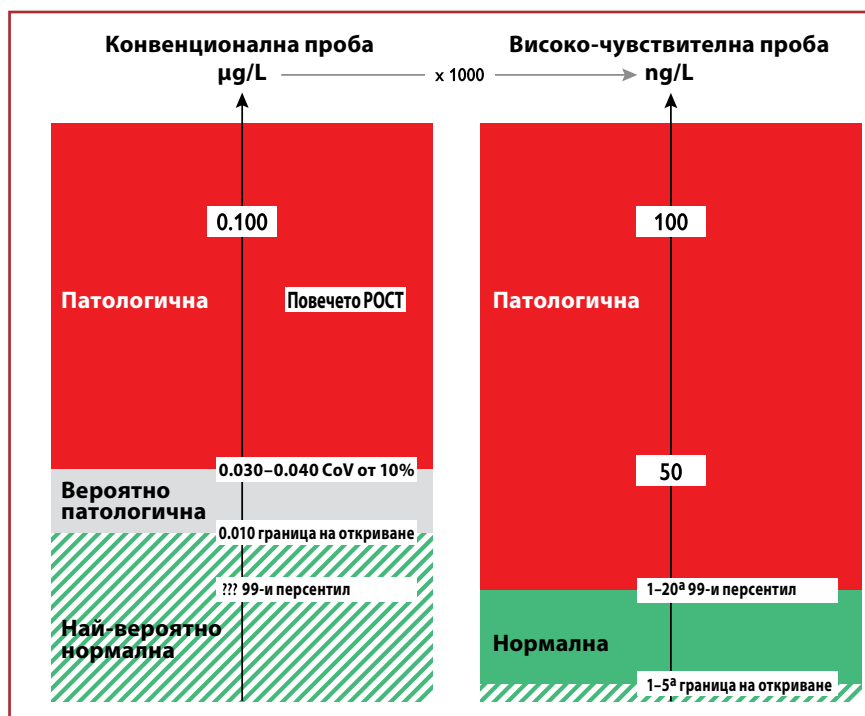
Първоначалната оценка се основава на интегрирането на характеристики с ниска вероятност и / или висока вероятност, произтичащи от клиничната обстановка (т.е. симптоми, жизнени показатели), 12-отвеждащата ЕКГ и концентрацията на сърдечния тропонин, определени при представяне в спешното отделение и серийно след това. „Други сърдечни“ включва, наред с други, миокардит, синдром на Takotsubo или застойна сърдечна недостатъчност. „Несърдечни“ се отнася за гръдни заболявания като пневмония или пневмоторакс. Сърдечният тропонин и неговата промяна по време на серийно вземане на проби трябва да се тълкуват като количествен маркер: колкото по-високо е нивото от 0 часа или абсолютната промяна по време на серийните проби, толкова по-голяма е вероятността за наличие на MI. При пациенти със сърдечен арест или хемодинамична нестабилност с предполагаем сърдечно-съдов произход, ехокардиографията трябва да се извършва/интерпретира от обучени лекари, веднага след 12-канална ECG. Ако първоначалната оценка предполага аортна дисекция или белодробна емболия, се препоръчват D-димери и CTA ангиография в съответствие със специални алгоритми.^{1,29–33}

CPR = кардиопулмонална ресусцитация; ECG = електрокардиограма/електрокардиографски; MI = миокарден инфаркт; NSTEMI = миокарден инфаркт без ST-елевация; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

Чувайте аудио-насоките на тази фигура онлайн.

NSTEACS.^{1,3,10–13} Сърдечните тропонини са по-чувствителни и специфични маркери за увреждане на кардиомиоцитите, отколкото креатин киназата (СК), неговият изоензим в миокардната лента (СК-MB) и миоглобин.^{1,3,4,10–13,29,30} Ако клиничната картина е съвместима с миокардната исхемия, тогава динамичното повишаване на сърдечния тропонин над 99-ия персентил при здрави индивиди показва MI. При пациенти с MI нивата на сърдечния тропонин се покачват бързо (т.е. обикновено в рамките на 1 час от появата на симптомите, ако се използват тестове с висока чувствителност) след появата на симптомите и остават повишени за различен период от време (обикновено няколко дни).^{1,3,4,10–13,29,30} Напредъкът в технологията доведе до

усъвършенстване на тестовете за сърдечен тропонин и подобри способността за откриване и количествено определяне на увреждането на кардиомиоцитите.^{1,3,4,68,10–13,29,30,34–36} Данните от големи многоцентрови проучвания последователно показва, че hs-cTn анализите повишават диагностичната точност на MI по време на представянето в сравнение с конвенционалните анализи (Фигура 2), особено при пациенти, представящи се рано след появата на болка в гърдите, и позволяват по-бързо “включване” и “изключване” на MI (вж. раздел 3.3.3 и таблица 3).^{1,3,4,68,10–13,29,30,35,36} Като цяло, анализите hs-cTn T и hs-cTn I изглежда осигуряват сравнима диагностична точност при ранната диагностика на MI.^{37–40}



Фигура 2: Значението на високочувствителния сърдечен тропонин.

hs-cTn анализи (вдясно) се отчитат в ng/L и осигуряват идентична информация като конвенционалните анализи (вляво, отчетени в µg/L), ако концентрацията е значително повишена, напр. над 100 ng/L. Напротив, само hs-cTn позволява прецизно разграничаване между „нормално“ и леко повишено. Следователно, hs-cTn открива релевантна част от пациентите с неоткриваеми преди това с конвенционалния анализ концентрации на сърдечен тропонин, които имат концентрации на hs-cTn над 99-ия персентил, вероятно във връзка с AMI.

??? = неизвестен, поради невъзможността на анализа за измерване в нормални граници;^{68,10–13,29–31} AMI = остър миокарден инфаркт; CoV = коефициент на вариация; hs-cTn = високочувствителен сърдечен тропонин; РОСТ = тест в мястото на грижи.

^a Границата на откриване варира сред различните hs-cTn анализи между 1 ng/L и 5 ng/L.

По същия начин 99-ият процент се различава сред различните hs-cTn анализи, главно между 10 ng/L и 20 ng/L.

Чуйте аудио-насоките на тази фигура онлайн.

3.3.2.1. Централна лаборатория срещу точка на грижа

По-голямата част от тестовете за сърдечен тропонин, които се провеждат на автоматизирани платформи в централната лаборатория, са чувствителни (т.е. позволяват откриване на сърдечен тропонин при ~20-50% от здравите индивиди) или високочувствителни (откриване при ~50-95% от здрави индивиди) анализи. Тестовете с висока чувствителност се препоръчват в сравнение с по-малко чувствителните, тъй като те осигуряват по-висока диагностична точност при идентични ниски разходи.^{1,3,4,6–8,1013,29,30,33,35,36}

По-голямата част от използваните в момента тестове за точка на грижа (РОСТs) не могат да се считат за чувствителни или високочувствителни анализи.⁴¹ Следователно очевидното предимство на РОСТs, а именно по-краткото време на обръщане, се уравнива от по-ниска чувствителност, по-ниска диагностична точност, и по-ниска отрицателна прогнозна стойност (NPV). Като цяло, автоматизираните анализи са по-задълбочено оценени от РОСТ и изглеждат за предпочитане към този времеви момент.^{1,3,4,6–8,10–13,29,30,33,35,36}

Тъй като тези техники продължават да се подобряват, а характеристиките на ефективността зависят както от анализ, така и от болница, важно е да се преоцени това предпочитание, след като широко валидираните високочувстви-

телни РОСТs станат клинично достъпни.⁴² Наскоро беше показано, че първите РОСТs на hs-cTn I осигуряват сравними експлоатационни характеристики с тези на централните лабораторни hs-cTn I/T анализи.^{43,44}

Много сърдечни патологии, различни от MI, също водят до увреждане на кардиомиоцитите и следователно до повишаване на сърдечния тропонин (Таблица 4). Тахикардии, сърдечна недостатъчност, хипертонични спешни състояния, критично заболяване, миокардит, синдром на Takotsubo и клапна сърдечна болест са най-честите. Най-често при пациенти в напреднала възраст с бъбречна дисфункция повишенията в сърдечния тропонин не трябва да се дължат предимно на нарушен клирънс и да се считат за безвредни, тъй като сърдечните състояния като хронични коронарни синдроми (CCS) или хипертонично сърдечно заболяване изглеждат най-важният фактор за покачване на сърдечния тропонин надморска височина в тези условия.^{35,45} Други животозастрашаващи състояния, проявяващи се с гръдна болка, като аортна дисекция и белодробна емболия, също могат да доведат до повишени концентрации на сърдечен тропонин и трябва да се разглеждат като диференциални диагнози (Таблица 4).

Таблица 3: Клинични приложения на високо-чувствителните проби за сърдечен тропонин**В сравнение със стандартните тестове за сърдечен тропонин, hs-cTn анализи:**

- Имат по-висока NPV за AMI.
- Намаляват "слепия за тропонин" интервал, което води до по-ранно откриване на AMI.
- Води до 4% абсолютно и 20% относително нарастване на откриването на тип 1 MI и съответно намаляване на диагнозата нестабилна ангина.
- Свързани са с двукратно нарастване на откриването на тип 2 MI.

Нивата на hs-cTn трябва да бъдат интерпретирани като количествени маркери за кардиомиоцитно увреждане (т.е. Колкото по-високо е нивото, толкова по-голяма е вероятността за MI):

- Покачванията над 5-кратно над горното референтно ниво имат високо (>90%) PPV за остър тип 1 MI.
- Покачванията до 3-кратно над горното референтно ниво имат само ограничена (50–60%) PPV за AMI и може да са свързани с широк спектър от състояния.
- Често се откриват циркулиращи нива на сърдечен тропонин при здрави индивиди.

Нарастващите и/или спадащите нива на сърдечния тропонин диференцират остро (както при MI) от хроничното увреждане на кардиомиоцитите (колкото по-изразена е промяната, толкова по-голяма е вероятността за OMI).

AMI = остър миокарден инфаркт; hs-cTn = високо-чувствителен сърдечен тропонин; MI = миокарден инфаркт; NPV = негативна предсказваща стойност; PPV = позитивна предсказваща стойност.

Таблица 4: Състояния различни от остър миокарден инфаркт тип 1, свързани с кардиомиоцитно увреждане (= повишение на сърдечен тропонин)

Тахикардии
Сърдечна недостатъчност
Хипертонична спешност
Критично състояние (напр. шок/сепсис/изгаряния)
Миокардит ^a
Takotsubo синдром
Клапна сърдечна болест (напр. аортна стеноза)
Аортна дисекция
Белодробен емболизъм, белодробна хипертония
Бъбречна дисфункция и асоциирана сърдечна болест
Остър неврологичен инцидент (напр. инсулт или субарахноидална хеморагия)
Сърдечно увреждане или сърдечни процедури (CABG, PCI, аблация, пейсиране, кардиоверсия, или ендомиокардна биопсия)
Хипо- и хипертиреоидизъм
Инфилтративни болести (напр. амилоидоза, хемохроматоза, саркоидоза, склеродермия)
Миокардна лекарствена токсичност или отравяне (напр. доксорубин, 5-флуороурацил, херцептин, смийски отрови)
Екстремни усилия за издръжливост
Рабдомиолиза
Болд = най-честите състояния.
CABG = коронарен артериален байпас графт(инг); PCI = перкутанна коронарна интервенция.
^a Включва миокардно разширяване на ендокардит или перикардит.

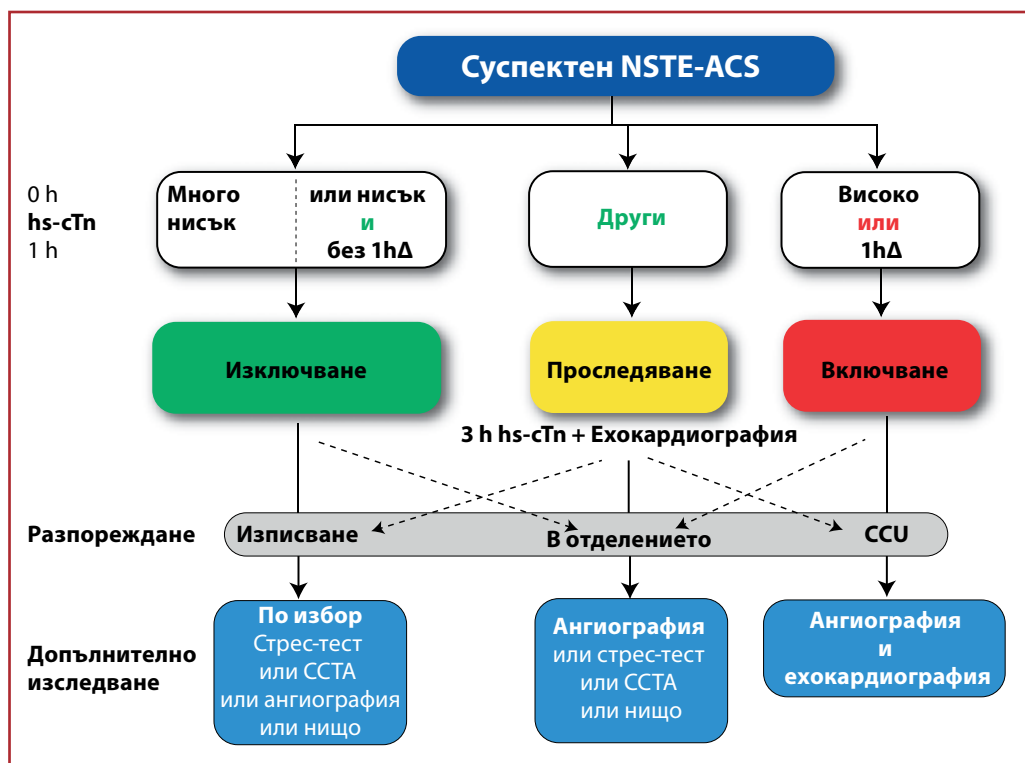
3.3.2.2. Други биомаркери

Сред множеството допълнителни биомаркери, оценени за диагностициране на NSTEMI-ACS, само CK-MB, миозин-свързващ протеин C,⁴⁶ и копептин^{47–58} може да имат клинично значение в специфични клинични условия, когато се използват в комбинация със сърдечен тропонин T/I. В сравнение със сърдечния тропонин, CK-MB показва по-бърз спад след MI и може да осигури добавена стойност за времето на миокардно увреждане и откриване на ранно реинфарциране.¹ Важно е обаче да се подчертае, че малко се знае как най-добре да се диагностицира ранното реинфарциране. Препоръчва се подробна клинична оценка, включваща характеристики на болката в гърдите (същите характеристики като индекса на събитията), 12-канална ECG за откриване на нови промени

в ST-сегмента или инверсия на T-вълната, както и серийно измерване на сърдечен тропонин T/I и CK/CK-MB. Миозин-свързващият протеин C е по-обилен от сърдечния тропонин и следователно може да осигури стойност като алтернатива или в комбинация със сърдечния тропонин.⁴⁶ Оценката на копептин, C-терминалната част на вазопресиновия прохормон, може да определи количествено нивото на ендогенния стрес при множество медицински състояния, включително MI.Тъй като нивото на ендогенния стрес изглежда високо при началото на MI при повечето пациенти, добавената стойност на копептин към конвенционалните (по-малко чувствителни) сърдечни тропонинови анализи е съществена.^{49,50,53} Следователно, рутинната употреба на копептин като допълнителен биомаркер за ранното изключване на MI се препоръчва във все по-необичайните условия, където не са налични hs-cTn анализи.^{47,48,51,52,54–58} Други широко достъпни лабораторни променливи, като изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR), глюкоза и B-тип натриуретичен пептид (BNP) дават допълнителна прогностична информация и следователно могат да помогнат за стратификация на риска.⁵⁹ Определянето на D-димера се препоръчва при амбулаторни пациенти/пациенти в спешно отделение с ниска или средна клинична вероятност или такива, за които е малко вероятно да имат белодробна емболия, за да се намали нуждата от ненужно изобразяване и облъчване. D-димерите са ключови диагностични елементи при всяко подозрение за белодробна емболия.^{32,60}

3.3.3. Бързи алгоритми за „включване“ и „изключване“

Поради по-високата чувствителност и диагностична точност за откриване на MI при представяне, интервалът от време до втората оценка на сърдечния тропонин може да бъде съкратен с използването на hs-cTn анализи. Това изглежда намалява значително забавянето на диагнозата, което води до по-кратък престой в спешното отделение и по-ниски разходи.^{11,56,61–66} Препоръчва се използване на алгоритъма 0 h/1 h (най-добрият вариант, вземане на кръв на 0 h и 1 h) или алгоритъма 0 h/2 h (вторият най-добър вариант, вземане на кръв на 0 h и 2 h) (Фигура 3). Те са получени и добре валидирани в големи многоцентрови диагностични проучвания, като се използва централно определяне на окончателната диагноза за всички налични hs-cTn анализи.^{33,35,36,39,67–69} Избрани са оптимални прагове за изключване, за да се позволи минимална



Фигура 3: 0 h/1 h алгоритъм за изключване и включване при използване на високочувствителни сърдечни тропонинови анализи при хемодинамично стабилни пациенти, представящи се в спешно отделение със съмнение за остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента.

0 h и 1 h се отнасят за времето от първия кръвен тест. NSTEMI може да бъде изключен при представянето, ако концентрацията на hs-cTn е много ниска. NSTEMI може също да бъде изключен от комбинацията от ниски базални нива и липсата на съответно увеличение в рамките на 1 h (без 1hΔ). Пациентите имат голяма вероятност от NSTEMI, ако концентрацията на hs-cTn при представяне е поне умерено повишена или концентрациите на hs-cTn показват явно покачване през първия час (1hΔ).^{1,6–8,10–13,29–31,33} Граничните стойности са специфични за анализ (вж. Таблица 3) и са получени, за да отговарят на предварително дефинирани критерии за чувствителност и специфичност за NSTEMI.

CCU = звено за коронарни грижи; ССТА = коронарна компютър-томографска ангиография; CPO = начало на гръдната болка; hs-cTn = високо чувствителен сърдечен тропонин; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента; NSTEMI = миокарден инфаркт без ST-елевация.

^a Приложим само при CPO >3 h.

Чувайте аудио-насоките на тази фигура онлайн.



чувствителност и NPV от 99%. Избрани са оптимални прагове за включване, за да се даде възможност за минимална положителна прогнозна стойност (PPV) от 70%. Алгоритмите са разработени в големи кохорти с деривация и след това валидирани в големи независими кохорти за валидиране. Като алтернатива трябва да се има предвид¹ предишният алгоритъм на Европейското кардиологично общество (ESC) 0 h/3 h⁷⁰. Въпреки това, три скоростни големи диагностични проучвания предполагат, че ESC 0 h/3 h алгоритъм изглежда балансира по-малко ефикасността и безопасността в сравнение с по-бързите протоколи, използващи по-ниски изключващи концентрации, включително ESC алгоритъма 0 h/1 h.^{71–73} Нещо повече, много високата безопасност и висока ефективност при прилагането на ESC алгоритъма 0 h/1 h наскоро беше потвърдена в три проучвания за включване в реалния живот, включително едно рандомизирано контролирано проучване (RCT).^{66,73,74}

Алгоритмите 0 h/1 h и 0 h/2 h разчитат на две концепции: първо, hs-cTn е непрекъсната променлива и вероят-

ността за MI нараства с увеличаване на стойностите на hs-cTn,^{35,36,39,68,69,75,76} второ, ранните абсолютни промени на нивата в рамките на 1 h или 2 h могат да се използват като заместители за абсолютни промени в продължение на 3 h или 6 h и да осигурят допълнителна диагностична стойност за оценката на сърдечния тропонин при презентация.^{33,35,36,39,68,69,75,76} Граничните концентрации в рамките на алгоритмите 0 h/1 h и 0 h/2 h са специфични за анализа (Таблица 5).^{33,35,36,39,68,69,75,76} NPV за MI при пациенти, на които е определено “изключване”, са надвишили 99% в няколко големи кохорти за валидиране.^{35,36,39,68,69,77} Използван заедно с клинични и ECG констатации, алгоритъмът 0 h/1 h и 0 h/2 h ще позволи идентифицирането на подходящите кандидати за ранно изписване и амбулаторно лечение. Дори след изключването на MI, може да се посочи избираема неинвазивна или инвазивна образна диагностика, според клиничната оценка. Инвазивната коронарна ангиография (ICA) все още ще бъде най-добрият вариант при пациенти с много висока клинична вероятност за нестабилна стенокардия, дори след

Таблица 5: Специфични за изследването граници на нивата в ng/l в алгоритмите 0h/1h и 0h/2h

0 h/1 h алгоритъм	Много нисък	Нисък	Няма 1hΔ	Висок	1 hΔ
hs-cTn T (Elecsys; Roche)	<5	<12	<3	≥52	≥5
hs-cTn I (Architect; Abbott)	<4	<5	<2	≥64	≥6
hs-cTn I (Centaur; Siemens)	<3	<6	<3	≥120	≥12
hs-cTn I (Access; Beckman Coulter)	<4	<5	<4	≥50	≥15
hs-cTn I (Clarity; Singulex)	<1	<2	<1	≥30	≥6
hs-cTn I (Vitros; Clinical Diagnostics)	<1	<2	<1	≥40	≥4
hs-cTn I (Pathfast; LSI Medience)	<3	<4	<3	≥90	≥20
hs-cTn I (TriageTrue; Quidel)	<4	<5	<3	≥60	≥8
0 h/2 h алгоритъм	Много нисък	Нисък	Няма 2hΔ	Висок	2 hΔ
hs-cTn T (Elecsys; Roche)	<5	<14	<4	≥52	≥10
hs-cTn I (Architect; Abbott)	<4	<6	<2	≥64	≥15
hs-cTn I (Centaur; Siemens)	<3	<8	<7	≥120	≥20
hs-cTn I (Access; Beckman Coulter)	<4	<5	<5	≥50	≥20
hs-cTn I (Clarity; Singulex)	<1	TBD	TBD	≥30	TBD
hs-cTn I (Vitros; Clinical Diagnostics)	<1	TBD	TBD	≥40	TBD
hs-cTn I (Pathfast; LSI Medience)	<3	TBD	TBD	≥90	TBD
hs-cTn I (TriageTrue; Quidel)	<4	TBD	TBD	≥60	TBD

Тези граници се прилагат независимо от възрастта и бъбречната функция. Оценени са оптимизирани гранични стойности за пациенти над 75-годишна възраст и пациенти с бъбречна дисфункция, но не е доказано последователно, че осигуряват по-добър баланс между безопасност и ефикасност в сравнение с тези универсални гранични стойности.^{35,36,69} Алгоритмите за допълнителни анализи са в процес на разработка.

hs-cTn = високочувствителен сърдечен тропонин; TBD = предстои да бъде определен.^{35–37,39,40,68,69,75–84}

като NSTEMI е изключен. За разлика от тях, стрес тестовите с образна или коронарна компютър-томографска ангиография (CCTA) ще бъдат най-добрият вариант при пациенти с ниска до умерена клинична вероятност за нестабилна стенокардия. Не са необходими тестове при пациенти с ясна алтернативна диагноза.

PPV за MI при пациенти, отговарящи на критериите за „включване“, е около 70–75%.^{35,36,39,69} Повечето от пациентите за „включване“ при диагнози, различни от MI, са имали състояния, които обикновено все още се нуждаят от ICA или сърдечно-магнитен резонанс (CMR) за точна диагноза, включително синдром на Takotsubo и миокардит.^{35,36,39,68,69,75,76} По тази причина, преобладаващото мнозинство от пациентите, разпределени в групата за „включване“, са кандидати за ранна ICA и прием в отделение за коронарни грижи (CCU).

Тези алгоритми винаги трябва да бъдат интегрирани с подробна клинична оценка и 12-канална ECG, а повторното вземане на кръв е задължително в случай на продължаваща или повтаряща се гръдна болка. Същата концепция се отнася за алгоритъма 0 h/2 h. Граничните нива са специфични за анализа и са показани в Таблица 5. Граничните нива за други hs-cTn анализи са в процес на развитие.

3.3.4. Наблюдение

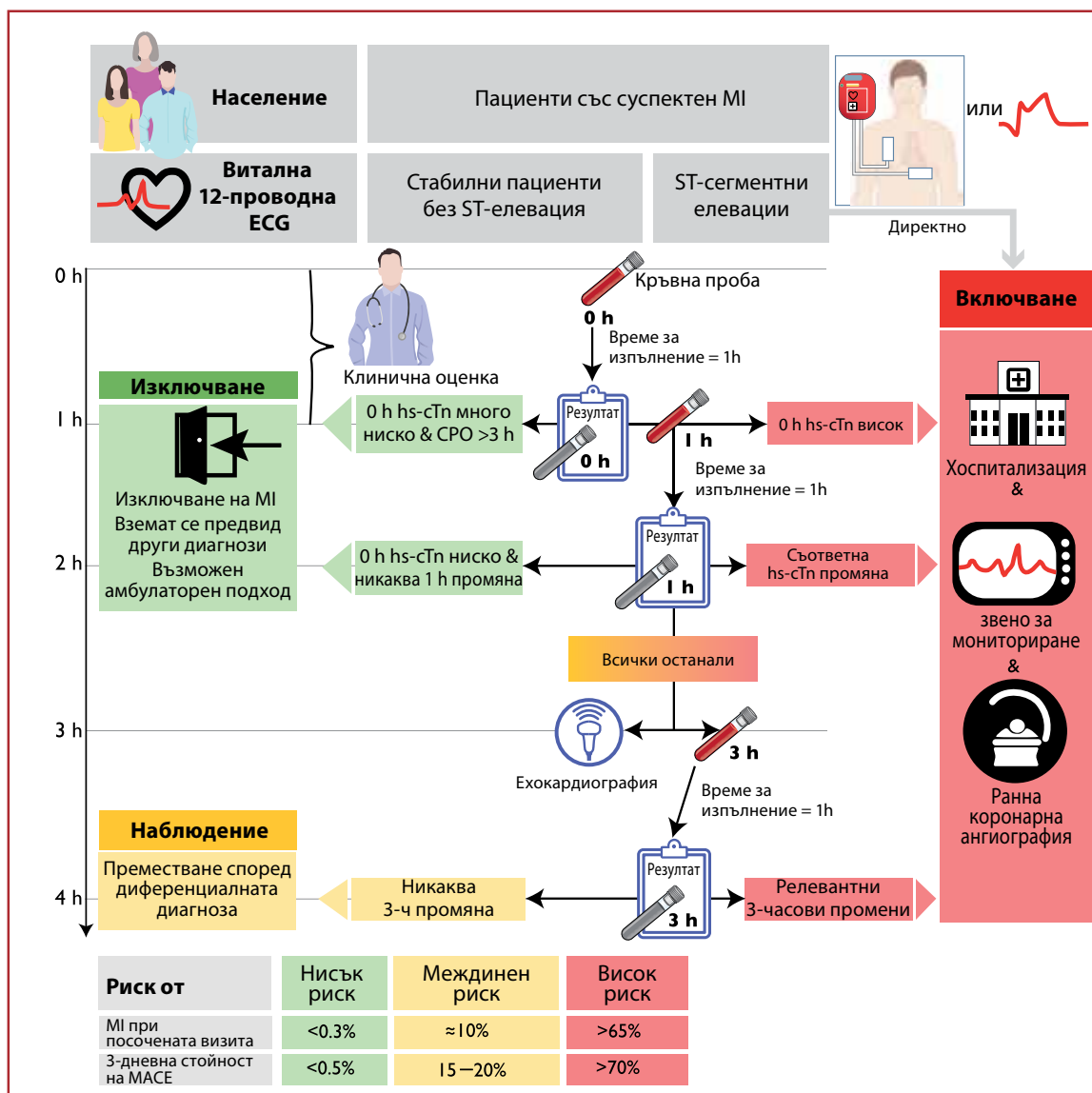
Пациентите, които не отговарят на изискванията за „изключване“ или „включване“, се причисляват към тези за наблюдение. Те представляват хетерогенна група, която обикновено изисква трето измерване на сърдечния тропонин на 3 h и ехокардиография като следващи стъпки.⁸⁵ ICA трябва да се има предвид при пациенти, при които има висока степен на клинично подозрение за NSTEMI-ACS (напр. съответно увеличение на сърдечния тропонин при представянето до 3-ия час), докато при пациенти с ниска до средна вероятност за това състояние според клиничните преценка, неинвазивно изобразяване с помощта на CCTA или стрес тестване [стрес

ехокардиография, позитрон-емисионна томография, еднофотонна-емисионна томография (SPECT) или CMR за откриване на характеристики на ACS (оток, късно гадолинево усилване, перфузионен дефект и т.н.)] трябва да бъдат взети предвид след изписване от спешното в неспешното отделение. Не са показани по-нататъшни диагностични тестове, когато са идентифицирани алтернативни състояния, като бърз камерен отговор на предсърдно мъждене (AF) или спешна хипертония.

3.3.4.1. Възражения срещу използване на бързи алгоритми.

Когато използвате който и да е алгоритъм, се прилагат три основни предупреждения

1. Алгоритмите трябва да се използват само заедно с цялата налична клинична информация, включително подробна оценка на характеристиките на болката в гърдите и ECG.
2. Алгоритмите ESC 0 h/1h и 0 h/2 h се прилагат за всички пациенти, независимо от появата на гръдна болка. Безопасността (както е количествено определена от NPV) и чувствителността са много високи (> 99%), включително в подгрупата на пациентите, които се представят много рано (напр. <2 часа).⁶⁹ Въпреки това, поради зависимостта на освобождаването на тропонин от времето и единствения умерен брой пациенти, проявяващи се <1 h след поява на болка в гърдите в предишни проучвания, получаване на допълнителна сърдечна концентрация на тропонин след 3 h при пациенти, представящи се <1 h и разпределени към „изключване“ трябва да се вземат предвид.
3. Тъй като късното повишаване на сърдечния тропонин е описано при 1% от пациентите, трябва да се провежда серийно тестване на сърдечен тропонин, ако клиничното съмнение остава високо или когато пациентът развие повтаряща се болка в гърдите.^{35,36,39,68,69,75,76,86}



Фигура 4: Времето вземане на кръв и клинични решения при използване на алгоритъма на Европейското дружество по кардиология 0 h/1 h.

0 h и 1 h се отнасят до времеви точки, в които се взема кръв. Времето за обръщане е периодът от вземането на кръв до докладването на резултатите на клинициста. Обикновено е около 1 час с използване на автоматизирана платформа в централната лаборатория. Включва транспортиране на кръвната тръба до лабораторията, сканиране на сондата, центрофугиране, поставяне на плазма на автоматизираната платформа, самия анализ и докладване на резултата от теста в болничната информационна технология/електронен запис на пациента. Времето на обръщане е идентично, независимо дали се използва hs-cTn анализ спрямо конвенционален тест, стига и двата да се изпълняват на автоматизирана платформа. Добавянето на местното време на обръщане към времето на вземане на кръв определя най-ранната точка за вземане на клинично решение въз основа на концентрациите на hs-cTn. напр. за часовата точка от 0 часа, времето за вземане на решение е 1 час, ако времето за местно обръщане е 1 час. За кръвта, взета на 1 h, резултатите се отчитат обратно на 2 h (1 h + 1 h), ако местното време за обръщане е 1 h. Съответните 1 h промени зависят от анализа и са изброени в Таблица 3. CPO = начало на гръдната болка; CPR = кардиопулмонална ресусцитация; ECG = електрокардиограма/електрокардиография; hs-cTn = високо-чувствителен сърдечен протеин; MACE = големи неблагоприятни сърдечно-съдови събития; MI = миокарден инфаркт. Чуйте аудио-насоките на тази фигура онлайн.

3.3.4.2. Разграничители на концентрацията на сърдечен тропонин.

При пациенти с подозрение за NSTEMI-ACS, извън наличието или отсъствието на MI, четири клинични променливи влияят върху концентрациите на hs-cTn.^{35,36,39,69,79,87–93}

1. Възраст (до голяма степен като заместител на съществуващо сърдечно заболяване).
2. Бъбречна дисфункция (до голяма степен като заместител на предшестващо сърдечно заболяване).
3. Време от началото на гръдната болка.

4. Пол.

Ефектът от възрастта (разлики в концентрацията между здрави много млади срещу здрави много стари индивиди до 300%), бъбречна дисфункция (разлики в концентрацията между иначе здрави пациенти с много висок спрямо много нисък eGFR до 300%) и появата на болка в гръдния кош (> 300%) е значителен и умерен за пола ($\approx 40\%$).^{11,35,36,39,69,79,88–93} Докато не са налични средства за информационни технологии, които позволяват включването на ефекта от четирите променливи, използването на еднакви гранични концентрации трябва да остане стандарт за грижа при ранната диагностика на MI.^{35,36,39,68,69,75,76}

3.3.4.3. Практически указания за прилагане на алгоритъма на Европейско кардиологично дружество 0 h/1 h

За да се увеличи максимално безопасността и осъществимостта на процеса, сестринският екип като цяло трябва да вземе кръвни проби за hs-cTn на 0 h и 1 h, независимо от други клинични подробности и очаквани резултати.

Това въвежда ненужни измервания на сърдечен тропонин при може би 10–15% от пациентите с много ниски концентрации от 0 h и начална болка в гръдите >3 h, но значително улеснява процеса и по този начин повишава допълнително безопасността на пациентите. Документирането на времето за вземане на кръв от 0 h позволява точно определяне на времевия прозорец (± 10 мин) на вземането на кръв от 1 h. Ако вземането на кръв от 1 h (± 10 мин) не е осъществимо, тогава кръвта трябва да се вземе на 2 h и да се приложи алгоритъмът на ESC 0 h/2 h.

3.3.4.4. Избягване на недоразумения: време за вземане на решение = време за вземане на кръв + време за изпълнение
Използването на алгоритъма на ESC 0 h/1 h е независимо от локалното време на изпълнение. 0 h и 1 h се отнасят до времевата точка, в която е взета кръвта (Фигура 4).

Поради това, клиничната и икономическа полза от ESC алгоритъма 0 h/1 h спрямо ESC алгоритъма 0 h/3 h или други алгоритми с второто вземане на кръв по-късно от 1 h е следователно независима от местното време на изпълнение.⁶¹

3.3.5. Неинвазивно изобразяване

3.3.5.1. Функционална оценка

Трансторакалната ехокардиография трябва да бъде рутинно достъпна в спешните кабинети и отделенията за гръдна болка и да се извършва/интерпретира от обучени лекари при всички пациенти по време на хоспитализация за NSTEMI-ACS. Тази визуализация е полезна за идентифициране на аномалии, предполагащи миокардна исхемия или некроза (т.е. сегментна хипокинезия или акинезия). При липса на значителни аномалии на движението на стената, нарушена миокардна перфузия, открита чрез контрастна ехокардиография или намалена регионална функция, използваща стрейн и изобразяване на скоростта на стрейна, може да подобри диагностичната и прогностичната стойност на конвенционалната ехокардиография.^{94–96} Освен това ехокардиографията може да помогне за откриване на алтернативни патологии, свързани с гръдна болка, като остра аортна дисекция, перикарден излив, стеноза на аортната клапа, хипертрофична кардиомиопатия, пролапс на митралната клапа или дилатация на дясната камера, предполагаща остра белодробна емболия. По същия начин, ехокардиографията е диагностичен инструмент за избор при пациенти с хемодинамична неста-

билност със съмнение за сърдечен произход.^{96,97} Оценката на систолната функция на лявата камера (LV), направена най-късно до изписването от болницата, е важна за оценка на прогнозата и ехокардиографията (както и други образни методи) може да предостави тази информация.

При пациенти без исхемични промени в 12-канална ECG и с нормални hs-cTn, които нямат болка в гръдите в продължение на няколко часа, изобразяването на стрес може да се извърши по време на хоспитализация или малко след изписването. Образът по време на стрес е предпочитан пред ECG при упражнения поради по-голямата му диагностична точност.⁹⁸ Различни проучвания показват, че при нормални физически упражнения или при добутаминов или дипиридамолов стрес ехокардиограмите имат висок NPV за исхемия и са свързани с отлични резултати при пациентите.^{99,100} Нещо повече, стресовата ехокардиография е демонстрирала по-добра прогностична стойност в сравнение с работната ECG.¹⁰¹ Ако акустичният прозорец не е достатъчен за оценка на аномалиите на регионалното движение на стената, препоръчва се използване на ехокардиографски контраст за подобряване на точността на такава оценка и улесняване на откриването на исхемия.^{98,101–103}

CMR може да оцени както аномалии на перфузия, така и на движение на стената, а пациентите, които имат остра болка в гръдите с нормален стрес CMR, имат отлична краткосрочна и средносрочна прогноза.¹⁰⁴ В допълнение, CMR позволява откриване на цикатриксен тъкан (с помощта на късно гадолиниев усилване) и може да я разграничи от скорошен инфаркт (използвайки T2-претеглени изображения за очертаване на миокарден оток).⁹⁸ Освен това, CMR може да улесни диференциалната диагноза между инфаркт, миокардит или синдром на Takotsubo, наред с други диагнози.⁹⁸ В скорошно рандомизирано проучване при пациенти с неясна диагноза NSTEMI, предварителното визуализиране с CMR намалява нуждата от ICA и осигурява алтернативна диагноза при съответна част от пациентите.¹⁰⁵

По същия начин се оказва, че SPECT е полезен за стратификацията на пациентите с остра гръдна болка, предполагаща ACS. Сцинтиграфията на миокарда в покой, чрез откриване на фиксирани перфузионни дефекти, предполагащи миокардна некроза, може да бъде полезна за първоначален триаж на пациенти с болка в гръдите без промени в ECG или повишени сърдечни тропонини.⁹⁸ Комбинираното изобразяване на стрес-почивка и/или изображения само със стрес може допълнително да подобри оценката на исхемията, докато нормалното проучването е свързано с отличен резултат.^{106,107} Модалностите за изобразяване на стрес и почивка обикновено не са широко достъпни при 24-часово обслужване, а някои (напр. SPECT) са свързани със значително облъчване.

3.3.5.2. Анатомична оценка

CCTA позволява визуализация на коронарните артерии и нормалното сканиране изключва CAD. CCTA има висока NPV за изключване на ACS (чрез изключване на CAD) и отличен резултат при пациенти, които се представят в спешното отделение с ниска до средна вероятност за ACS и нормална CCTA.¹⁰⁸ Седем RCT са тествали CCTA спрямо обичайните грижи при триажа на пациенти с нисък до среден риск с остра болка в гръдите в спешни отделения без признаци на исхемия на ECG и нормални сърдечни тропонини.¹⁰⁹ Повечето проучвания обаче използват само конвенционални, по-малко чувствителни проби.^{110–113} При проследяване 16 месеца

Таблица 6: Диференциална диагностика на острите коронарни синдроми в условията на остра гръдна болка

Сърдечни	Белодробни	Съдови	Гастро-интестинални	Ортопедични	Други
Миоперикардит	Белодробен емболизъм	Аортна дисекция	Езофагит, рефлукс или спазъм	Мускулно-скелетни нарушения	Тревожни разстройства
Кардиомиопатии	(Напрегнат)-пневмоторакс	Симптоматична аортна аневризма	Стомашна язва, гастрит	Гръдна травма	Херпес зостер
Тахикардии	Бронхит, пневмония	Инсулт	Панкреатит	Мускулно нараняване/възпаление	Анемия
Остра сърдечна недостатъчност	Плеврит		Холецистит	Костохондрит	
Хипертонични спешности				Патологии на шийните прешлени	
Аортна клапна стеноза					
Takotsubo синдром					
Коронарен спазъм					

Болд = чести и/или важни диференциални диагнози.

^a Разширените, хипертрофични и рестриктивни кардиомиопатии могат да причинят ангина или дискомфорт в гърдите.

не е имало смъртни случаи, а мета-анализ показва сравними резултати при двата подхода (т.е. няма разлика в честотата на MI, посещенията в спешно отделение след изписване или ре-хоспитализациите) и показва че CCTA е свързана с намаляване на разходите за спешно отделение и продължителността на престоя.¹¹⁴ Нито едно от тези проучвания обаче не използва hs-cTn анализи, което също намалява престоя в болницата. В рандомизирано проучване, в което стандартът на грижа включва hs-cTn, CCTA вече не е бил в състояние да подобри потока от пациенти.¹¹⁵ Също така се отбелязва, че CCTA е свързана с увеличаване на употребата на инвазивна ангиография.¹¹⁴ За разлика от това, в скорошно рандомизирано проучване на неясна диагноза NSTEMI, предварителното изобразяване с CCTA намалява нуждата от ICA.¹⁰⁵

Подобни резултати са били наблюдавани в под-анализ на изпитване VERDICT (Very Early vs Deferred Invasive evaluation using Computerized Tomography), където предварителната CCTA при пациенти с NSTEMI-ACS е имала NPV от 90,9%.¹¹⁶ Въпреки това, относително голяма група пациенти е трябвало да бъде изключена поради специфични причини и ап NPV 90,9% не е напълно перфектна.¹¹⁶ Съответно, CCTA може да се използва за изключване на CAD и по този начин е по-малко полезен при пациенти с известна CAD. Други фактори, ограничаващи CCTA, включват тежки калцификати (висок калциев скор) и повишен или неправилен сърдечен ритъм; в допълнение, 24 часа услуга в момента не е широко достъпна. И накрая, употребата на CCTA в остри условия при пациенти със стентове или предишна CABG не е валидирана. Важно е, че компютърната томография (СТ) може ефективно да изключи други причини за остра болка в гърдите, които, ако не бъдат лекувани, са свързани с висока смъртност, а именно белодробна емболия и аортна дисекция.

3.4. Диференциална диагноза

Сред не-селекционирани пациенти, които се представят с остра гръдна болка в спешното отделение, може да се очаква преобладаване на следните заболявания: 5–10% STEMI, 15–20% NSTEMI, 10% нестабилна стенокардия, 15% други сърдечни заболявания и 50% несърдечни заболявания.^{35,36,39,69,79,87–93} Няколко сърдечни и несърдечни състояния могат да имитират NSTEMI-ACS (Таблица 6).

Условия, които винаги трябва да се имат предвид при диференциалната диагноза на NSTEMI-ACS, тъй като те са потенциално животозастрашаващи, но също и лечими, включват аортна дисекция, белодробна емболия и напрегнат пневмоторакс. Ехокардиография трябва да се направи спешно при всички пациенти с хемодинамична нестабилност, при съмнение за сърдечно-съдов произход. Takotsubo синдромът напоследък се наблюдава по-често като диференциална диагноза и обикновено изисква коронарна ангиография за изключване на ACS.¹¹⁷

Рентгенографията на гръдния кош се препоръчва при всички пациенти, при които NSTEMI-ACS се счита за малко вероятен, за да се открие пневмония, пневмоторакс, фрактури на ребрата или други гръдни нарушения. Инсултът може да бъде придружен от промени в ECG, аномалии в движението на миокардната стена и увреждане на кардиомиоцитите (= повишаване на концентрациите на сърдечния тропонин). По-голямата част от пациентите, които се явяват в спешното отделение с остра гръдна болка, имат несърдечни заболявания, причиняващи гръден дискомфорт.^{35,36,39,69,79,87–93} В много от случаите болката е мускулно-скелетна и следователно е доброкачествена, самоограничаваща се и не изисква хоспитализация. Характеристиките на болката в гърдите помагат – до известна степен – за ранното идентифициране на тези пациенти.

Препоръки за диагностика, рискова стратификация, изобразяване и мониториране на ритъма при пациенти с подозрение за остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Диагностика и рискова стратификация		
Препоръчва се диагнозата и първоначалната стратификация на краткосрочния риск да се основават на комбинация от клинична анамнеза, симптоми, жизнени показатели, други физикални находки, ЕКГ и лабораторни резултати, включително hs-cTn. ³	I	B
Препоръчва се сърдечните тропонини да се измерват с високочувствителни анализи веднага след приемането и да се получат резултатите в рамките на 60 минути от вземането на кръв. ^{3,10–13,29–31,34}	I	B

Продължава

Продължение		
Препоръчва се да се получи 12-канална ECG в рамките на 10 минути след първия медицински контакт и тя да бъде незабавно интерпретирана от опитен лекар. ²¹	I	B
Препоръчва се да се получи допълнителна 12-канална ECG в случай на повтарящи се симптоми или диагностична несигурност.	I	C
ESC 0 h/1 h алгоритъм с вземане на кръв в час 0 и час 1 се препоръчва, ако е наличен hs-cTn тест с валидиран 0 h/1 h алгоритъм. ^{30,33,35,36,39,68,69, 75,76}	I	B
Препоръчва се допълнително тестване след 3 часа, ако първите две измервания на сърдечен тропонин с алгоритъма 0 h/1 h не са убедителни, а клиничното състояние все още предполага ACS. ⁸⁵	I	B
Като алтернатива на ESC 0 h/1 h алгоритъма се препоръчва да се използва ESC алгоритъмът 0 h/2 h с вземане на кръв в 0 h и 2 h, ако е наличен hs-cTn тест с валидиран 0 h/2 h алгоритъм. ^{33,39,75,78,84}	I	B
Допълнителни ЕКГ отвеждания (V3R, V4R, V7V9) се препоръчват, ако има съмнение за продължаваща исхемия, когато стандартните отвеждания са неокончателни.	I	C
Като алтернатива на ESC алгоритъма 0 h/1 h, трябва да се има предвид протокол за бързо изключване и включване с вземане на кръв в 0 h и 3 h, ако е наличен тест с висока чувствителност (или чувствителен) на сърдечен тропонин с алгоритъм 0 h/3 h. ⁷⁰⁻⁷³	IIa	B
Трябва да се обмисли използването на установени рискови скорове за оценка на прогнозата.	IIa	C
За първоначални диагностични цели не се препоръчва рутинно измерване на допълнителни биомаркери, като h-FABP или ко-пептин, в допълнение към hs-cTn. ^{47,48,51,52,54,118}	III	B
Изобразяване		
При пациенти представящи се със сърдечен арест или хемодинамична нестабилност с предполагаем сърдечно-съдов произход се препоръчва ехокардиография и трябва да се извършва от обучени лекари веднага след 12-канална ECG.	I	C
При пациенти без рецидив на гръдна болка, нормални ECG находки и нормални нива на сърдечния тропонин (за предпочитане висока чувствителност), но все пак със съмнение за ACS, се препоръчва неинвазивен стрес тест (за предпочитане с образна диагностика) за индуцируема исхемия или CCTA преди да се вземе решение за инвазивен подход. ^{91,92,98,101,105-108}	I	B
Препоръчва се ехокардиография за оценка на регионалната и глобална функция на LV и за определяне или изключване на диференциални диагнози. ^c	I	C
CCTA се препоръчва като алтернатива на ICA за изключване на ACS, когато има ниска до средна вероятност за CAD и когато сърдечният тропонин и/или ECG са нормални или неубедителни. ^{105,108,110-114}	I	A
Мониторинг		
Препоръчва се непрекъснат мониторинг на ритъма, докато диагнозата NSTEMI бъде установена или отхвърлена.	I	C
Препоръчва се пациенти с NSTEMI да се приемат в звено с мониториране.	I	C
Мониторинг на ритъма до 24 часа или до PCI (което от двете е първо) се препоръчва при пациенти с NSTEMI с нисък риск от сърдечни аритмии. ^d	I	C
Мониторинг на ритъма за >24 часа се препоръчва при пациенти с NSTEMI с повишен риск от сърдечни аритмии. ^e	I	C
При липса на признаци или симптоми на продължаваща исхемия, при избрани пациенти може да се обмисли мониторинг на ритъма при нестабилна ангина (напр. съмнение за коронарен спазъм или свързани симптоми, предполагащи аритмични събития).	IIb	C
0 h = време за първо кръвно тестване 1 h, 2 h, 3 h = 1, 2, или 3 часа след първия кръвен тест. ACS = остри коронарни синдроми; CAD = коронарна артериална болест; CCTA = коронарна компютър-томографска ангиография; ECG = електрокардиограма/електрокардиография; ESC = Европейско кардиологично дружество; GRACE = Глобален регистър на остри коронарни събития; h-FABP = сърдечен тип свързващ мастна киселина протеин; hs-cTn = високо-чувствителен сърдечен тропонин; ICA = инвазивна коронарна ангиография; LV = левокамерна изтласкваща фракция; NSTEMI = миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента; PCI = перкутанна коронарна интервенция. ^a Клас на препоръките ^b Ниво на доказателственост. ^c Не се отнася за пациенти, изписани същия ден, при които NSTEMI е изключен. ^d Ако няма нито един от следните критерии: хемодинамично нестабилни, големи аритмии, LVEF <40%, неуспешна реперфузия, допълнителни критични коронарни стенози на големи съдове, усложнения, свързани с перкутанна реваскуларизация или GRACE рисков скор >140, ако се оцени. ^e Ако е налице един или повече от горните критерии.		

4. Оценка на риска и изходи

4.1. Електрокардиографски индикатори (допълнителни данни)

4.2. Биомаркери

Освен диагностичната полезност, първоначалните сърдечни нива на тропонин добавят прогностична информация по отношение на краткосрочната и дългосрочната смъртност до клиничните и ECG варианти. Докато hs-cTn T и I имат срав-

нима диагностична точност, hs-cTn T има по-голяма прогностична точност.^{38,119} Серийните измервания са полезни за идентифициране на пиковите нива на сърдечния тропонин за целите на стратификацията на риска при пациенти с установен MI. Колкото по-високи са нивата на hs-cTn, толкова по-голям е рискът от смърт.^{12,76,120} Доказателствата обаче са ограничени по отношение на оптималните времеви точки за серийно измерване на hs-cTn. Серумният креатинин и eGFR също трябва да се определят при всички пациенти с NSTEMI-ACS, тъй като те влияят на прогнозата и са ключови елементи от рисковия скор на Глобалния регистър на острите коронарни събития (GRACE) (вижте раздел 4.3). По същия начин,

натриуретичните пептиди [BNP и N-терминален про-BNP (NT-proBNP)] дават прогностична информация относно риска от смърт, остра сърдечна недостатъчност, както и развитието на AF в допълнение към сърдечния тропонин.¹²¹ В допълнение, количественото определяне на наличието и тежестта на стволова хемодинамичния стрес и сърдечна недостатъчност с помощта на концентрации на BNP или NT-proBNP при пациенти с лява стволова CAD или CAD с три съда без NSTEMI-ACS може да помогне на сърдечния тим да избере PCI или CABG като реваскуларизационна стратегия.^{122–124} Това обаче се нуждае от потвърждение в рандомизирани проучвания и досега не е тествано при пациенти с NSTEMI-ACS. По същия начин натриуретичните пептиди дават прогностична информация върху сърдечния тропонин.^{121,125,126} Други биомаркери, като високочувствителен C-реактивен протеин, средно-регионален про-адреномедулин, диференциален фактор на растежа 15 (GDF-15), сърдечно-свързващ протеин на мастни киселини (h-FABP) и копептин също могат да имат някои прогностична стойност.^{50,118,127–132} Досега обаче не е доказано, че оценката на тези маркери подобрява подходът към пациентите, а тяхната добавена стойност в оценката на риска към изчисления риск в GRACE и/или BNP/NT-proBNP изглежда има гранична стойност. Понастоящем, рутинното използване на тези биомаркери за прогностични цели не се препоръчва.

4.3. Клинични скорове за оценка на риска (допълнителни данни)

Разработени са редица прогностични модели, които имат за цел да оценят бъдещия риск от смъртност по всякакви причини или комбинирания риск от смъртност по всички причини или MI. Тези модели са формулирани в клинични рискови скорове, а сред тях GRACE скорът предлага най-доброто скринингово изпълнение.^{133–135} Важно е обаче да се признае, че има няколко GRACE рискови скорове и всеки се отнася за различни групи пациенти и предсказва различни резултати.^{136–139} Моделите за оценка на рисковите GRACE скорове са получили външно потвърждение чрез използване на наблюдателни данни.¹⁴⁰ Допълнителна информация относно

но GRACE рискови скорове е представена в *Допълнителни данни раздел 4.3, допълнителна таблица 1 и допълнителна фигура 3*. Номограмата за изчисляване на първоначалния GRACE рисков скор, който оценява риска от вътреболнична смърт, е показан онлайн в *допълнителна фигура 3*, а онлайн калкулаторите на риска са на разположение за други GRACE рискови скорове: https://www.outcomes-umassmed.org/risk_models_grace_orig.aspx за GRACE рисков скор 1.0 и www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html за GRACE рисковия скор 2.0.

Като се има предвид, изчисленият GRACE рисков скор предсказва клиничните изходи, възможно е пациентите да се стратифицират според изчисления им риск от бъдещи исхемични събития. Установено е, че оценката на риска въз основа на рисковия GRACE скор превъзхожда (субективната) оценка на лекаря за настъпване на смърт или MI.^{141,142} Нещо повече, добре известно е, че предоставянето на насочени от препоръките грижи е в обратна връзка с NSTEMI-ACS¹⁴³ прогнозен риск на пациента – т. нар. “парадокс на рисковото лечение”.^{144,145} Съобразената с препоръките грижа е свързана с пропорционално по-голямо оцеляване сред тези с по-висок базален риск, поради което обективната оценка на риска може да помогне за идентифициране на пациентите с NSTEMI-ACS, които биха се възползвали от рисково определени интервенции при грижите.^{144,145} Проучването AGRIS (Australian GRACE Risk score Intervention Study)¹⁴⁶ и продължаващото проучване UKGRIS (UK GRACE Risk score Intervention Study)¹⁴⁷ са направили или изследват за първи път по рандомизиран начин отражението на рисковия GRACE скор върху клиничния изход при пациенти с NSTEMI-ACS. Рандомизираното по групи изпитване на AGRIS не успя да демонстрира никаква добавена стойност, особено чрез рутинно прилагане на GRACE рисков скор. Това беше до голяма степен обяснено от по-доброто от очакванията изпълнение на контролните болници. Предвид темпоралните подобрения на ранната смъртност от NSTEMI-ACS,¹⁴⁸ предсказването на дългосрочния риск е важно. Смъртните случаи в ранната фаза след NSTEMI-ACS се отнасят в по-голяма степен на събития свързани с исхемия/тромбоза, докато в по-късната фаза има по-голяма вероятност те да са свързани с напредването на атеросклерозата и не-сърдечносъдови причини.^{149–152}

Препоръки за измервания на биомаркера с цел прогностична стратификация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Освен неговата диагностична роля, се препоръчва серийно да се измерва hs-cTn за оценка на прогнозата. ^{12,13,119,120}	I	B
Измерването на плазмени концентрации на BNP или NT-proBNP трябва да се има предвид, за да се получи прогностична информация. ^{121,125,126}	IIa	B
Измерването на допълнителни биомаркери, като средно-регионален про-A тип натриуретичен пептид, високочувствителен C-реактивен протеин, средно-регионален про-адреномедулин, GDF-15, копептин и h-FABP не се препоръчва за оценка на рутинния риск или прогнозата. ^{50,127,129}	III	B
Резултат от изчислен рисков скор при NSTEMI-ACS		
За оценка на прогнозата трябва да се вземе под внимание GRACE скор за оценка на риска. ^{137–139}	IIa	B
Може да се има предвид използването на рискови скорове, предназначени да оценят ползите и рисковете от различна продължителност на DAPT. ^{153,154}	IIb	A
За да се оцени рискът от кървене, може да се обмисли използването на скорове при пациенти, подложени на коронарна ангиография. ^{155,156}	IIb	B

BNP = B-тип натриуретичен пептид; DAPT = двойна антиотромбоцитна терапия; GDF-15 = фактор на диференциация на растежа 15; GRACE = Глобален регистър на остри коронарни събития; h-FABP = сърдечен тип свързващ мастна киселина протеин; hs-cTn = високо-чувствителен сърдечен тропонин; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента; NT-proBNP = N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид.

^a Клас на препоръките

^b Ниво на доказателственост.

Таблица 7: Главни и малки критерии за висок хеморагичен риск, според Academic Research Consortium for High Bleeding Risk, по време на перкутанна коронарна интервенция (хеморагичният риск е голям, ако се намират поне един главен критерий или два малки критерия)

Главни	Малки
• Очаквано използване на дългосрочен ОАС ^a	• Age ≥ 75years
• Тежка или крайна фаза на CKD [ХБН] (eGFR <30 mL/min)	• Умерена CKD [ХБН] (eGFR 30–59 mL/min)
• Хемоглобин <11 g/dL	• Хемоглобин 11–12.9 g/dL за мъже или 11–11.9 g/dL за жени
• Спонтанно кървене, изискващо хоспитализация и/или трансфузия през последните 6 месеца или по всяко време, ако се повтаря	• Спонтанно кървене, изискващо хоспитализация и/или кръвопреливане през последните 12 месеца, което не отговаря на основния критерий
• Умерена или тежка начална тромбоцитопения ^b (тромбоцити <100 x 10 ⁹ /L)	• Хронична употреба на перорални нестероидни противовъзпалителни лекарства или стероиди
• Хронична хеморагична диатеза	• Всеки исхемичен инсулт по всяко време, който не отговаря на главния критерий
• Чернодробна цироза с портална хипертония	
• Активна малигненост ^c (с изключение на немеланомния рак на кожата) през последните 12 месеца	
• Предишен спонтанен вътречерепен кръвоизлив (по всяко време)	
• Предишен травматичен вътречерепен кръвоизлив през последните 12 месеца	
• Наличие на мозъчна артерио-венозна малформация	
• Умерен или тежък исхемичен инсулт ^d през последните 6 месеца	
• Скорошна голяма операция или голяма травма в рамките на 30 дни преди PCI	
• Неотлагаема голяма операция на DAPT	

CKD = хронична коронарна болест; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; ОАС = орална/ен антикоагулация/антикоагулант; PCI = перкутанна коронарна интервенция.

^a Това изключва васкулопротективни дози.¹⁶²

^b Началната тромбоцитопения се определя като тромбоцитопения преди PCI.

^c Активното злокачествено заболяване се определя като диагноза в рамките на 12 месеца и/или текущо изискване за лечение (включително операция, химиотерапия или лъчетерапия).

^d Скор по скалата на инсулта на National Institutes of Health >5.

4.4. Оценка на хеморагичния риск

Големи хеморагични инциденти са свързани с повишена смъртност при NSTEMI-ACS.¹⁵⁷ С чест изчисляване на хеморагичния риск в тези условия бяха разработени скорове, като CRUSADE [Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/American Heart Association (AHA) guidelines; <https://www.mdcalc.com/crusade-score-post-mibleeding-risk>] и ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy). Като цяло, двата вида скорове имат разумна предсказваща стойност за голяма хеморагия при пациенти с ACS подложени на коронарна ангиография, като CRUSADE е най-разграничителен.^{155–157} Промени в интервенционалната практика, като използването на радиален достъп за коронарна ангиография и PCI, както и при антитромбозно лечение, могат да модифицират предсказващата стойност на рисковите скорове. Освен това, при медикаментозно лекувани пациенти или тези с перорални антикоагуланти (OACs), предсказващата стойност на тези скорове не е установена. Предвид тези ограничения, използването на хеморагичен рисков скор CRUSADE може да се има предвид при пациенти подложени на коронарна ангиография за изчисляване на хеморагичния риск.

Алтернатива на тези скорове може да бъде оценката на хеморагичния риск, според ARC-HBR (Academic Research Consortium for High Bleeding Risk) (Таблица 7).¹⁵⁸ Тази консенсусна дефиниция на пациенти с висок хеморагичен риск (HBR) беше разработена наскоро, с цел осигуряване на последователност при клинични изпитвания, оценяващи безопасността и ефективността на устройства и лекарствени

режими при пациенти подложени на PCI.¹⁵⁸ Този предложен ARC-HBR представлява прагматичен подход, който включва най-скорошните изпитвания за продължителност и интензивност на двойната антитромбоцитна терапия (DAPT) (Таблица 7).^{159–161} Въпреки това, хеморагичната рискова оценка въз основа на ARC-HBR критерии може да бъде трудна за прилагане в рутинната клинична практика, тъй като няколко критерия са доста подробни и засега този скор все още не е валидизиран.

4.5. Интегриране на исхемични и хеморагични рискове

Големи хеморагични прояви засягат прогнозата по начин, подобен на спонтанните исхемични усложнения.^{163,164}

Като се има предвид компромисът между исхемични спрямо всеки хеморагичен рискове на всеки антитромботичен режим, използването на скорове може да се окаже полезно за адаптиране на продължителността на антитромботичния режим, както и интензивността му, за да се увеличи максимално исхемичната защита и да се сведе до минимум рискът от кървене при всеки отделен пациент. Специфични рискови скорове са разработени при пациенти на DAPT след PCI, в условията на CCS, както и на ACS. Досега не са проверявани рискови скорове при пациенти нуждаещи се от дългосрочна антикоагулация. Проектирани са DAPT и PRECISE-DAPT (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy) скорове за ръководене и вземане на информирано решение върху про-

дължителността на DAPT.^{153,154} Приложимостта на PRECISE-DAPT скор е при изписване на пациента, докато чрез DAPT скор се изчислява 1-годишният хеморагичен риск след съответен инцидент. Ползата от PRECISE-DAPT скор беше изчислена ретроспективно при пациенти рандомизирани към DAPT с различна продължителност ($n = 10\,081$) с цел идентификация на ефекта върху хеморагията и исхемията при продължително (12–24 месеца) или кратко (3–6 месеца) лечение във връзка с началния хеморагичен риск.¹⁵⁴ Сред HBR пациенти на базата на PRECISE-DAPT (т.е. PRECISE-DAPT скор ≥ 25), удължената DAPT не е била свързана с никаква исхемична полза, но с голяма хеморагично обременяване.¹⁵⁴ Напротив, по-дълго лечение при пациенти без HBR (т.е. PRECISE-DAPT скор < 25) е било свързано с липса на повишена хеморагия и сигнификантна редукция на съчетания исхемичен краен резултат при MI, сигурна тромбоза на стента, инсулт и реваскуларизация на таргетния съд. Находките са останали валидни при анализи ограничени до ACS. При мнозинството от пациентите в проучването обаче, DAPT е съдържал аспирин и клопидогрел. Външната валидизация на PRECISE-DAPT скор – при 4424 ACS пациенти подложени на PCI и лекувани с прасургел или тикагрелор – е показала скромна предсказваща стойност за голяма хеморагия при средно проследяване 14 месеца (c -статистика = 0.653).¹⁶⁵ Освен това, нито един от тези риск-предсказващи модели е проспективно тестван в RCTs, следователно тяхната стойност за подобряване на клиничния изход при пациента остава неясна. Проучването DAPT е по-слабо валидизирано, с ретроспективен анализ при 1970 пациент и изчислен скор при различен времеви пункт (6 срещу 12 месеца), отколкото в деривационната кохорта, използвана за създаване на скората.¹⁶⁶

5. Фармакологично лечение

5.1. Антитромбозно лечение

Антитромботичното лечение е задължително при пациенти с NSTE-ACS със и без инвазивно лечение. Изборът му, комбинацията, времевият пункт на започване и продължителността на лечението зависят от различни вътрешни и външни (процедурни) фактори (Фигура 5). Трябва да се отбележи, че както исхемичните усложнения, така и хеморагичните усложнения влияят значително върху клиничния изход при пациенти с NSTE-ACS и общия им риск от смъртност.¹⁶⁷

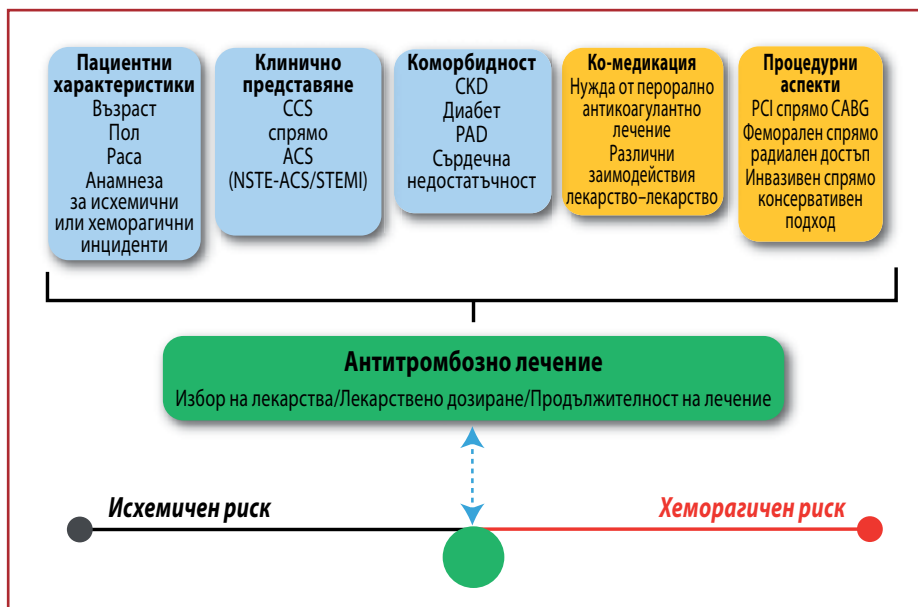
По този начин, изборът на лечение трябва да отразява еднакво исхемичния и хеморагичния риск при пациента.

Препоръчителните антикоагуланти и антитромбоцитни лекарства и тяхното дозиране (за употреба по време и след NSTE-ACS) са обобщени във Фигура 6 и Таблица 8.

5.1.1. Антитромбоцитни лекарства и предварително лечение

5.1.1.1. Антитромбоцитни лекарства и двойно анти-тромбоцитно лечение

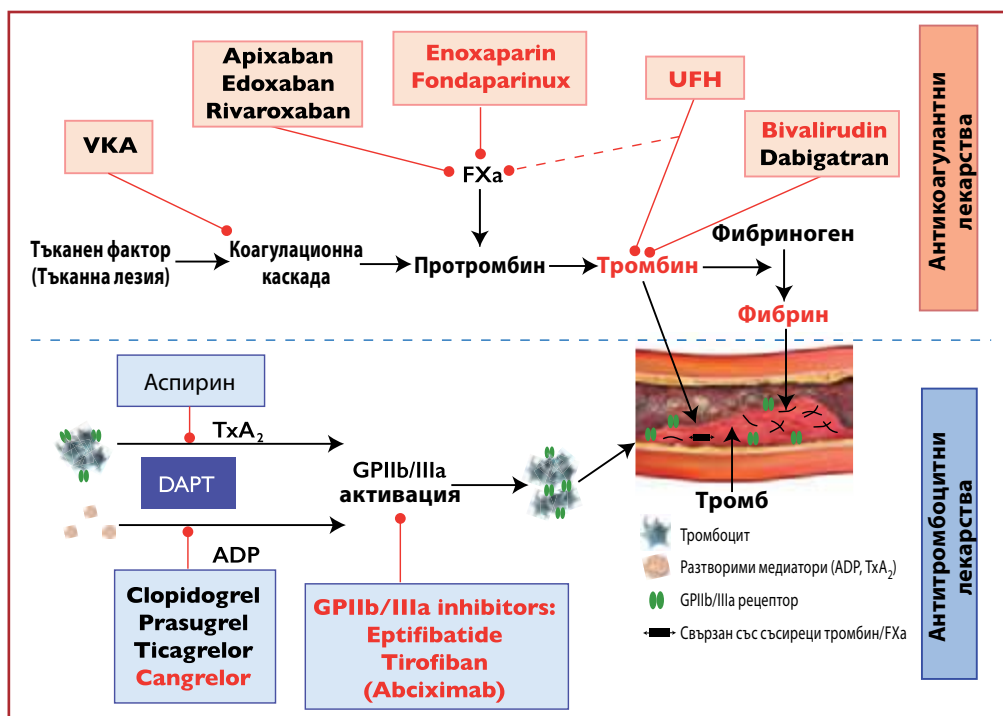
Активирането на кръвните тромбоцити и коагулационната каскада играят ключова роля в началната фаза и развитието на NSTE-ACS. Следователно, достатъчно инхибиране на тромбоцитите и (временна) антикоагулация са от съществено значение при пациентите с NSTE-ACS, особено при тези, подложени на реваскуларизация на миокарда чрез PCI. Счита се, че аспиринът е крайъгълният камък на лечението за инхибиция на генерирането на тромбоксан A2 (Фигура 6), който обикновено е пълен с доза ≥ 75 mg/ден. Лечението



Фигура 5: Детерминанти на антитромботичното лечение при коронарна артериална болест.

Вътрешни (в синьо: характеристики на пациента, клинично представяне и съпътстващи условия) и външни (в жълто: съпътстващи лекарства и процедурни аспекти) променливи, влияещи върху избора, дозирането и продължителността на антитромботичното лечение.

ACS = остър коронарен синдром; CABG = коронарен артериален байпас графт(ове); CCS = хронични коронарни синдроми; CKD = хронична бъбречна болест; NSTE-ACS = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента; PAD = периферна артериална болест; PCI = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с ST-елевация.



Фигура 6: Антитромботични лечения при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента: фармакологични цели.

Лекарствата с перорално приложение са показани с черни букви, а лекарствата с предпочитано парентерално приложение – с червени. Abciximab (в скоби) вече не се предлага.

ADP = аденозин дифосфат; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; FXa = фактор Xa; GP = гликопротеин; TxA2 = тромбоксан A2; UFH = нефракциониран хепарин; VKA = витамин K антагонист.

с аспирин започва с натоварваща доза (LD), последвана от поддържащо лечение (Таблица 8). Настоящите доказателства подкрепят поддържаща доза (MD) от 75–100 mg веднъж дневно (o.d.).¹⁶⁹ На базата на резултатите в проучванията PLATO (PLAtelet inhibition and patient Outcomes) и TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction 38),^{170,171} DAPT включваща аспирин и мощен P2Y₁₂ рецепторен инхибитор (тикагрелор или прасугрел) е препоръчаното стандартно лечение при NSTEMI-ACS пациенти. Клопидогрел, характеризира се с по-малко мощна и варираща тромбоцитна инхибиция,^{172,173} трябва да се използва, само когато прасугрел или тикагрелор са противопоказани, не са налични или не могат да бъдат толерирани, поради неприемливо HBR. P2Y₁₂ рецепторните инхибитори се различават по отношение на техните фармакокинетични и фармакодинамични свойства. Таблица 9 обобщава основните признаци на наличните перорални и венозни (i.v.) лекарства. За повече подробности относно последните DAPT изпитания, моля, обърнете се към ESC актуализация 2017 г. върху DAPT при CAD.¹⁶⁹

Данните от директното сравнение на прасугрел срещу тикагрелор станаха налични с изпитване 5 на ISAR-REACT (Intracoronary stenting and Antithrombotic regimen – Rapid Early Action for Coronary Treatment) по открит протокол.¹⁷⁴ Това проучване беше проведено при 4018 ACS пациенти (NSTEMI-ACS и STEMI), за които е била планирана инвазивна оценка. Изпитването е демонстрирало, че лечението с прасугрел срещу тикагрелор намалява сигнификантно комбинираната

честота смъртност, MI или инсулт (6.9 vs. 9.3%, $P=0.006$) без нарастване на хеморагичните усложнения (4.8 vs. 5.4%, $P=0.46$). Ограниченията на проучването, освен множество други, включват открития му протокол и ограничените данни за медицински лекуваните или CABG-лекуваните пациенти, които са още по-подчертани в изпитване PLATO.¹⁷⁰ Тикагрелор е довел и до повече спирания на лечението от пациенти, поради странични явления. Актуалната лечебна стратегия е била PCI при >80% от рандомизираните пациенти и след това е трябвало да се вземе предвид прасугрел, като предпочитаният P2Y₁₂ рецепторен инхибитор при NSTEMI-ACS пациенти, които продължават към PCI. Възможната полза от прасугрел, в сравнение с тикагрелор или клопидогрел, е може би свързана с подобрена ендотелна функция.¹⁷⁵ Препоръчаните алгоритми на лечение и продължителности на лечение, както и възможностите за удължено лечение (>12 месеца) при пациенти с NSTEMI-ACS са показани във Фигура 7.

5.1.1.2. Предварително лечение

Предварителното лечение определя стратегия, според която антитромбоцитни лекарства, обикновено P2Y₁₂ рецепторен инхибитор, се дават преди коронарни ангиография и когато коронарната анатомия е неизвестна.¹⁷⁶ Въпреки че причината за предварително лечение при NSTEMI-ACS може да изглежда очевидна, широкомащабни рандомизирани проучвания подкрепящи рутинната стратегия за предварително лечение с клопидогрел или мощните P2Y₁₂ рецепторни инхибитори прасугрел и тикагрелор с цел постигане на достатъчна инхибиция на тромбоцитите по време на

Таблица 8: Режим на дозиране на антитромбоцитни и антикоагулантни лекарства при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента^a**I. Антитромбоцитни лекарства**

Аспирин	LD (натоварваща доза) от 150–300 mg пер ос или 75–250 mg i.v., ако не е възможно приемане през устата, последвани от MD (поддържаща доза) 75–100 mg o.d.
---------	--

P2Y₁₂ рецепторни инхибитори (перорални или i.v.)

Клопидогрел	LD от 300–600 mg пер ос, последвана от MD 75 mg o.d., няма специфична корекция на дозата при пациенти с CKD.
Прасугрел	LD от 60 mg пер ос, последвана от MD 10 mg o.d. При пациенти с телесно тегло <60 kg се препоръчва MD от 5 mg o.d. При пациенти ≥75 години, прасугрел трябва да се използва с повишено внимание, но доза от 5 mg o.d. трябва да се използва, ако лечението се счита за необходимо. Няма специфична корекция на дозата при пациенти с CKD. Предшестваш инсулт е противопоказание за прасугрел.
Тикагрелор	LD от 180 mg пер ос, последвана от MD от 90 mg b.i.d., няма специфично ажустиране на дозата при пациенти с CKD.
Кангрелор	Болус от 30 mg/kg i.v. последван от 4 mg/kg/min инфузия за най-малко 2 h или продължителността на процедурата (който от тях е по-продължителен).

GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори (i.v.)

Абциксимаб	Болус от 0.25 mg/kg i.v. и 0.125 µg/kg/min инфузия (максимум 10 µg/min) за 12 h (лекарството вече не се доставя).
Еприфибати	Двоен болус от 180 µg/kg i.v. (приложен през 10-минутен интервал), последван от инфузия на 2.0 µg/kg/min за до 18 h.
Тирофибан	Болус от 25 µg/kg i.v. за 3 min, последван от инфузия на 0.15 µg/kg/min за до 18 h.

II. Антикоагулантни лекарства (за употреба преди и по време на PCI)

UFH	70–100 U/kg i.v. болус, когато не се планира GP IIb/IIIa инхибитор, последван от интравенозна инфузия до инвазивната процедура. 50–70 U/kg i.v. Болус с GP IIb/IIIa инхибитори.
Еноксарин	0.5 mg/kg i.v. болус.
Бивалирудин	0.75 mg/kg i.v. болус, последван от i.v. инфузия на 1.75 mg/kg/h за до 4 h след процедурата, както изисква клиниката.
Фондапаринукс	2.5 mg/d подкожно (само преди PCI).

III. Перорални антикоагулантни лекарства

Ривароксабан	Много ниска MD от 2.5 mg b.i.d. (в комбинация с аспирин) за дългосрочно антитромботично лечение в условия за вторична превенция при пациенти с CAD.
--------------	---

AF = предсърдно мъждене; b.i.d. = bis in die (два пъти дневно); CAD = коронарна артериална болест; CKD = хронична бъбречна болест; GP = гликопротеин; i.v. = интравенозен/а/о/и; MD = поддържаща доза; LD = натоварваща доза; NOAC = не-витамин К антагонистичен преорален антикоагулант; OAC = перорална/ен антикоагулация/антикоагулант; o.d. = веднъж дневно; PCI = перкутанна коронарна интервенция; UFH = нефракциониран хепарин; VKA = витамин К антагонист.

^a Всички режими на дозиране се отнасят до дозите, дадени за съответните лекарства за защита срещу тромбоза в артериалната система.

^b Раздел III Раздел III изброява дозировката на ривароксабан във вторична превенция при пациенти с CAD. За изчерпателно обобщение на дозирането на OACs (NOACs и VKAs) в условията на пълна доза антикоагулационни средства, моля вижте: Практическото ръководство 2018 на Европейската асоциация за сърдечен ритъм за 2018 г. върху употребата на NOAC при пациенти с AF.¹⁶⁸

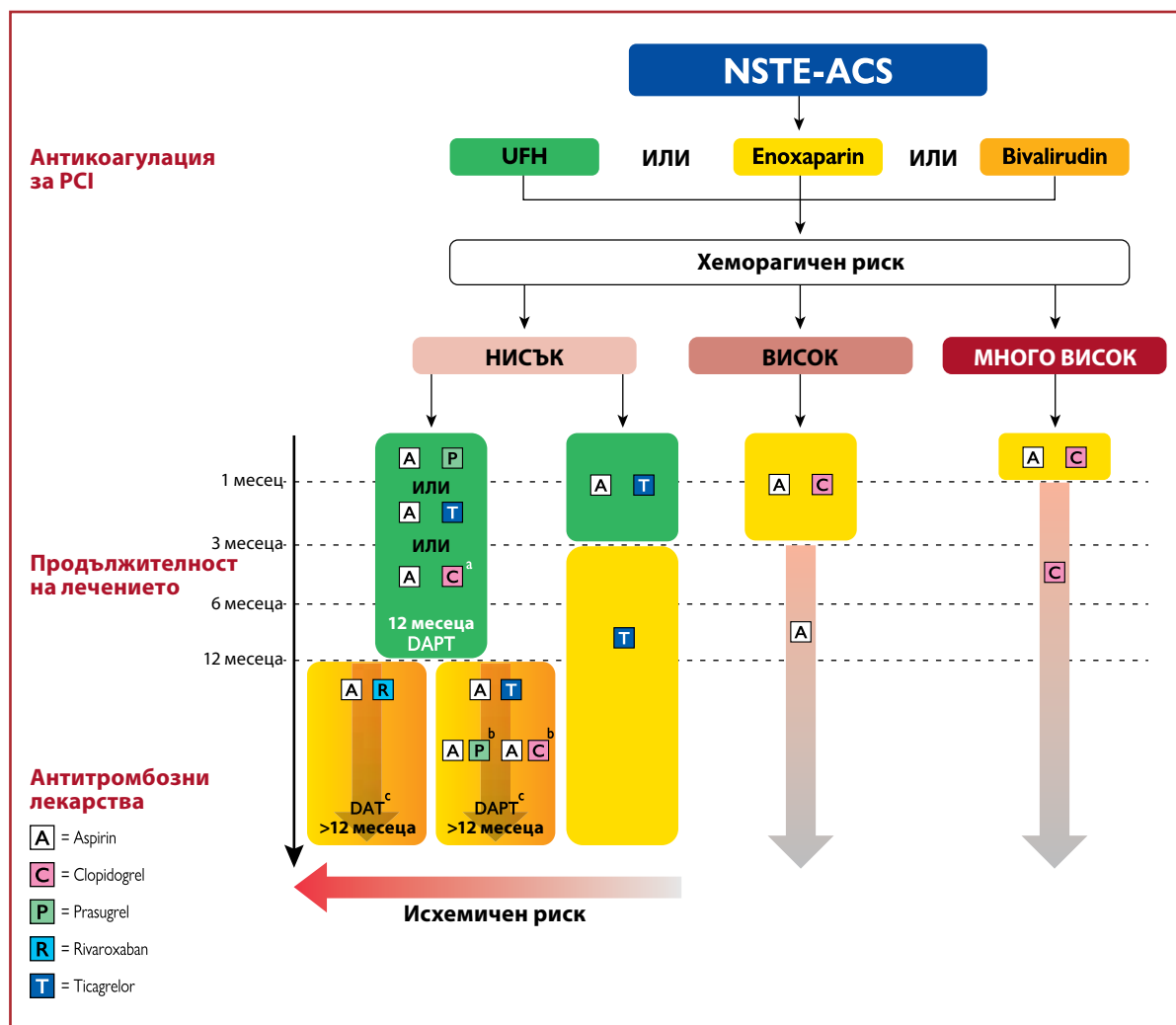
PCI липсват. Рандомизираният изпитвания Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention или ACCOAST (Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction)¹⁷⁷ демонстрираха липса на каквато и да е исхемична полза от предварително лечение при пациенти с NSTEMI/ACS, но вмес-

Таблица 9: P2Y₁₂ рецепторни инхибитори за използване при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента

	Перорално приложение		i.v. приложение	
	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор	Кангрелор
Лекарствен клас	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Циклопентил-триазолопиримидин	Adenosine triphosphate analogue
Обратимост	Необратим	Необратим	Обратим	Reversible
Биоактивиране	Да (про-драг, CYPзависим, 2 стъпки)	Да (про-драг, CYPзависим, 1 стъпка)	Не ^a	Не
(Предварителна)-Доза	600 mg LD, 75 mg MD	60 mg LD, 10 (5) mg MD	180 mg LD, 2 x 90 (60) mg MD	30 µg/kg i.v. болус, 4 µg/kg/min i.v. Инфузия за PCI
Начало на ефекта	Закъснение: 2–6 h	Бързо: 0.5–4 h	Бързо: 0.52 h	Незабавно: 2 min
Преминаване на ефекта	3–10 дни	5–10 дни	3–4 дни	30–60 min
Забавяне на операцията	5 дни	7 дни	5 дни	Без значително забавяне
Бъбречна недостатъчност	Ажустиране не е необходимо	Ажустиране не е необходимо	Няма корекция на дозата	Няма корекция на дозата
Диализа или CrCl <15 mL/min	Ограничени данни	Ограничени данни	Ограничени данни	Ограничени данни

CrCl = креатининов клирънс; CYP = цитохром P450; i.v. = intravenous; LD = насищаща доза, MD = поддържаща доза, PCI = перкутанна коронарна интервенция.

^a След чревна абсорбция, тикагрелорът не трябва се нуждае от метаболизиране, за да инхибира тромбоцитите. За отбелязване е, че метаболитът (AR-C124910XX) на тикагрелор също е активен.



Фигура 7: Алгоритъм за антитромботична терапия при пациенти с остър коронарен синдром с елевация без ST-сегмент без предсърдно мъждане, подложени на перкутанна коронарна интервенция.

HBR се счита за повишен риск от спонтанно кървене по време на DAPT (напр. PRECISE-DAPT резултат ≥ 25 или ARC-HBR158). Цветовото кодиране се отнася до ESC класовете препоръки (зелено = клас I; жълто = IIa; оранжево = клас IIb). Много HBR се определя като скорошно кървене през последния месец и / или неотложима планирана операция.

A = аспирин (aspirin); ARC-HBR = Academic Research Consortium – висок хеморагичен риск; C = клопидогрел (clopidogrel); DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; DAT = двойна антитромбоцитна терапия (тук: aspirin + rivaroxaban); eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; ESC = Европейско кардиологично дружество; HBR = висок хеморагичен риск; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента; P = прасугрел (prasugrel); PCI = перкутанна коронарна интервенция; PRECISE-DAPT = PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy; R = ривароксабан (rivaroxaban); T = тикагрелор (ticagrelor); UFH = нефракциониран хепарин.

^a Clopidogrel по време на 12 месеца DAPT, ако пациентът не отговаря на условията за лечение с прасугрел или тикагрелор или в условия на де-ескалация на DAPT с преминаване към клопидогрел (клас IIb).

^b Clopidogrel или prasugrel, ако пациентът не отговаря на условията за лечение с тикагрелор.

^c **Клас IIa индикация за DAT или DAPT >12 месеца** при пациенти с **висок риск** от исхемични събития (вижте Таблица 9 за дефиниции) и без повишен риск от голямо кървене (= анамнеза за прекаран вътречерепен кръвоизлив или исхемичен инсулт, анамнеза за друга вътречерепна патология, скорошно стомашно-чревно кървене или анемия поради възможна стомашно-чревна кръвозагуба, друга стомашно-чревна патология, свързана с повишен риск от кървене, чернодробна недостатъчност, хеморагична диатеза или коагулопатия, екстремна старост или слабост, бъбречна недостатъчност, изискваща диализа, или с eGFR <15 ml/min/1,73 m²); **клас IIb индикация за за DAT или DAPT >12 месеца** при пациенти с умерено повишен риск от исхемични събития (вижте Таблица 11 за дефиниции) и без повишен риск от голямо кървене.

Чувайте аудио-насоките на тази фигура онлайн.



то това по-висок хеморагичен риск при предварително лечение с тикагрелор. В съответствие с тези резултати, бяха

докладваните от SCAAR (Шведския регистър на коронарна ангиография и ангиопластика) данни за наблюдение на

предварителното лечение с тикагрелор, прасугрел и клопидогрел при 64 857 пациенти с NSTEMI-ACS.¹⁷⁸ В този голям набор от данни за предварително лечение авторите съобщават, че предварителното лечение с инхибитор на P2Y₁₂ при пациенти с NSTEMI-ACS не е било свързано с подобрени исхемични резултати, а със значително повишен хеморагичен риск. Що се отнася до данните преди лечението с тикагрелор, наскоро публикуваното проучване ISAR-REACT 5 показва, че базирана на прасугрел стратегия с отложено натоварване след познаване на коронарната анатомия при пациенти с NSTEMI-ACS превъзхожда стратегията, базирана на тикагрелор, която предполага рутинна стратегия за предварително лечение.¹⁷⁴ Важното е, че в това проучване

не е имало очевидна полза от стратегия за предварително лечение (която е използвала тикагрелор).

Въз основа на наличните доказателства,^{174,177} не се препоръчва да се прилага рутинно предварително лечение с инхибитор на P2Y₁₂ рецептор при пациенти с NSTEMI-ACS, при които коронарната анатомия не е известна и се планира ранно инвазивно лечение. При пациенти със забавено инвазивно лечение, в избрани случаи и според хеморагичния риск на пациента, може да се обмисли предварително лечение с инхибитор на P2Y₁₂ рецептор.

За щастие, препоръчаното стандартно лечение с мощни инхибитори на P2Y₁₂ рецептора (тикагрелор или прасугрел) показва бързо начало на действие (Таблица 9), като по този

Препоръки за антитромботично лечение при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмент без предсърдно мъждене, подложени на перкутанна коронарна интервенция

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Антитромботично лечение		
Аспиринът се препоръчва за всички пациенти без противопоказания при първоначална орална LD от 150–300 mg (или 75–250 mg i.v.) и при MD от 75–100 mg o.d. за дългосрочно лечение. ^{179–181}	I	A
В допълнение към аспирин се препоръчва инхибитор на P2Y ₁₂ рецептор и се поддържа в продължение на 12 месеца, освен ако няма противопоказания или висок хеморагичен риск. ^{170,171,182} Опциите са:	I	A
• Прасугрел в P2Y ₁₂ рецепторен инхибитор-наивни пациенти, преминаващи към PCI (60 mg LD, 10 mg/d като стандартна доза, 5 mg/d за пациенти на възраст ≥ 75 години или с телесно тегло < 60 kg). ¹⁷¹	I	B
• Тикагрелор, независимо от планираната стратегия за лечение (инвазивно или консервативно) (180 mg LD, 90 mg два пъти дневно). ¹⁷⁰	I	B
• Клопидогрел (300–600 mg LD, 75 mg дневна доза), само когато прасугрел или тикагрелор не са налични, не могат да се понасят или са противопоказани. ^{182,183}	I	C
Прасугрел трябва да се има предвид за предпочитане пред тикагрелор при пациенти с NSTEMI-ACS, които преминават към PCI. ¹⁷⁴	IIa	B
Антагонистите на GP IIb/IIIa трябва да се имат предвид за спасителна интервенция, ако има данни за липса на възстановен кръвоток или тромботични усложнения.	IIa	C
Кангрелор може да се има предвид при пациенти, които са инхибитор-наивни P2Y ₁₂ рецепторни пациенти, подложени на PCI. ^{184–187}	IIb	A
Предварително лечение с P2Y ₁₂ рецепторен инхибитор може да се вземе предвид при пациенти с NSTEMI-ACS, за които не се планира да бъдат подложени на ранна инвазивна стратегия и не са с HBR.	IIb	C
Не се препоръчва лечение с GP IIb/IIIa антагонисти при пациенти, при които коронарната анатомия не е известна. ^{188,189}	III	A
Не се препоръчва да се прилага рутинно предварително лечение с инхибитор на P2Y ₁₂ рецептор при пациенти, при които коронарната анатомия не е известна и се планира ранно инвазивно лечение. ^{174,177,178,190,191}	III	A
Пери-интервенционално антикоагулантно лечение		
Парентералната антикоагулация се препоръчва за всички пациенти, в допълнение към антитромботичното лечение, по време на диагностицирането и особено по време на реваскуляризационни процедури, както според исхемичния, така и според хеморагичния риск. ^{192,193}	I	A
UFH (коригиран според теглото i.v. болус по време на PCI от 70–100 IU/kg или 50–70 IU/kg в комбинация с GP IIb/IIIa инхибитор; активиран прицелен интервал на съсирване от 250–350 s или 200–250 s, ако се дава инхибитор на GP IIb/IIIa) се препоръчва при пациенти, подложени на PCI.	I	A
В случаите на медицинско лечение или логистични ограничения за прехвърляне на пациента на PCI в рамките на необходимия период от време, се препоръчва фондапаринукс и в такива случаи се препоръчва единичен болус на UFH по време на PCI. ¹⁸³	I	B
Препоръчва се да се избере антикоагулант според исхемичния риск и хеморагичния риск, както и според профила на ефикасност и безопасност на избрания агент.	I	C
Еноксапарин (i.v.) трябва да се има предвид при пациенти, лекувани предварително с подкожен еноксапарин. ^{194–196}	IIa	B
Прекратяването на парентералната антикоагулация трябва да се вземе предвид веднага след инвазивна процедура.	IIa	C
Бивалирудин може да се разглежда като алтернатива на UFH. ^{189,197,198}	IIb	A
Не се препоръчва прекръстосване на UFH и LMWH. ¹⁹⁶	III	B
b.i.d. = bis in die (два пъти дневно); GP = гликопротеин; HBR = висок хеморагичен риск; i.v. = интравенозно; LD = насищаща доза; LMWH = хепарин с ниско молекулярно тегло; MD = поддържаща доза; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента; o.d. = веднъж дневно; PCI = перкутанна коронарна интервенция; UFH = нефракциониран хепарин.		
^a Клас на препоръките		
^b Ниво на доказателственост.		

начин позволява LD приложение след диагностична коронарна ангиография и директно преди PCI. Трябва да се отбележи, че рутинната стратегия за предварително лечение може да бъде вредна за съответната част от пациентите с диагноза различна от NSTEMI-ACS (напр. аортна дисекция или хеморагични усложнения, включително вътречерепна хеморагия) и може да увеличи риска от кървене или да забави процедурите при пациенти, планирани за CABG след диагностична ангиография.

5.1.2. Пери-интервенционално антикоагулантно лечение

Пери-интервенционалното лечение за пациенти с NSTEMI-ACS се състои от антикоагулация за инхибиране на образуването на тромбин и активността на тромбина (*Фигура б*). Антикоагулация се препоръчва за всички пациенти в допълнение към антитромбоцитна терапия по време на инвазивно лечение на NSTEMI-ACS.¹⁹² Таблица 8 дава общ преглед на съответните лекарства и дозирането им при пациенти с NSTEMI-ACS. Нефракционираният хепарин (UFH) е стандартът на грижи за пациентите с NSTEMI-ACS, поради благоприятния му профил полза–риск. По принцип трябва да се избягва прекръстосване между антикоагуланти [особено между UFH и нискомолекулен хепарин (LMWH)], с изключение на добавянето на UFH към фондапаринукс, когато пациентът продължава към PCI след лечение с фондапаринукс.^{196,199} Съответните лекарства трябва да бъдат прекратени незабавно след PCI, с изключение на специфични клинични условия, като потвърдено наличие на LV аневризъм с образуване на тромби или AF изискващо антикоагулация, което обикновено се прави с UFH в (при)-остри условия.

Допълнителното лечение [напр. гликопротеин (GP) IIb/IIIa инхибитори] и процедурните аспекти (радиален срещу феморален достъп) са обект на промени през последните години. За разлика от по-старите проучвания, последните и съвременни проучвания преследват балансирана и по-селективна употреба на инхибитори на GP IIb/IIIa, едновременно с бивалирудин, и UFH. Тези проучвания бяха разглеждани подробно в редица мета-анализи.^{200–203} Скорошен мета-анализ, който включва изпитване MATRIX (Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX),¹⁹⁷ не е показал значителна полза от бивалирудин спрямо UFH по отношение на исхемичния клиничен изход.²⁰² Бивалирудин е бил свързан със сигнификантно нарастване на риска от стент тромбоза и сигнификантно намаление на хеморагичния риск. Намалването на хеморагичния риск е било свързано с небалансирана употреба на GP IIb/IIIa инхибитори, предимно с UFH. Напоследък, проучването VALIDATE-SWEDENHEAR (Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies)²⁰⁴ сравнява UFH срещу бивалирудин на фона на радиален достъп и ограничена употреба на GP IIb/IIIa инхибитори. Проучването демонстрира сходни рискове както за исхемия, така и за хеморагия при сравняване на двете лекарства. Друг мета-анализ, актуализиран с резултатите от проучването VALIDATE-SWEDENHEART, потвърждава, че бивалирудин срещу UFH е свързан с подобна честота на смърт по всякакви причини и исхемични събития след PCI при ACS.²⁰³ Значителна връзка между бивалирудин и намален риск от кървене е установена само при небалансирана употреба на инхибитори на GP IIb/IIIa в комбинация с UFH.

В обобщение и въз основа на гореспоменатите проучвания, UFH се препоръчва предимно като антикоагулант за PCI. Поради своя кратък полуживот и благоприятни резултати в някои от проучванията, бивалирудин може да се разглежда като алтернатива на UFH в избрани случаи. За по-подробно описание и резюме на по-старите клинични изпитвания (с небалансирана употреба на инхибитори на GP IIb/IIIa), сравняващи UFH с бивалирудин, моля, направете справка с Препоръки на ESC/EACTS от 2018 г. относно реваскуларизация на миокарда.²⁰⁵

Пациентите могат да бъдат подложени на сърдечна катетеризация след фаза на консервативно лечение и през този период пациентите могат да бъдат лекувани с фондапаринукс. Този режим се основава на изпитване OASIS-5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes).²⁰⁶ Трябва да се отбележи, че образуването на тромб в катетъра е проблем с фондапаринукс и следователно трябва да се добави пълна доза UFH, за да се предотврати образуването на тромб, когато пациентът премине към PCI.

Епохепарин, LMWH с предсказуема връзка доза–ефект и по-нисък риск от хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) в сравнение с UFH, трябва да се разглежда като антикоагулант за PCI при пациенти, предварително лекувани с подкожен еноксапарин. Полза от еноксапарин спрямо UFH – намалена смъртност и хеморагични усложнения – е докладвана в мета-анализ, който включва пациенти с NSTEMI-ACS,¹⁹⁴ но липсват мащабни специализирани изпитвания, сравняващи еноксапарин срещу UFH при NSTEMI-ACS.

5.1.3. Пери-интервенционално антитромбоцитно лечение

Лекарствата за периинтервенционално i.v. антитромбоцитно лечение включват кангрелор и GP IIb/IIIa инхибитори (абциксимаб, ептифибатид и тирофибан). Повечето проучвания, оценяващи GP IIb/IIIa инхибитори при лекувани с PCI пациенти с ACS, предшестват ерата на рутинната DAPT с ранно започване на DAPT, включително инхибитор на P2Y₁₂ рецептор LD.^{205,207} Днес, с рутинни и мощни перорални инхибитори на P2Y₁₂ рецептора, няма убедителни доказателства за допълнителна полза от рутинната употреба нагоре по веригата на GP IIb/IIIa инхибитори при пациенти с NSTEMI-ACS, планирани за коронарография.^{188,189} Още повече, в условията на мощна инхибция на тромбоцитите с тикагрелор или прасугрел, където рандомизираният данни за употребата на GP IIb/IIIa са ограничени, рутинната употреба на тези средства не може да бъде препоръчана. Независимо от това, трябва да се има предвид употребата им при спасителни ситуации или тромботични усложнения и може да се има предвид за високорискови PCI при пациенти без предварително лечение с P2Y₁₂ рецепторни инхибитори (вижте за повече подробности Препоръки на ESC/EACTS 2018 г. за миокардна реваскуларизация).²⁰⁵

Кангрелор е директно обратим, P2Y₁₂ рецепторен инхибитор с краткотрайно действие, който е изследван по време на PCI за стабилен CCS и ACS в клинични изпитвания сравняващи кангрелор с клопидогрел, приложени преди PCI [CHAMPION (Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition)] или след PCI (CHAMPION PLATFORM и CHAMPION PHOENIX).^{185–187} Мета-анализ на тези изпитвания е показал полза по отношение на големите исхемични крайни точки, който е в противовес с увеличените малки хеморагични усложнения.¹⁸⁴ Нещо повече, ползата от кангрелор по отношение на исхемичните крайни точки е отслабнала

в CHAMPION PCI с предварително приложение на клопидогрел, докато данните за употребата му в съчетание с тикагрелор или прасургел са ограничени. Поради доказаната му ефикасност да предотвратява вътре-процедурна или след-процедурна тромбоза на стента при P2Y₁₂ рецепторен инхибитор наивни пациенти, кангрелор може да се има предвид на индивидуална база при P2Y₁₂ рецепторен инхибитор на NSTE-ACS пациенти, подложени на PCI (за повече подробности, вижте Препоръки ESC/EACTS 2018 за миокардна реваскуларизация).²⁰⁵

5.1.4. След-интервенционално и поддържащо лечение

След PCI за NSTE-ACS се препоръчва DAPT, състоящ се от мощен инхибитор на P2Y₁₂ рецептора в допълнение към аспирина, обикновено за 12 месеца, независимо от типа стент, освен ако няма противопоказания.^{170,171,182} При специфични клинични ситуации, продължителността на DAPT може да бъде скъсена (<12 месеца), разширена (>12 месеца, вижте *Фигура 7* и *Таблицы 10* и *11*), или модифицирани (превключване на DAPT, DAPT де-ескалация), а тези решения зависят от индивидуална клинична преценка, управлявана от исхемичния и хеморагичния риск при пациента, появата на усложнения, нежелани събития, съпътстващи заболявания, съпътстващи лекарства и наличността на съответните лекарства.

За подробно описание на уместните и многобройни проучвания, които са сравнили различна продължителност на лечението с DAPT (особено 36 спрямо 12 месеца при пациенти с NSTE-ACS), моля, обърнете се към Актуализирани препоръки на ESC 2017 върху DAPT при CAD¹⁶⁹ и публикации от скорошни изпитвания^{208,209} При пациенти с NSTE-ACS и имплантиране на стент, които са изложени на висок риск от хеморагии (напр. Изпълнени са критерии PRECISE-DAPT ≥25 или ARC-HBR), след 3–6 месеца трябва да се обмисли прекратяване на терапията с инхибитор на рецептора P2Y₁₂.¹⁵⁴ При пациенти с много висок риск от кървене, определен като скорошен хеморагичен епизод през последния месец или планирана, неотложна операция в близко бъдеще, трябва да се вземе предвид 1-месечен прием на аспирин и клопидогрел.

Четири скорошни изпитвания (n = 29 089) са изследвали ползата от скъсена продължителност на DAPT 1–3 месеца.^{208–211} Пациенти с нисък до среден исхемичен риск и нисък хеморагичен риск са били включени и е била използвана ранна монотерапия с клопидогрел/тикагрелор. Всички хеморагични събития са били ограничени с благоприятна тенденция към по-малко исхемични събития, включително MI. Трябва да се отбележи, че 50% са имали ACS като критерий за включване. По специално, изпитването TWILIGHT (Ticagrelor With Aspirin or Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention)²¹¹ е изследвало ефектът на монотерапията с тикагрелор спрямо тикагрелор плюс аспирин по отношение на клинично значими хеморагии сред пациенти с висок риск от хеморагични или исхемични събития, които са били подложени на PCI, съгласно критериите за включване.

Въпреки това, тези пациенти не са били с HBR, съгласно сегашните критерии за HBR и честотата на събитията при проследяване. Въз основа на това, тези пациенти са били по-скоро кохорта с нисък хеморагичен и исхемичен риск, макар че повече от две трети са били с ACS. Сред 3 месеца лечение с тикагрелор плюс аспирин, пациентите, които не са имали голяма хеморагия или исхемично събитие са продължили да вземат тикагрелор и са били разпределени на случаен принцип да получават аспирин или плацебо за 1 година. Първичната крайна точка при BARC (Bleeding Academic Research Consortium) тип 2, 3 или 5 кървене (хеморагия) е било сигнификантно редуцирана при отпадане на аспирин (4.0 vs. 7.1%; HR 0.56, 95% CI 0.45–0.68, P<0.001), със сигнификантно взаимодействие според ACS при представянето. Изпитването не е било подсилено по отношение на комбинираната крайна точка смърт по всякаква причина, нефатален MI или нефатален инсулт. Въпреки това, при научно тестване на хипотезата за не-малостойност не е имало никакъв сигнал за повишен исхемичен риск.²¹¹ Трябва да се признае, че действителната честота на исхемични събития в TWILIGHT е била ниска в сравнение с други проучвания върху считани за високорискови пациенти с PCI.

Противно на това и на базата на резултатите от DAPT и PEGASUS-TIMI (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on

Таблица 10: Варианти на лечение с удължена двойна анти тромбозна или анти тромбоцитна терапия

Лекарство	Доза	Показание	NNT (исхемични резултати)	NNH (хеморагич- ни резултати)
<i>DAPT режими за удължено лечение (включително аспирин 75–100 mg o.d.)</i>				
Ривароксабан (изпитване COMPASS)	2.5 mg b.i.d	Пациенти с CAD или симптоматична PAD са с висок риск от исхемични събития	77	84
<i>DAPT режими за удължено лечение (включително аспирин 75–100 mg o.d.)</i>				
Клопидогрел (изпитване DAPT)	75 mg/d	След MI при пациенти, които са понесли DAPT в продължение на 1 година	63	105
Прасургел (изпитване DAPT)	10 mg/d (5 mg/d при телесно тегло <60 kg или възраст >75 год)	След PCI при MI при пациенти, които са понесли DAPT за 1 година	63	105
Тикагрелор (PEGASUS-TIMI 54)	60/90 mg b.i.d.	След MI при пациенти, които са понесли DAPT за 1 година	84	81

Лекарствата (в допълнение към аспирин 75–100 mg/d) за удължени DAPT опции за лечение са в азбучен ред. За индикации и дефиниции за висок/умерено повишен риск и хеморагичен риск вижте *Таблица 9* и *Фигура 7*. NNT се отнася за първичните исхемични крайни точки на съответните проучвания, а NNH се отнася за ключовите крайни точки за безопасност (хеморагия). NNT и NNH числата от изпитването DAPT са обединени числа за клопидогрел и прасургел.

b.i.d. = два пъти дневно; CAD = коронарна артериална болест; COMPASS = Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies; DAPT = двойна анти тромбоцитна терапия; DAT = двойна анти тромбозна терапия; MI = миокарден инфаркт; NNH = брой необходим за увреждане; NNT = брой необходим за лечение; o.d. = веднъж дневно; PAD = периферна артериална болест; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PEGASUS-TIMI 54 = Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54.

a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction), 54 изпитвания при пациенти с ACS, които са толерирали DAPT без хеморагично усложнение, при тези с умерено повишен тромботичен риск и без повишен риск от от голяма или живото-застрашаваща хеморагия е трябвало да бъде взет предвид удължен DAPT курс >12 месеца (вижте *Фигура 7* и *Таблица 10* и *11*).^{212,213} За отбелязване, дозата тикагрелор 60 mg b.i.d. (два пъти дневно) е била по-добре толерирана от дозата 90 mg два пъти дневно,^{214,215} а тази доза сега е одобрена с това показание в много (макар и не всички) държави.

Превключването между перорални P2Y₁₂ рецепторни инхибитори е често и то може да се дължи на хеморагични усложнения (или опасения за кървене), нехеморагични странични ефекти (напр. диспнея на фона на тикагрелор, алергични реакции) както и социално-икономически фактори).^{216,217} Превключване между перорални P2Y₁₂ рецепторни инхибитори може да се има предвид в подбрани случаи, а за по-подробно обяснение за превключване на антитромбоцитни лекарства, моля обърнете се към International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y₁₂ Receptor-Inhibiting Therapies (Медународен експертен консенсус върху превключване при тромбоцитни P2Y₁₂ рецепторни терапии)²¹⁷ и към ESC 2017 фокусирано осъвременяване на DAPT.¹⁶⁹

Де-ескалацията на DAPT (превключване от мощни лекарства, като прасугрел или тикагрелор, към клопидогрел) при пациенти с NSTEMI-ACS може да се има предвид като алтернативен лечебен режим.^{216,217} Важно е да се отбележи обаче, че има потенциал за повишен исхемичен риск при еднотипна де-ескалация на P2Y₁₂ рецептор-инхибираща терапия след PCI, особено ако се направи рано (<30 дни) след съответното събитие. Всъщност, липсват съответни широкомащабни изпитвания върху еднотипна и не-препоръчана DAPT де-ескалация, а наличните данни върху равномерна де-ескалация са противоречиви.^{218,219} На базата на резултатите от проучванията TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition

on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes) и POPULAR Genetics,^{220,221} подходът чрез DAPT де-ескалация, направлявана или от изследване на тромбоцитната функция (TROPICAL-ACS: пациенти с NSTEMI-ACS и STEMI), или от CYP2C19-ръководено генно типизиране (POPULAR Genetics: пациенти със STEMI), може да се има предвид при подбрани пациенти с NSTEMI-ACS, като алтернатива на 12-месечна мощна тромбоцитна инхибиция, особено при пациенти считани неподходящи за поддържане на мощна тромбоцитна инхибиция. За допълнителни детайли, обърнете се моля към Обновена експертна консенсусна декларация върху тромботичната функция и генетичното тестване за насочване на лечението с P2Y₁₂ рецепторна инхибиция при PCI.²²²

Напоследък се появиха данни върху обновена стратегия с двойна антитромбоцитна терапия (DAT) състояща се от фактор Ха инхибиция с много ниска доза ривароксабан (2.5 mg b.i.d.) плюс аспирин, а такъв режим трябва да се има предвид като вариант за лечение по отношение на поддържащото лечение над 12 месеца след ACS PCI. В условията на вторична превенция, изпитването COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies)^{162,223} проучва много ниска доза ривароксабан (2.5 mg b.i.d.) в комбинация с аспирин срещу монотерапия с аспирин или с ривароксабан 5 mg два пъти дневно. Ривароксабан 2.5 mg b.i.d. плюс аспирин 100 mg веднъж дневно (o.d.) са намалили риска от комбинираната исхемична крайна точка, общата смъртност (без достигане на праговата P-стойност, според процедурата на Hochberg), и самостоятелната сърдечносъдова смъртност, докато тази комбинация е повишила риска от големи хеморагични усложнения, без сигнификантно нарастване на риска от фатални, вътремозъчни или критични органични хеморагични събития. По-големи редукции на абсолютния риск са били наблюдавани при високо-рискови пациенти, включително тези с диабет или многосъдова болест [CAD плюс периферна артериална болест (PAD)]. И така,

Таблица 11: Рискови критерии за удължено лечение с второ антитромботично средство

Висок тромботичен риск (Клас IIa)	Умерен тромботичен риск (Клас IIb)
Комплексна CAD и най-малко 1 критерий	Некомплексна CAD и най-малко 1 критерий
Подобрители на риска	
Захарен диабет, изискващ лекарства	Захарен диабет, изискващ лекарства
Анамнеза за повторен MI	Анамнеза за повторен MI
Всякаква могоклонова CAD	Многосъдова болест (CAD плюс PAD)
Многосъдова болест (CAD плюс PAD)	CKD с eGFR 15–59 mL/min/1.73 m ²
Преждевременна (<45 години) или ускорена (нова лезия в рамките на 2-годишен период) CAD	
Съпътстващо системно възпалително заболяване (напр. човешки имунодефицитен вирус, системен лупус еритематозус, хроничен артрит)	
CKD с eGFR 15–59 mL/min/1.73 m ²	
Технически аспекти	
Най-малко 3 имплантирани стента	
Най-малко 3 лекувани лезии	
Обща дължина на стент >60 mm	
Анамнеза за сложна реваскуларизация (стентирание на стеноза с имплантирани ≥2 стента, хронична тотална оклузия, стентирание на последен проходим съд)	
Анамнеза за стент-тромбоза при антитромбоцитно лечение	
В съответствие с насоките, пациентите с CAD са разделени на две различни рискови групи (висок спрямо умерено повишен тромботичен или исхемичен риск). Стратификацията на пациентите към комплексна срещу некомплексна CAD се основава на индивидуална клинична преценка със знания за сърдечно-съдовата анамнеза на пациентите и/или коронарната анатомия. Изборът и съставът на факторите за повишаване на риска се основават на комбинираните доказателства от клинични изпитвания за продължително антитромботично лечение при пациенти с CAD ^{162,212,214} и на данни от съответни регистри. ^{228–230}	
CAD = коронарна артериална болест; CKD = хронично бъбречно заболяване; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; MI = миокарден инфаркт; PAD = периферна артериална болест.	

ривароксабан (2.5 mg b.i.d.) трябва да се вземе предвид в допълнение към аспирин 75 – 100 mg/d при пациенти с висок тромботичен риск и може да се има предвид при пациенти с умерено повишен тромботичен риск (вижте *Фигура 7* и *Таб-*

Препоръки след-интервенционално и поддържащо лечение при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с NSTEMI-ACS, лекувани с имплантация на коронарен стент, се препоръчва DAPT с инхибитор на P2Y ₁₂ рецептор освен аспирин за 12 месеца, освен ако няма противопоказания като прекомерен хеморагичен риск. ^{170,171,225}	I	A
Удължаване на продължителността на антитромботичното лечение		
Добавянето на втори антитромботичен агент към аспирина за продължителна дългосрочна вторична профилактика трябва да се има предвид при пациенти с висок риск от исхемични събития и без повишен риск от голяма или живото-застрашаваща хеморагия (вж. <i>Таблицы 9 и 11</i> за варианти). ^{162,212,213,214,223}	IIa	A
Добавянето на втори антитромботичен агент към аспирина за продължителна дългосрочна вторична профилактика може да се обмисли при пациенти с умерено повишен риск от исхемични събития и без повишен риск от голяма или живото-застрашаваща хеморагия (вж. <i>Таблицы 9 и 11</i> за варианти). ^{162,212,213,214,223}	IIb	A
При пациенти с ОКС без предишен инсулт/преходна исхемична атака, които са с висок исхемичен риск и нисък риск от кървене и получават аспирин и клопидогрел, може да се обмисли ниска доза ривароксабан (2,5 mg два пъти дневно за около 1 година) след прекратяване на парентералната антикоагулация. ²²⁴	IIb	B
Скъсяване на продължителността на антитромботичното лечение		
След имплантиране на стент с висок хеморагичен риск (напр. изпълнени са критерии PRECISE-DAPT ≥25 или ARC-HBR критерии), след 3 месеца трябва да се вземе предвид прекратяване на терапията с P2Y ₁₂ рецепторен инхибитор. ^{154,226}	IIa	B
След имплантиране на стент при пациенти, подложени на стратегия на DAPT, трябва да се обмисли спиране на аспирина след 36 месеца, в зависимост от баланса между исхемичния риск и хеморагичния риск. ^{208,209,227}	IIa	A
Де-ескалацията на лечението с P2Y ₁₂ рецепторен инхибитор (напр. с преминаване от прасугрел или тикагрелор към клопидогрел) може да се има предвид като алтернативна DAPT стратегия, особено за пациенти с ACS, които се считат за неподходящи за мощно инхибиране на тромбоцитите. Де-ескалацията може да се извърши без препоръки, въз основа на клинична преценка или да се ръководи от тестване на функцията на тромбоцитите или генотипизиране на CYP2C19, в зависимост от рисковия профил на пациента и наличността на съответните анализи. ^{218,220,221}	IIb	A
ACS = остри коронарни синдроми; ARC-HBR = Academic Research Consortium – висок хеморагичен риск; b.i.d. = bis in die (два пъти дневно); DAPT = двойна антитромботична терапия; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента; PRECISE-DAPT = PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy.		
^a Клас на препоръките.		
^b Ниво на доказателственост.		

лицы 10 и 11 за критерии за селекция и за исхемични и хеморагични рискови дефиниции).

Ривароксабан е проучен и в ATLAS ACS 2 – TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome 2 – Thrombolysis In Myocardial Infarction 51) изпитване върху базово лечение с клопидогрел. Проучването е показало намаляване на исхемични събития и сърдечно-съдова смъртност, едновременно с по-висок риск от кървене.²²⁴ Липсват обаче данни на фона на лечение с тикагрелор или прасугрел и поради това е трудно да се екстраполират резултатите от изпитванията към съвременната практика, включително използването на мощни P2Y₁₂ рецепторни инхибитори.

5.2. Фармакологично лечение на исхемия (допълнителни данни)

5.2.1. Поддържащо фармакологично лечение (допълнителни данни)

5.2.2. Нитрати и бета-блокери (допълнителни данни)

Препоръки за антиисхемични лекарства в острата фаза на остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Сублингвални или i.v. нитрати и ранно започване на лечение с бета-блокери се препоръчват при пациенти с продължаващи исхемични симптоми и без противопоказания.	I	C
Препоръчва се хроничната терапия с бета-блокери да продължи, освен ако пациентът не е в явна сърдечна недостатъчност.	I	C
i.v. нитрати се препоръчват при пациенти с неконтролирана хипертония или признаци на сърдечна недостатъчност.	I	C
При пациенти със съмнение/потвърдена вазоспастична ангина трябва да се имат предвид блокери на калциевите канали и нитрати и да се избягват бета-блокери. ²³¹	IIa	B
i.v. = интравенозен/а/о/и.		
^a Клас на препоръките.		
^b Ниво на доказателственост.		

5.3. Управление на пероралните анти-тромбоцитни средства при пациенти, нуждаещи се от дългосрочни перорални антикоагуланти

5.3.1. Пациенти с предсърдно мъждене, без сърдечни клапи с механична протеза или умерена до тежка митрална стеноза, подложени на перкутанна коронарна интервенция или медикаментозно лечение (допълнителни данни)

При 6–8% от пациентите подложени на PCI, дългосрочна ОАС е показана и трябва да бъде продължена по време на процедурата, тъй като прекъсването ѝ и преминаване към перорални антикоагуланти може да доведе до повишени тромбоембо-

Таблица 12: Предлагани критерии за редуциране на хеморагичния риск свързан с перкутанна коронарна интервенция

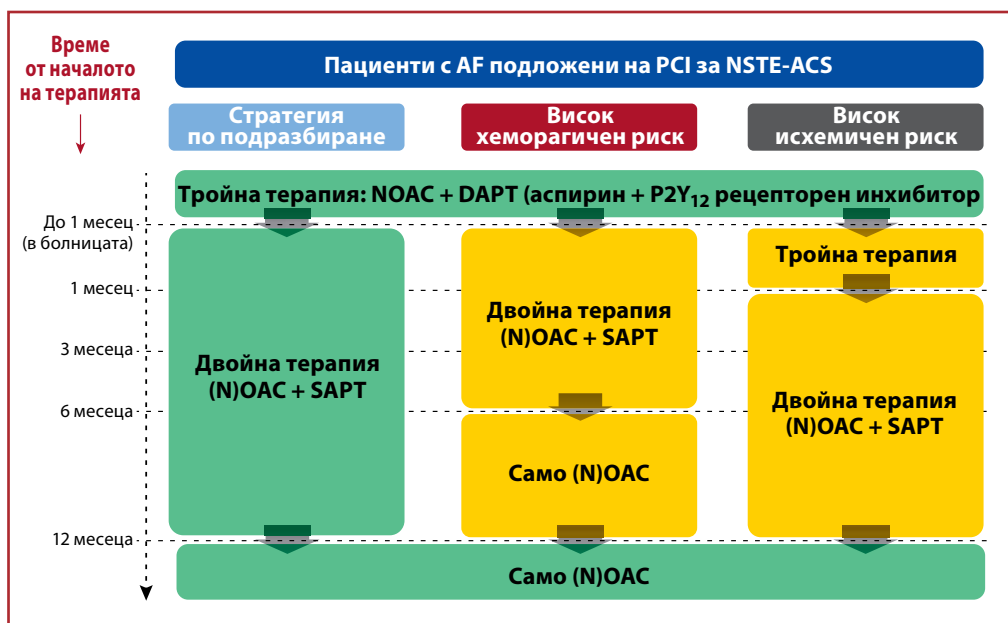
- Дози антикоагуланти, адаптирани към телесното тегло и бъбречната функция, особено при жени и по-възрастни пациенти
- Подход на радиалната артерия като васкуларен достъп по подразбиране
- Инхибитори на протонната помпа при пациенти на DAPT с по-висок от средния риск от стомашно-чревни хеморагии (т.е. анамнеза за стомашно-чревна язва/кръвоизлив, антикоагулантна терапия, хронични нестероидни противовъзпалителни лекарства/кортикостероиди или две или повече от:
 - а. Възраст ≥ 65 години
 - б. Диспепсия
 - в. Гастро-езофагеална рефлуксна болест
 - г. Инфекция с хеликобактер пилори
 - д. Хронична употреба на алкохол
- При пациенти на OAC
 - а. PCI се извършва без прекъсване на VKAs или NOACs
 - б. При пациенти на VKAs не прилагайте UFH, ако INR $> 2,5$
 - в. При пациенти на NOACs, независимо от времето на последното приложение на NOACs, добавете парентерална антикоагулация с ниска доза (напр. еноксапарин 0,5 mg/kg i.v. или UFH 60 IU/kg)
- Аспиринът е показан, но избягвайте предварително лечение с инхибитори на P2Y₁₂ рецептора
- Инхибитори на GP IIb/IIIa само за спасителни или перипроцедурни усложнения

DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; GP = гликопротеин; INR = международно нормализирано отношение; i.v. = интравенозен/а/о/и; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; OAC = перорална антикоагулация/антикоагулант; PCI = перкутанна коронарна интервенция; UFH = нефракциониран хепарин; VKA = витамин К антагонист.

Таблица 13: Рандомизирани контролирани изпитвания включващи пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента, нуждаещи се от антикоагулация и антитромбоцитна терапия

RCT	n	Сравнение	Първична крайна точка	Вторични крайни точки
WOEST ²³⁹	573	DAT (VKA + C) за 12 месеца vs. TAT (VKA + A + C) за 12 месеца	TIMI кръвене по-ниско с DAT vs. TAT за 1 година (HR 0.36, 95% CI 0.26–0.50)	MI + stroke + target vessel revascularization + stent thrombosis: no difference. Смъртността по всички причини е по-ниска с DAT срещу TAT след 1 година (HR 0.39, 95% CI 0.16–0.93)
ISAR-TRIPLE ²⁵⁰	614	6 седмици TAT (VKA + A + C) последвана от DAT (VKA + A) vs. 6 месеца TAT (VKA + A + C)	Смърт + MI + стент тромбоза + инсулт или TIMI големи хеморагии за 9 месеца: без разлика	Сърдечна смърт + MI + стент тромбоза + инсулт: без разлика. TIMI големи хеморагии: няма разлика
PIONEER AF-PCI ²⁴⁰	2124	DAT (ривароксабан 15 mg/day + C) за 12 месеца vs. модифицирана TAT (ривароксабан 2.5 mg b.i.d. + A + C за 1, 6, или 12 месеца) vs. TAT (VKA + A + C за 1, 6, или 12 месеца)	Клинично значимо кръвене по-ниско с DAT (HR 0.59, 95% CI 0.47–0.76) или модифициран TAT (HR 0.63, 95% CI 0.50–0.80) спрямо TAT	Сърдечна смърт + MI + стент тромбоза + инсулт: без разлика. Смъртта по всякаква причина + рехоспитализацията по-ниски с DAT (HR 0.79, CI 0.69–0.94) или модифицирана TAT (HR 0.75, CI 0.62–0.90) vs. TAT
RE-DUAL PCI ²³⁸	2725	TAT (VKA + A + C) до 3 месеца vs. DAT (дабигатран 110 или 150 mg b.i.d. + C или T)	Основно или клинично значимо не-голямо кръвене по-ниско при DAT 110 mg (HR 0.52, 95% CI 0.42–0.63) или DAT 150 mg (HR 0.72, 95% CI 0.58–0.88) спрямо TAT	MI + инсулт + системен емболизъм, смърт, непланирана реваascularизация: никаква разлика
AUGUSTUS ²⁴¹	4614	DAT1 (апиксабан 5 mg b.i.d. + C или T или P) vs. DAT2 (VKA + C или T или P) vs. TAT1 (апиксабан 5mg b.i.d. + A + C или T или P) vs. TAT2 (VKA + A + C или T или P)	Основни или клинично значими не-големи кръвоизливи по-ниски с DAT1 (HR 0.69, 95% CI 0.58–0.81) спрямо други режими	Смърт + хоспитализация по-ниски с апиксабан (HR 0.83, 95% CI 0.74–0.93) Никаква разлика с аспирин
ENTRUST-AF PCI ²⁵¹	1506	DAT (ендоксабан 60 mg + A + C или T или P)	Основни или клинично значими не-големи кръвоизливи, които не са по-ниски между DAT или TAT (HR 0.83, 95% CI 0.65–1.05, P = 0.0010 за не-инфериорност)	Сърдечносъдова смърт + инсулт + системен емболизъм + MI + стент тромбоза не са различни между DAT и TAT

A = аспирин; AF = предсърдно мъждене; AUGUSTUS = Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation; b.i.d. = bis in die (два пъти дневно); C = clopidogrel; CI = доверителен интервал; DAT = двойна антитромбоцитна терапия; ENTRUST-AF PCI = Edoxaban Treatment versus VKA in patients with AF undergoing PCI; HR = рисков коефициент; ISAR-TRIPLE = Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation; MI = миокарден инфаркт; OAC = перорална антикоагулация/антикоагулант; P = prasugrel; PIONEER AF-PCI = Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention; RCT = рандомизирано контролирано изпитване; RE-DUAL PCI = Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention; T = ticagrelor; TAT = тройна анти-тромбоцитна терапия; TIMI = Тромболиза при миокарден инфаркт; VKA = витамин К антагонист; WOEST = What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting.



Фигура 8: Алгоритъм за анти тромботична терапия при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента с предсърдно мъждене, подложени на перкутанна коронарна интервенция или медицинско лечение.

Зелените (клас I) и жълтите (клас IIa) цветове обозначават препоръчителните класове. OAC: предпочитание за NOAC пред VKA в стратегията по подразбиране и във всички други сценарии, ако няма противопоказания. Както за режимите TAT, така и за DAT, препоръчителните дози за NOAC са както следва:

- 1) Apixaban 5 mg b.i.d.²⁴¹
- 2) Dabigatran 110 mg или 150 mg b.i.d.²³⁸
- 3) Edoxaban 60 mg/d
- 4) Rivaroxaban 15 mg или 20 mg/d²⁴⁰

Намаляването на дозата на NOAC се препоръчва при пациенти с бъбречна недостатъчност и може да се вземе предвид при пациенти с ARC-HBR (вижте Таблица 7).¹⁵⁸ SAPT: предпочитание за инхибитор на P2Y₁₂ рецептора пред аспирин. Тикагрелор може да се има предвид при пациенти с висок исхемичен риск и нисък риск от кървене. Лечение >1 месец: OAC + DAPT (TAT) може да се вземе предвид за 6 месеца при избрани пациенти с висок исхемичен риск (IIa C). Лечение >12 месеца: OAC + SAPT може да се има предвид при избрани пациенти с висок исхемичен риск. ARC-HBR = виж Таблица 7 и в допълнение със скор по PRECISE-DAPT ≥25. Високият тромботичен или исхемичен риск е определен в Таблица 11.

AF = предсърдно мъждене; ARC-HBR = Academic Research Consortium – High Bleeding Risk (Висок хеморагичен риск); b.i.d. = два пъти дневно; DAPT = двойна анти тромботична терапия; DAT = двойна анти тромботична терапия; NOAC = не-витамин K антагонистичен перорален антикоагулант; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без ST-елевация; OAC = перорална/ен антикоагулация/антикоагулант; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PRECISE-DAPT = PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual Anti Platelet Therapy; SAPT = единична анти тромботична терапия; TAT = тройна анти тромботична терапия; VKA = витамин K антагонист. Чуйте аудио-насоките на тази фигура онлайн.

лични епизоди и хеморагии.^{232–234} При пациенти подложени на PCI, не е известно дали е безопасно да бъде направена връзка между не-витамин K антагонистични (VKAs) OACs (NOACs) с парентерални антикоагуланти или да бъдат продължени NOACs без парентерална антикоагулация, макар че не е необходима никаква парентерална антикоагулация, ако международното нормализирано отношение (INR) е >2.5 при VKA-лекувани пациенти.^{235–237} Стратегиите за минимизирани на свързаните с PCI усложнения при пациенти на OACs са дадени в Таблица 12.

При пациенти с NSTEMI-ACS данни за подхода при пациенти подложени на PCI, нуждаещи се от дългосрочно лечение с OAC, са извлечени от подгрупи в RCTs (вижте Таблица 13 и допълнителни данни в раздел 5.3.1).^{238–242}

Като цяло, при пациенти с AF без механични протезни клапи или умерена до тежка митрална стеноза данните подкрепят употребата на NOACs пред VKA по отношение на безопасност (т.е. по-нисък хеморагичен риск). DAT с NOAC в препоръчаната доза за превенция на инсулта и единичната

анти тромботична терапия (SAPT) (за предпочитане клопидогрел, избран при повече от 90% от случаите в наличните проучвания) се предпочита като стратегия по подразбиране с продължителност 12 месеца след кратък период (до 1 седмица) на тройна анти тромботична анти тромботична терапия (TAT) (с NOAC и DAPT) (Фигура 8). Макар че никой от наличните RCTs не са проектирани да доловят фини разлики в исхемични събития, числено по-високият риск от стент тромбоза или MIs наблюдаван в някои изпитвания може би е била компенсирала от от по-високия хеморагичен риск, което е довело до неутрален ефект върху големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE) или общата смъртност.^{243,244}

За разлика от стратегията по подразбиране при пациенти с HBR, DAT трябва да се съкрати до 6 месеца чрез оттегляне на провежданата анти тромботична терапия; докато при пациенти с висок исхемичен коронарен риск TAT трябва да бъде удължен до 1 месец, последван от DAT до 12 месеца. Понастоящем има ограничени доказателства в подкрепа на употреба-

та на OACs с тикагрелор или прасугрел като двойна терапия след PCI, като алтернатива на TAT.^{241,245} След коронарно стентирание, DAPT с аспирин и тикагрелор или прасугрел, без OAC, може да се разглежда като алтернатива на TAT при пациенти с NSTEMI-ACS с висок исхемичен риск и AF и един не-полов рисков фактор за инсулт през първите 4 седмици. Предвид нуждата от продължаване на тромбоцитен агент отвъд 12 месеца, изпитването AFIRE рандомизира 2236 пациенти с AF patients лекувани с PCI или CABG преди повече от 1 година или с документирана CAD, да получават или монотерапия с риварокса-

бан, или комбинирана терапия с ривароксабан плюс едно антитромбоцитно средство.²⁴⁶ Монотерапията с ривароксабан (15 mg o.d. или 10 mg o.d. с креатининов клирънс (CrCl) 15–49 mL/min) е бил не по-малостоеен от комбинирана терапия по отношение на първичната комбинирана крайна точка за ефикасност за инсулт, системен емболизъм, MI, нестабилна ангина изискваща реваскуларизация или обща смъртност (HR 0.72, 95% CI 0.55–0.95). Монотерапията с ривароксабан е била по-добра по отношение на първичната крайна точка голям кръвоизлив (HR 0.59, 95% CI 0.39–0.89).

Препоръки за комбиниране на антитромбоцитни средства и антикоагуланти при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента, нуждаещи се от хронична перорална антикоагулация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Превенция на инсулт се препоръчва на пациенти с AF с ≥ 1 неполови CHA ₂ DS ₂ -VASc инсултни рискови фактори (резултат ≥ 1 при мъжете или ≥ 2 при жените). За пациенти с ≥ 2 неполови рискови фактора за инсулт се препоръчва OAC. ^{255–259}	I	A
При пациенти с 1 неполов рисков фактор за инсулт трябва да се има предвид OAC и лечението може да бъде индивидуализирано въз основа на нетна клинична полза и съобразяване на стойностите и предпочитанията на пациента. ^{260–263}	IIa	B
Трябва да се обмисли ранна ICA при пациенти с HBR, независимо от експозицията на OAC, за да се ускори разпределението на лечението (медицинско спрямо PCI срещу CABG) и да се определи оптималният антитромбоцитен режим.	IIa	C
Пациенти подложени на коронарно стентирание		
Антикоагулация		
По време на PCI се препоръчва допълнителна парентерална антикоагулация, независимо от времето на последната доза от всички NOACs и ако INR е < 2.5 при пациенти, лекувани с VKA.	I	C
При пациенти с индикация за OAC с VKA в комбинация с аспирин и/или клопидогрел, интензивността на дозата на VKA трябва внимателно да се регулира с целево INR от 2.0–2.5 и време в терапевтичния диапазон $> 70\%$. ^{236, 238–241}	IIa	B
По време на перипроцедурната фаза трябва да се има предвид непрекъснатата терапевтична антикоагулация с VKA или NOACs.	IIa	C
Антитромбоцитно лечение		
При пациенти с AF и CHA ₂ DS ₂ -VASc скор ≥ 1 при мъжете и ≥ 2 при жените, след кратък период от TAT (до 1 седмица от острото събитие), DAT се препоръчва като стратегия по подразбиране, използвайки NOAC в препоръчителната доза за профилактика на инсулт и единичен перорален антитромбоцитен агент (за предпочитане клопидогрел). ^{238–241,244,245}	I	A
Препоръчва се перипроцедурно приложение на DAPT, състоящо се от аспирин и клопидогрел до 1 седмица. ^{238–241,244,245}	I	A
Прекъсването на антитромбоцитното лечение при пациенти, лекувани с OAC, се препоръчва след 12 месеца. ^{236–239,246}	I	B
При пациенти, лекувани с VKA (напр. механични протезни клапани), при избрани пациенти трябва да се има предвид само клопидогрел (HAS-BLED ≥ 3 или ARC-HBR и нисък риск от тромбоза на стента) до 12 месеца. ²³⁶	IIa	B
Когато се използва ривароксабан и притесненията относно HBR преобладават над стеновата тромбоза или исхемичен инсулт, ривароксабан 15 mg o.d. трябва да се има предвид като предпочитане пред ривароксабан 20 mg o.d. за продължителността на съпътстващите SAPT или DAPT. ^{240,245}	IIa	B
При пациенти с HBR (HAS-BLED ≥ 3), дабигатран 110 mg b.i.d. трябва да се имат предвид за предпочитане пред дабигатран 150 mg b.i.d по време на съпътстващите SAPT или DAPT с цел смекчаване на риска от кървене. ²³⁸	IIa	B
При пациенти, лекувани с OAC, при пациенти с висок исхемичен риск или други анатомични/процедурни характеристики, които надвишават хеморагичния риск, трябва да се вземат предвид аспирин плюс клопидогрел за повече от 1 седмица и до 1 месец (Таблица 11).	IIa	C
DAT (с OAC и тикагрелор или прасугрел) може да се разглежда като алтернатива на TAT (с OAC, аспирин и клопидогрел) при пациенти с умерен или висок риск от тромбоза на стента, независимо от вида на използвания стент.	IIb	C
Не се препоръчва използването на тикагрелор или прасугрел като част от TAT.	III	C
Медикаментозно лекувани пациенти		
В допълнение към OAC трябва да се има предвид един антитромбоцитен агент до 1 година. ^{241,247}	IIa	C
При пациенти с AF може да се вземе предвид апиксабан 5 mg b.i.d. и SAPT (клопидогрел) за най-малко 6 месеца. ^{241,247}	IIb	B

AF = предсърдно мъждене; ARC-HBR = Academic Research Consortium–Висок хеморагичен риск; b.i.d. = bis in die (два пъти дневно); CABG = коронарен артериален байпас графт(инг); CHA₂DS₂-VASc = застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥ 75 години (2 точки), диабет, инсулт (2 точки), съдова болест, възраст 65–74, полова категория (жени); DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; DAT = двойна антитромбоцитна терапия; HAS-BLED = хипертония, абнормна бъбречна и чернодробна функция (по 1 точка при всяка), инсулт, хеморагична анамнеза или предиспозиция, лабилно INR, по-възрастни пациенти (> 65 години), лекарства и алкохол (по 1 точка за всяко); HBR = висок хеморагичен риск (вижте Таблица 7); ICA = инвазивна коронарна ангиография; INR = международно нормализирано отношение; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; OAC = перорална/ен антикоагулация/антикоагулант; o.d. = веднъж дневно; PCI = перкутанна коронарна интервенция; SAPT = единична антитромбоцитна терапия; TAT = тройна антитромбоцитна терапия; VKA = витамин К антагонист.

^a Клас на препоръките

^b Ниво на доказателственост.

При медикаментозно лекуваните NSTEMI-ACS пациенти, наличните данни подкрепят повече DAT, отколкото TAT, с единичен антитромбоцитен агент (най-често клопидогрел) за най-малко 6 месеца.²⁴⁷ В един регистър хеморагичният риск е бил по-висок при TAT в сравнение с VKA плюс единичен антитромбоцитен агент след 90 дни, но не и след 1 година, без разлики в исхемичните събития.²⁴⁸ В допълнение, варфарин плюс клопидогрел са довели до незначително намаляване на големите хеморагии в сравнение с TAT, с незначително намаляване на MI или сърдечно-съдова смърт.²⁴⁹ В рандомизираното изпитване AUGUSTUS (Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation),²⁴¹ приблизително 23% от набраните пациенти са се представили с с медикаментозно лекуван ACS. При тези пациенти, апиксабан е намалил сигнификантно хеморагичните събития спрямо VKA (HR 0.44, 95% CI 0.28–0.68) и смърт или хоспитализация (HR 0.71, 95% CI 0.54–0.92), докато не са били наблюдавани никакви сигнификантни разлики в смъртност или исхемични събития (HR 0.71, 95% CI 0.46–1.09). Аспирин срещу плацебо показва силна тенденция към повече хеморагични събития (HR 1.49, 95% CI 0.98–2.26), но никакви сигнификантни разлики по отношение на смъртност или хоспитализация (HR 1.16, 95% CI 0.90–1.51), или исхемични събития (HR 1.01, 95% CI 0.66–1.55).

5.3.2. Пациенти нуждаещи се от витамин К антагонисти или подложени на коронарна артериална байпас хирургия

При пациенти, при които се изисква VKA (напр. пациенти с механични протезни клапани), DAT с VKA и SAPT (за предпочитане клопидогрел) е показан след кратък вътреболничен период на TAT (с аспирин и клопидогрел).²³⁹

В сравнение с TAT (състоящ се от VKA плюс аспирин и клопидогрел), DAT (VKa плюс клопидогрел) е бил свързан с тенденция към намаляване на голяма хеморагия (OR 0.58, 95% CI 0.31–1.08) в Тромболиза при инфаркт на миокарда (TIMI [Thrombolysis In Myocardial Infarction]) в мрежов мета-анализ, докато в MACE не се наблюдава значителна разлика (OR 0.96, 95% CI 0.60–1.46).²⁴³

CABG при напълно антикоагулирани пациенти е свързан с повишен риск от кървене, поради което в непешни случаи се препоръчва прекъсване на VKA преди CABG. При спешна операция е необходима комбинация от концентрат на протромбинов комплекс от четири инактивирани фактора (25 IU/kg) и перорален витамин К, за да се получи бързо и трайно възстановяване на хемостазата по време на операцията.²⁵² Макар че опитът със спешна голяма хирургия при пациенти, лекувани с NOACs, е ограничен, препоръчва се да се използва концентрат на протромбинов комплекс от активирани фактори за възстановяване на хемостазата.²⁵³ Обратимите средства могат да представляват допълнителна опция при тези пациенти.²⁵⁴ В условията на планов CABG се препоръчва 48-часово прекъсване на NOACs (може да е необходим по-дълъг период при пациенти с нарушена бъбречна функция). При пациенти с ACS с установена индикация за ОАС, антикоагулацията трябва да се възобнови след CABG веднага щом се овладее кървенето, евентуално с комбинация със SAPT, докато TAT трябва да се избягва. За антитромбозна терапия и CABG, вижте Valgimigli *et al.*¹⁶⁹

5.4. Овладяване на остри хеморагични събития (допълнителни данни)

- 5.4.1. Общи поддържащи мерки (допълнителни данни)
- 5.4.2. Хеморагични прояви по време на лечение с антитромбоцитни средства (допълнителни данни)
- 5.4.3. Хеморагични прояви при лечение с витамин К антагонистични перорални антикоагуланти (допълнителни данни)
- 5.4.4. Хеморагични прояви при лечение с перорални антикоагуланти, които не са антагонисти на витамин К (допълнителни данни)
- 5.4.5. Хеморагични инциденти, които не са свързани с достъпа (допълнителни данни)
- 5.4.6. Хеморагични инциденти, свързани с перкутанна коронарна интервенция (допълнителни данни)
- 5.4.7. Хеморагични прояви свързани с коронарна артериална байпас хирургия (допълнителни данни)
- 5.4.8. Трансфузионна терапия (допълнителни данни)
- 5.4.9. Препоръки за поведение и кръвна трансфузия при остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента при антикоагулирани пациенти

6. Инвазивно лечение

6.1. Инвазивна коронарна ангиография и реваскуларизация

Коронарографията улеснява изясняването дали предпологаната ангинална болка в гърдите произхожда от миокардна исхемия, в резултат на виновна лезия или не. В предишния случай виновната лезия може след това да бъде лекувана чрез PCI в рамките на същата процедура или чрез CABG, в зависимост от морфологията на лезията и рисковия профил на пациента (вижте раздел 6.4). В последния случай, изключването на виновна лезия проправя пътя към последващи диагностични изследвания, които в крайна сметка разкриват причината за гръдната болка и/или миокардното увреждане (вижте раздел 7). Всъщност, ICA крие определен риск от усложнения, свързани с процедурата, което трябва да се има предвид при вземането на решения.

6.1.1. Рутинен инвазивен спрямо селективен инвазивен подход (допълнителни данни)

Рутинната инвазивна стратегия означава, че пациентът се очаква да бъде подложен на ICA. След селективна инва-

Препоръки за овладяване на хеморагия и кръвна трансфузия при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с продължаваща живото-застрашаваща хеморагия, свързана с дабигатран, трябва да се има предвид приложение на специфичния антидот за дабигатран – идаруцизумаб (idarucizumab). ²⁶⁴	IIa	B
При пациенти с свързани с VKA животозастрашаващи хеморагии, трябва да се вземе предвид бързо противодействие на антикоагулацията с четирифакторен концентрат на протромбинов комплекс, вместо с прясно замразена плазма или рекомбинантен активиран фактор VII. В допълнение, повтарящи се 10 mg i.v. дози витамин К трябва да се приложат чрез бавно инжектиране.	IIa	C
При пациенти с продължаващо живото-застрашаващо кървене, свързано с NOAC, трябва да се вземе предвид приложение на концентрати на протромбинов комплекс или активирани концентрати на протромбинов комплекс, когато специфичният антидот е недостъпен.	IIa	C
При пациенти със свързано с ривароксабан-, апиксабан- или едоксабан-продължаващо живото-застрашаващо кървене може да се има предвид прилагане на специфичния антидот андексанет-алфа (andexanet alpha). ²⁶⁵	IIb	B
При пациенти с анемия и без данни за активно кървене може да се обмисли кръвопреливане в случай на нарушен хемодинамичен статус, хематокрит <25% или ниво на хемоглобин <8 g/dL.	IIb	C

i.v. = венозно; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; VKA = витамин К антагонист.

^a Клас на препоръките

^b Ниво на доказателственост.

живна стратегия, ICA ще се извършва само след повтарящи се симптоми, обективни доказателства за индуцируема исхемия при неинвазивно тестване или откриване на обструктивна CAD чрез CCTA. Проведени са множество RCTs, сравняващи рутинна инвазивна със селективна инвазивна стратегия и резултатите от тях са обединени в няколко мета-анализа.^{266–270} Наличните доказателства (допълнителна таблица 2) показват, че рутинната инвазивна стратегия:

- Не намалява риска от смъртност по всякаква причина в общата популация от пациенти с NSTEMI-ACS.
- Повишава риска от перипроцедурни усложнения, като перипроцедурен MI и хеморагия.
- Намалява риска от комбинирани исхемични крайни точки, особено при високорискови пациенти.

Все пак, понастоящем наличните доказателства се базират на стари RCTs, които са били проведени преди да станат възможни критични подобрения като радиален достъп, модерни лекарство-излъчващи стентове (DES), пълна функционална реваскуларизация за многосъдова CAD, модерна DAPT, интензифицирана липидо-понижаваща терапия и съвременни биомаркерни анализи и/или гранични стойности за диагностициране на спонтанен/перипроцедурен MI.

В обобщение, резултатите от RCTs и техните мета-анализи подчертават ролята на стратификацията в процеса на вземане на решения и подкрепят рутинна инвазивна стратегия при високорискови пациенти.

6.1.2. Тайминг на инвазивната стратегия

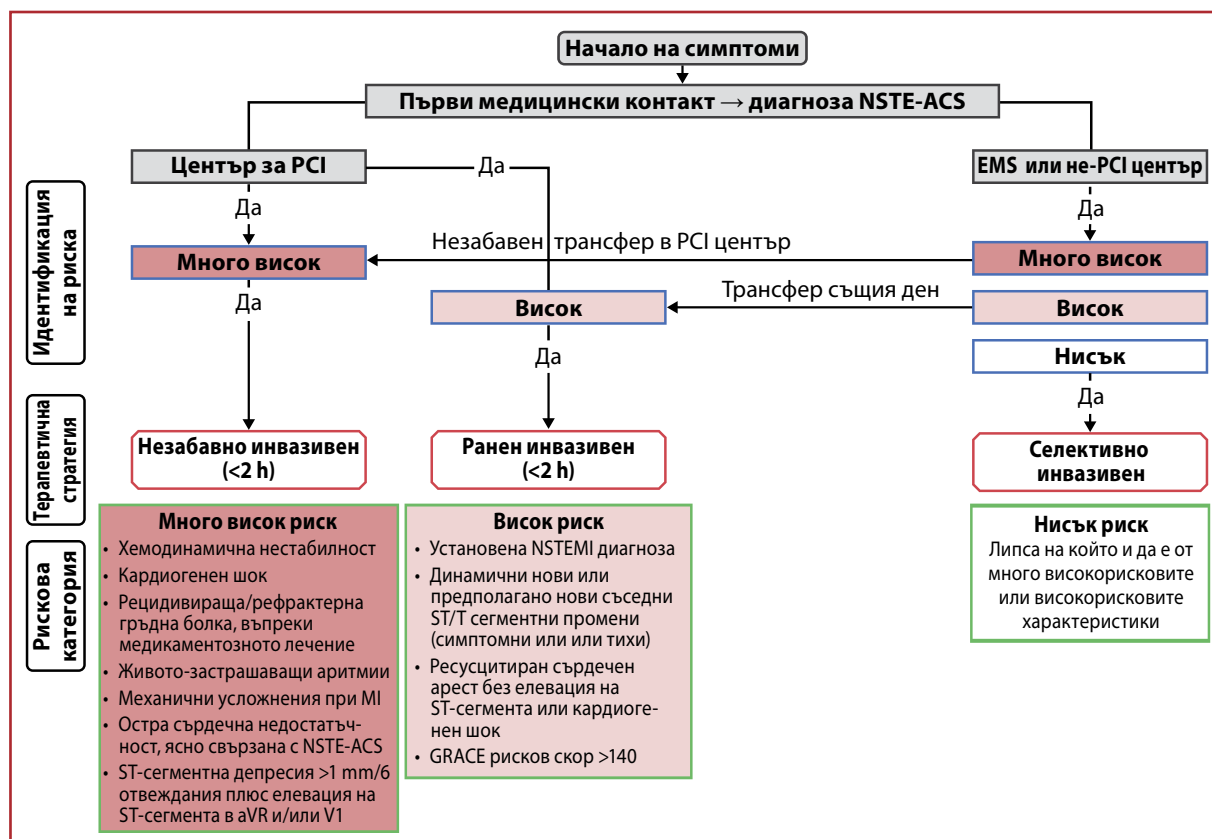
6.1.2.1. Незабавна инвазивна стратегия (<2h)

Много високо рисковите пациенти с NSTEMI-ACS (т.е. с поне един много високорисков критерий, съгласно Фигура 9) обикновено са били изключвани от RCTs. Поради лоша краткосрочна и дългосрочна прогноза, ако бъде оставена без лечение, се препоръчва незабавна инвазивна стратегия (т.е. <2 часа от постъпването в болница, аналогично на подхода към STEMI) с намерение да се извърши реваскуларизация, независимо от констатациите на ECG или биомаркерните находки. Центровете, които не разполагат с 24/7 PCI, трябва незабавно да прехвърлят пациента.

6.1.2.2. Ранна инвазивна стратегия (<24 h)

Ранната инвазивна стратегия се определя като коронарна ангиография, извършена в рамките на 24 часа от постъпването в болница. Препоръчва се при пациенти с висок риск, определени съгласно Фигура 9. Множество RCTs са изследвали оптималното време на ICA и реваскуларизация при NSTEMI-ACS (Фигура 10, допълнителна таблица 3). Основно ограничение за интерпретацията на тези RCTs е изчисляването на времето до ICA, което вместо да се базира на появата на болка или на времето за прием в болница, се основава на рандомизационно време. Докато ICA на практика винаги се извършваше в рамките на 24 часа от рандомизацията в групите с ранна инвазивна стратегия, времето от рандомизацията до ICA беше по-хетерогенно при забавените инвазивни групи (Фигура 10). Двете най-големи RCTs, с повече от 1000 пациенти при всяка лекувана група са TIMACS (Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes) и по-новото проучване VERDICT.^{271,272} Има няколко важни съобщения, които могат да бъдат извлечени от тези RCTs:

- (1) Сред неизбрани пациенти с NSTEMI-ACS, ранната инвазивна стратегия не превъзхожда забавената инвазивна стратегия по отношение на комбинирани клинични крайни точки (допълнителна таблица 3).^{271,272}
- (2) Ползата от ранна инвазивна стратегия е силно свързана с рисковия профил на пациента. В предварително уточнен подгрупов анализ, пациентите с GRACE риск скор >140 са имали полза от ранна инвазивна стратегия, докато тези с GRACE риск скор <140 не са имали полза (проучване TIMACS: HR 0,65, 95% CI 0,4–80,89 спрямо HR 1,12, 95% CI 0,81–1,56, $P_{\text{взаимодействие}} = 0,01$.²⁷¹ проучване VERDICT: HR 0,81, 95% CI 0,67–1,00 срещу HR 1,21, 95% CI 0,92–1,60; $P_{\text{взаимодействие}} = 0,02$).²⁷² По отношение на оценката на рисковия скор GRACE, трябва да се подчертае, че и двата RCT са изчислили първоначалния GRACE рисков скор за вътреболнична смърт (вижте допълнителна фигура 3).¹³⁹ Поради различното тегло на променливите, рисковите скорове при други оценки на GRACE (за повече подробности, вижте допълнителна таблица 1) биха могли да бъдат значително различни при един и същ пациент, което е възможно да доведе до различни решения за лечение. Нещо повече, и в двете проучвания, изчислението на GRACE риск скор е било основано на повишения на CK-MB или на конвенционален тропонин. Стойността на



Фигура 9: Избор на стратегия за лечение на остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента и времетраене, според първоначалната стратификация на риска.

EMS = спешни медицински звена; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; MI = миокарден инфаркт; NSTE-ACS = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента; NSTEMI = миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента; PCI = перкутанна коронарна интервенция. *Чувайте аудио-насоките на тази фигура онлайн.*

GRACE риск скор >140 за определяне на времето на ICA и реваскуларизацията не е определяна в ерата на hs-cTn.

- (3) Ползата от ранна инвазивна стратегия не се е променяла от промени в ST-сегмент/T-вълна, въпреки че депресията на ST-сегмента е била идентифицирана постоянно като предиктор на неблагоприятен изход (*допълнителна фигура 2*).

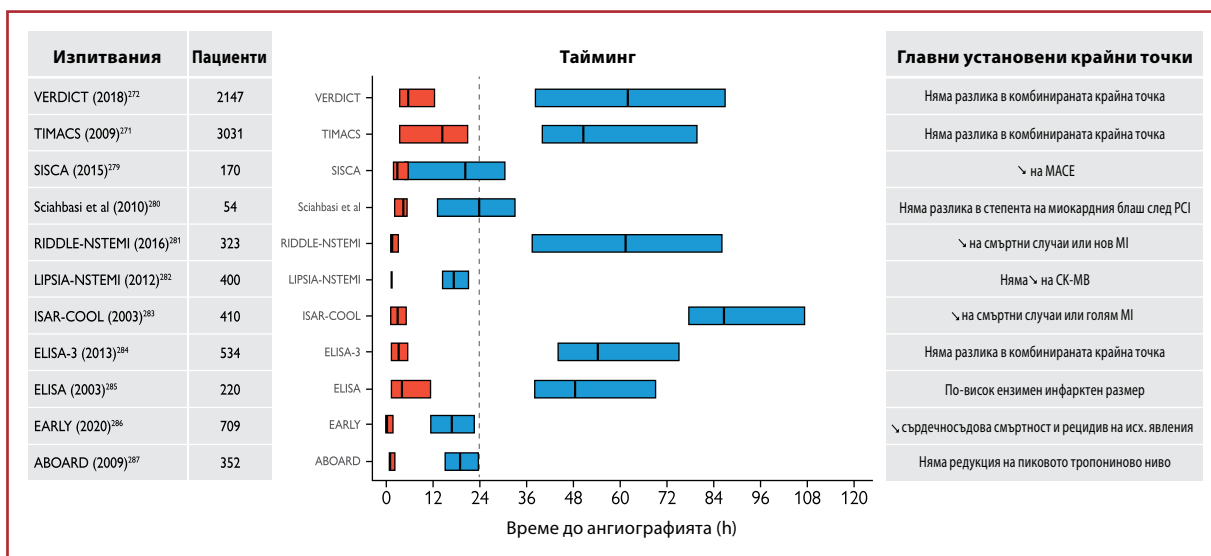
При пациенти с преходно повишаване на ST-сегмента и облекчаване на симптомите, незабавната инвазивна стратегия не е намалила оценените с CMR размер на инфаркта в сравнение с ранна инвазивна стратегия.²⁷³

Няколко мета-анализа са обединили данни за множество RCTs, оценяващи различни времеви интервали на ICA (*допълнителна таблица 4*). Никой от тях не е наблюдавал полза от ранна инвазивна стратегия по отношение на крайните точки смърт, нефатален ИМ или инсулт сред неизбрани пациенти с NSTE-ACS.^{274–278} Въпреки това, съвместен мета-анализ сравняващ ранна/незабавна инвазивна към забавна инвазивна стратегия, използваща модифициран подход към индивидуални данни на пациента, наблюдава полза за оцеляването при високорискови пациенти, въпреки че тестовете за взаимодействие са били неокончателни.²⁷⁷ Само проучване VERDICT изследва въздействието на времето на приемане в болницата върху крайната точка болничния прием за сърдечна недостатъчност и е наблюдавало тенденция към по-малко хоспитализации за сърдечна недостатъчност

в полза на ранна инвазивна стратегия (HR 0,78, 95% CI 0,60–1,01).²⁷² Мета-анализите са съобщавали постоянно, че ранна инвазивна стратегия е свързана с по-нисък риск от рецидивираща/рефрактерна исхемия и по-кратка продължителност на болничен престой.^{274–276,278} Според взетите заедно резултати, ранната инвазивна стратегия се препоръчва при пациенти с поне един високорисков критерий (*Фигура 9*).

6.1.2.3. Селективна инвазивна стратегия

Пациенти с липса на рецидив на симптоматиката и нито един от много високите или високорисковите критерии изброени в препоръчителната таблица относно определянето на времето на инвазивна стратегия трябва да бъдат считани нискорискови за остри исхемични събития (*Фигура 9*). Подходът към тези пациенти е според Препоръките на ESC 2019 за диагностика и поведение при CCS.²³¹ В тези условия може да се предпочита стрес-ехокардиография или стрес CMR пред неинвазивно анатомично тестване.¹⁰⁹ С рутинното използване на hs-cTn и утвърдени диагностични алгоритми за оценка на NSTE-ACS, продължаващо миокардно увреждане, дори и от ниско ниво, може да бъде идентифицирано. Следователно, пациенти, за които преди се е считало че са в междинен риск (т.е. тези с анамнеза за реваскуларизация или захарен диабет), но изключени според диагностичния алгоритъм използващ hs-cTn, трябва да се разглеждат като нисък риск и да се следва селективна инвазивна стратегия.¹



Фигура 10: Времето до коронарография в ранните/незабавно инвазивни и забавени групи на включените изпитвания.^{271,272,279–287}

Лентите изобразяват междуквartilните диапазони и средните времена от рандомизацията до коронарографията в ранната инвазивна група (червено) и забавената инвазивна група (синьо). В допълнение, описание на основната находка на първичната крайна точка с ранна срещу забавена инвазивна стратегия. Адаптиран и актуализиран от Jobs *et al.*²⁷⁷ Въз основа на индивидуални метаанализи на пациенти, на базата на повишени биомаркери, GRACE резултат >140, възраст >75 години и диабет показват полза по отношение на смъртността от ранен инвазивен подход.²⁷⁷

ABOARD = Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention; CK-MB = креатинкиназна миокардна лента; EARLY = Early or Delayed Revascularization for Intermediate- and High-Risk Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes?; ELISA = Early or Late Intervention in unStable Angina; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; ISAR-COOL = Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen - Cooling off strategy; LIPSIA-NSTEMI = Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI; MACE = големи неблагоприятни сърдечносъдови инциденти; MI = миокарден инфаркт; PCI = перкутанна коронарна интервенция; RIDDLE-NSTEMI = Randomized Study of Immediate Versus Delayed Invasive Intervention in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction; SISCA = Comparison of Two Treatment Strategies in Patients With an Acute Coronary Syndrome Without ST Elevation; TIMACS = Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes; VERDICT = Very Early vs Deferred Invasive evaluation using Computerized Tomography.

6.1.3. Модел на коронарна артериална болест при остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмент (допълнителни данни)

6.1.4. Как да се идентифицира виновната лезия? (допълнителни данни)

6.1.5. Спонтанна дисекция на коронарна артерия

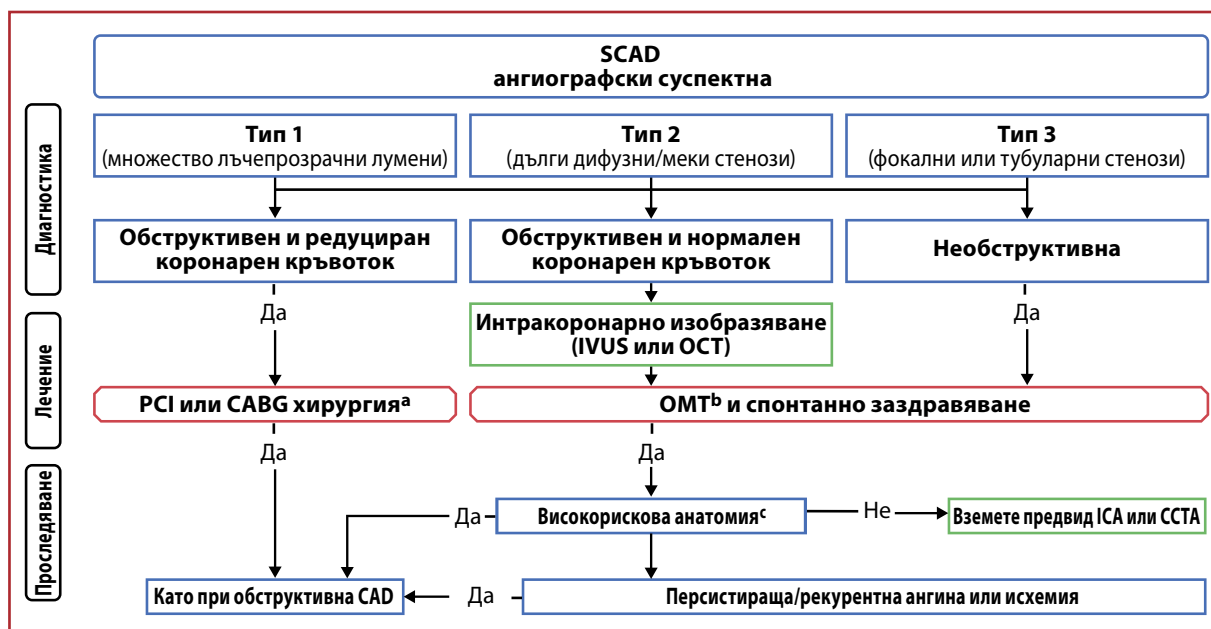
Спонтанната коронарна артериална дисекция (SCAD) се дефинира като неатеросклеротично, нетравматично или ятрогенно разслояване на стената на коронарната артерия след ваза вазорум хеморагия или интимално разкъсване, което създава фалшив лумен, коронарна компресия и миокардна исхемия по дължината на съда.^{288,289}

SCAD представлява до 4% от всички ACS, но се съобщава, че честотата е много по-висока (22 – 35% от ACS) при жени на възраст <60 години, при свързан с бременност MI и при пациенти с анамнеза за фибромускулна дисплазия, тревожност, депресия или предишна невро-психиатрични нарушения.^{290,291} Клиничните прояви могат да варират значително, но повишаване на сърдечните биомаркери, свързано с дискомфорт в гърдите, е най-честото представяне.²⁹² Има три ангиографски типа SCAD, които варират от липса

на обструкция до пълна оклузия на засегнатите коронарни съдове. SCAD тип 1 (оцветяване с контрастно вещество на артериалната стена с множество радиопрозрачен лумен) и SCAD тип 2 (дълго дифузно и плавно стесняване) с необструктивни коронарни артерии (стеноза <50%) са описани като възможни причини за MI с необструктивни коронарни артерии (MINOCA) (вижте раздел 7), докато SCAD тип 2 с тежка коронарна обструкция (>50%) и SCAD тип 3 (фокална или тубуларна стеноза, която имитира атеросклероза) трябва да се разглеждат отделно.

Тъй като SCAD може да бъде пропусната или да не се открива с CCTA, отрицателният CCTA не трябва да изключва диагнозата SCAD.²⁹³ Втререкорнарното изобразяване [оптична кохерентна томография (ОСТ) и интраваскуларен ултразвук (IVUS)] могат да бъдат най-точните възможности при неясни ситуации за доказването на интрамурален хематом или двоен лумен.²⁹⁴ Това може да е от основно значение за поставяне на правилна диагноза.²⁹⁴

Оптималното лечение на SCAD все още е неясно, тъй като никои RCTs не са сравнявали медицинската терапия със реваascularизационни стратегии. Според наличните данни, с изключение на пациентите с много висок риск, консервативният подход трябва да бъде предпочитаната стратегия.^{295–297} Решението за лечение или чрез консервативен медицински подход, или чрез извършване на PCI или CABG хирургия



Фигура 11: Диагностика и лечение на пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента, свързан със спонтанна дисекция на коронарните артерии.

CABG = коронарен артериален байпас графт(инг); CAD = коронарна артериална болест; CCTA = коронарна компютър-томографска ангиография; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; ICA = инвазивна коронарна ангиография; IVUS = вътресъдов ултразвук; OCT = оптично-кохерентна томография; OMT = оптимална медицинска терапия; PCI = перкутанна коронарна интервенция; SCAD = спонтанна коронарна артериална дисекция.

^a Избор на стратегия за ревазуларизация при високорискова анатомия според местната експертиза.

^b Бета-блокери се препоръчват, докато ползата от DAPT е съмнителна.

^c Ляв ствол или проксимална лява предна низходяща или циркумфлексна или дясна коронарна артерия, многосъдова SCAD.

Чувайте аудио-насоките на тази фигура онлайн.

трябва да бъде индивидуално и да се основава както на клинични, така и на ангиографски фактори. Възможен алгоритъм на лечение е показан във Фигура 11.

Оптималното медицинско лечение на пациенти с SCAD все още не е определено, но тъй като хипертонията е независим предиктор за повтарящ се SCAD,^{292 295 298} трябва да се има предвид агресивна антихипертензивна терапия, за да се осигури оптимален контрол на кръвното налягане. Бета-блокерите, за които се съобщава, че са сигнификантно свързани с намален риск от повтарящи се събития, трябва да бъдат предпочитаният антихипертензивен клас при тази група пациенти.²⁹⁸

Има противоречия относно ползата от антитромботичната терапия сред тези пациенти,^{292 298} но сред лекуваните с PCI пациенти трябва да се използват алгоритмите DAPT, посочени в раздел 5. Сред пациентите със SCAD, лекувани медикаментозно и имащи персистиращи или рецидивиращи симптоми, дори при липса на рецидивиращ MI или исхемия, CCTA може да се вземат предвид за проследяване.

6.1.6. Фракционен резерв на кръвотока, моментно безвъзвотно съотношение и други индекси в покой (допълнителни данни)

6.1.6.1. Фракционен резерв на кръвотока

Фракционният резерв на кръвотока (FFR) е настоящият стандарт за функционална оценка на тежестта на лезията при пациенти със средностепенна стеноза (40 – 90%) без данни за

исхемия при неинвазивни тестове или при такива с многосъдова болест. Поради микроваскуларна обструкция,²⁹⁹ хемодинамичната значимост на виновната лезия при NSTEMI-ACS може да бъде подценена.³⁰⁰ Въпреки това, изглежда надеждна за оценка на невиновна лезия в сравнение с отложено повторно измерване на FFR, CMR перфузия или SPECT.^{301–304} При пациенти с ACS, отложената ревазуларизация въз основа на FFR или моментно безвъзвотно съотношение (iFR) е свързано с по-лош клиничен резултат в сравнение с пациенти със стабилна CAD.^{305–308} Персистираща нестабилност на хемодинамично незначими стенози или наличие на повече от една нестабилна лезия може да бъде причина за по-високия риск.

По-голямата част от доказателствата, свързани със стойността на FFR в NSTEMI-ACS, са извлечени от малки подгрупи в регистри и рандомизирани проучвания (допълнителна таблица 5). В малкото рандомизирано проучване FAMOUS-NSTEMI (Fractional flow reserve versus angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-elevation myocardial infarction, Фракционен резерв на кръвотока спрямо ангиографията при управление на подхода за оптимизиране на клиничните изходи при миокарден инфаркт без ST-елевация),³⁰⁹ значително повече пациенти с NSTEMI са лекувани медицински с FFR спрямо ангиографски ръководена PCI стратегия (22,7 срещу 13,2%, $P=0,022$). Тази стратегия за функционална ревазуларизация изглежда безопасна, без да оказва влияние върху клиничните резултати при NSTEMI-ACS. Все още липсват обаче достатъчно мощни посветени рандомизирани проучвания.

6.1.6.2. Моментно безвълново съотношение и други индекси в покой

Има подновен интерес към индексите в покой, извлечени само от градиенти в покой [дистално съотношение на коронарното към аортното налягане (Pd/Pa), iFR, резерв на коронарния поток (CFR), съотношение на пълен цикъл на покой (RFR) или индекс на микроциркуляционно съпротивление (IMR)]. Две широкомащабни рандомизирани проучвания показва широко сравними резултати между FFR-ръководени и iFR-ръководени стратегии за реваскуларизация при пациенти със средна по степен стеноза.^{310,311} В тези проучвания, делът на пациентите с ОКС е бил 15 – 17%, невиновните лезии бяха изследвани, а проследяването беше ограничено до 1-годишна продължителност. За индекси в покой, различни от iFR, няма рандомизирани данни за клиничен изход.

6.1.7. Вътрекоронарно изобразяване

И двата метода за интракоронарно изобразяване, IVUS и OCT, позволяват в реално време томографска оценка на размера на съда, площта на лумена, състава и обема на плаката, както и покритие и разширяване на стента.³¹²

Съобщава се, че IVUS-насочената PCI е намалило недостатъчността на прицелния съд 12 месеца след PCI, в сравнение с ангиографски-насочената PCI в рандомизираното проучване ULTIMATE (Intravascular Ultrasound Guided Drug Eluting Stents Implantation in "All-Comers" Coronary Lesions): съответно 2,9 срещу 5,4%, (HR 0,53, 95% CI 0,31–0,90, $P=0,019$).³¹³

Клинично обусловената реваскуларизация на таргетната лезия или сигурната стент тромбоза е била по-ниска при IVUS-ръководена стратегия [1,2 срещу 2,6%, относителен риск (RR) 0,46, 95% CI 0,21–1,03, $P=0,05$]. Само 12% от набраните пациенти обаче са се представили спациенти, представени със STEMI или NSTEMI-ACS, което ограничава неговата валидност в ситуации на NSTEMI-ACS.³¹³

PCI, ръководен от OCT, е безопасна и води до подобна минимална площ на стента спрямо този при ръководена от IVUS PCI.³¹⁴ В допълнение, при OCT-ръководена PCI беше доказано, че води до по-висок FFR след PCI в сравнение с ангиографски ръководен PCI при пациенти с NSTEMI-ACS.³¹⁵ Достатъчно мощни изпитвания за клинични резултати липсват. Освен това, при пациенти с MINOCA (виж *раздел 7*), OCT е диагностичен инструмент за оценка на SCAD, ерозии и плакови руптури.³¹²

6.2. Консервативно лечение

Установената полза, свързана с коронарна реваскуларизация при пациенти с NSTEMI-ACS, доведе до значително намаляване на единствения медикаментозен подход, от 60% преди две десетилетия до 10 – 30% в съвременната ера на PCI.^{170,225,316–319} Медикаментозното лечение включва пациенти, които не подлежат на коронарна ангиография, но също и тези с обширна CAD, които не подлежат на реваскуларизация, или такива без обструктивна CAD (вижте MINOCA, *раздел 7*)

6.2.1. Пациенти, които не са кандидати за инвазивна коронарна ангиография

Тази група представлява малка подгрупа, където данните, показващи хипотетично предимство от инвазивна стратегия, са оскъдни. В зависимост от специфичните разлики в отделни държави и региони, напредналата възраст, женският пол, хроничното бъбречно заболяване (CKD), захарен

диабет, предшестваща сърдечна недостатъчност/реваскуларизация, анамнеза за рак и немоощ са основните докладвани причини за въздържание от диагностична ICA.^{170,225,316,318,319} Тези характеристики се припокриват до голяма степен с предикторите на хеморагия и исхемични нежелани събития³²⁰ и обясняват лошата прогноза на тази популация, с вътреболнична смъртност от 6–9%, която нараства съответно до 20 и 50% след 6 месеца и 3 години.³²¹

Медикаментозно лечение трябва да бъде избрано след внимателна оценка на риска, като се има предвид, че ICA използва радиалния подход е процедура с нисък риск, че нарушената функция на LV увеличава риска от смъртност и че коронарната анатомия и наличието на диабет могат да усъвършенстват стратификацията на риска и избора на фармакологична терапия (вижте *Фигури 5 – 7*). Само напредналата възраст или женският пол, при липса на тежки съпътстващи заболявания или немоощ, не трябва да се считат за достатъчна причина да не се извършва ICA и по същия начин ICA не трябва да се отказва по логистични причини.^{322,323}

6.2.2. Пациенти с коронарна артериална болест, които не подлежат на реваскуларизация

Пациенти, диагностицирани с тежка CAD, които не се поддават на какъвто и да е вид реваскуларизация, са с много висок риск от рекурентни исхемични събития.³²⁴ Често тези пациенти са жени, възрастни и/или страдащи от тежка CKD, с многосъдова CAD и анамнеза за MI или предишна реваскуларизация. Съответно, решението да не се извършва PCI е независим предиктор за повишена сърдечно-съдова смъртност, както в болницата, така и в дългосрочен план.^{188,318} Съответно, решението да не се извършва реваскуларизация трябва да се взема само при силно подобрени пациенти, където има консенсус, че рискът надвишава ползата по клинични или анатомични причини. Тези пациенти трябва да се подложат на агресивно вторично профилактично лечение с мощна антитромбоцитна терапия (вижте *Фигури 5 – 8*) и антиангинозни средства, като се вземат предвид техните съпътстващи заболявания.^{325,326}

6.3. Технически аспекти

6.3.1. Технически аспекти и предизвикателства

Основните технически аспекти на PCI при пациенти с NSTEMI-ACS не се различават от стратегиите за инвазивна оценка и реваскуларизация при други прояви на CAD. При пациенти представящи се с NSTEMI-ACS, които се считат за подходящи за PCI в един или повече съдове, имплантирането на DES от ново поколение е стандартът на грижа,^{159,327,328} докато рутинната тромбектомия не е с доказана полза при тази настройка.^{329,330} Комбинацията и продължителността на антитромботичното лечение са обяснени в *раздел 5*.

6.3.2. Съдов достъп

Навременното извършване на PCI и употребата на мощни антитромботични лекарства са намалили исхемичния риск при пациенти с NSTEMI-ACS. Тази стратегия обаче неизменно е свързана и с повишен хеморагичен риск, който засяга прогнозата поне толкова, колкото исхемичните усложнения и е свързана с нарушена преживяемост.^{331–333} Сред пациентите, подложени на PCI, свързаната с достъпа хеморагия е отговорна за 30–70% от всички кръвоизливи.³³⁴ Съществуват нарастващи доказателства, които показват, че намаляването

на хеморагиите в мястото на достъп чрез използване на радиален достъп води до значителни клинични ползи.

Две големи рандомизирани проучвания, изпитването RIVAL (Radial Vs femoral) за коронарна интервенция ($n = 7021$ пациенти с ACS) и изпитването MATRIX ($n = 8404$ пациенти с ACS)^{335,336} са демонстрирали значително по-ниски нива на хеморагия, свързана с мястото на достъп, хирургична корекция в мястото на достъп и хемотрансфузия при радиалния спрямо феморалния достъп. Двойният мета-анализ сравняващ радиалния спрямо феморалния достъп в целия спектър от пациенти с CAD, включително 30-дневно проследяване в изпитване MATRIX, са показали значителни редукции на големите хеморагии; смърт, MI или инсулт; и смъртност по всякакви причини, в полза на радиалния спрямо феморалния достъп.³³⁷

Въпреки че този ефект е бил разреден при 1-годишно проследяване, нетните клинични нежелани събития са останали по-ниски при радиален спрямо феморален достъп.³³⁶ Следователно, радиалният достъп се препоръчва като предпочитан подход при пациенти с NSTEMI-ACS, подложени на инвазивна оценка със или без PCI. Въпреки това, в зависимост от тяхната хемодинамична ситуация по време на съответна PCI и процедурни технически аспекти, феморалният достъп би могъл да бъде селективно избран вместо радиалния достъп.

6.3.3. Реваскуларизационни стратегии

Въз основа на обсервационни проучвания на пациенти с NSTEMI-ACS, ползата от ранната интервенция – в сравнение с консервативния подход – може би налага стратегия за пълна реваскуларизация, независимо от възможността за идентифициране и/или лечение на виновната лезия.^{268,277,338–340} Наскоро, данните от базата данни за PCI на Британското сърдечно интервенционно общество (British Cardiac Intervention Society) показваха сигнификантно по-ниско кумулативно ниво на смъртност при пълна едноетапна реваскуларизация в сравнение с PCI само на виновните лезии (22,5 срещу 25,9%, $P=0,0005$) при среден срок на проследяване 4,1 години (интерквартилен диапазон 2,2–5,8) сред 21 857 пациенти с NSTEMI-ACS с многоклонова CAD, подложени на PCI.

Тази дългосрочна полза се наблюдава въпреки първоначалното нарастване на болничната смъртност с едноетапна пълна реваскуларизация (2,3 срещу 1,5%, $P=0,002$). трябва да бъде допълнително оценена.³⁴¹ Дали този първоначален повишен риск с едноетапна пълна реваскуларизация може да бъде намален чрез поэтапна пълна реваскуларизация се нуждае от допълнителна оценка.

За разлика от ситуацията при STEMI,^{342–344} има само едно рандомизирано проучване, посветено на ролята на единична спрямо многоклонова PCI при пациенти с NSTEMI-ACS, [изпитване SMILE (Impact of Different Treatment in Multivessel Non ST Elevation Myocardial Infarction Patients: One Stage Versus Multistaged Percutaneous Coronary Intervention)].³⁴⁵ Пълната едноетапна коронарна реваскуларизация е довела до по-малко неблагоприятни сърдечно-съдови и мозъчно-съдови събития (дефинирани като сърдечна смърт, смърт, реинфаркт, ре-хоспитализация за нестабилна ангина, повторна коронарна реваскуларизация и инсулт за 1 година), в сравнение с пълна коронарна реваскуларизация при многоклонова PCI по време на съответната хоспитализация (HR 0.55, 95% CI 0.36–0.83, $P=0.004$).³⁴⁵ Тази полза е била до голяма степен определена от сигнификантна редукция на повторните реваскуларизации чрез едноетапна многоклонова PCI (HR 0.52, 95% CI 0.31–0.88, $P=0.01$).³⁴⁵

Тъй като обаче стремежът към пълнота на реваскуларизацията при някои пациенти със сложна коронарна анатомия може да увеличи риска от PCI или изисква CABG, разумно е, при липса на големи клинични данни, необходимостта и времето на пълната реваскуларизация да се приспособи към функционална значимост на всички стенози, възраст, общо състояние на пациента и съпътстващи заболявания и LV функция. Освен това, изборът на подход за реваскуларизация може да е свързан с предпочитания на пациента. За пациенти с NSTEMI-ACS, представящи се с CS, рандомизирани те доказателства не поддържат рутинна незабавна многосъдова PCI (вижте подробности в *раздел 8.1*).³⁴⁶

6.4. Аорто-коронарен байпас

Приблизително 5 – 10% от пациентите с NSTEMI-ACS се нуждаят от CABG³⁴⁷ и те представляват предизвикателна подгрупа, тъй като са с високорискови характеристики в сравнение с пациенти подложени на планова CABG. При липса на рандомизирани данни, оптималното време за неспешен CABG при пациенти с NSTEMI-ACS трябва да се определи индивидуално.³⁴⁸ Рискът от исхемични събития, може би свързани със субоптимална антитромбоцитна терапия, докато се изчаква хирургия, е по-малко от 0.1%, докато периперативните усложнения свързани с тромбоцитни инхибитори са повече от 10%.³⁴⁹ при пациенти с продължаваща исхемия или хемодинамична нестабилност и с показания за CABG, трябва да се извърши спешна операция, а да не се отлага в резултата на излагането на антитромбоцитна терапия.

Ако е необходимо да се извърши CABG, трябва да се приложат всички усилия за свеждане до минимум на аортната манипулация, работа извън помпа ако аортата е калцирана или или пациентът е с висок риск, стремеж да се постигне пълна реваскуларизация и да се приложи измерване на дебитата в графтовете.

6.5. Перкутанна коронарна интервенция спрямо коронарна артериална байпас хирургия

Няма рандомизирано сравнение между PCI спрямо CABG хирургия в специфичната ситуация на NSTEMI-ACS. В анализа на индивидуални данни на пациенти от изпитванията BEST (Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery), PRECOMBAT (Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease) и SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and cardiac surgery), които са сравнили PCI с CABG, от 3280 пациенти с многоклонова CAD или стволова болест само 77 пациенти (2.2%) са се представили с NSTEMI, а 1169 пациенти (35.7%) са се представили с нестабилна ангина.³⁵⁰ Сред пациентите с NSTEMI-ACS, след 5-годишно проследяване, рискът от смърт, MI или инсулт е бил сигнификантно намален с CABG в сравнение с PCI (HR 0.74, 95% CI 0.56–0.98, $P=0.036$). Разликата се е дължала на намалена честота на MI с CABG (3.8% vs. 7.5%, HR 0.50, 95% CI 0.31–0.82, $P=0.006$).³⁵⁰ На базата на популационен анализ, ползата от CABG спрямо PCI е била потвърдена при пациенти с диабет, които са се представили с ACS. След 3-годишно проследяване, комбинираната честота на смъртност по всякакви причини, нефатален MI или

нефатален инсулт е била по-ниска при CABG в сравнение с PCI (20.8 vs. 33.4%, $P<0.01$).³⁵¹ Вzeti заедно, доказателствата от тези гореспоменати RCTs са ограничени, за да подкрепят едната реваскуларизационна стратегия спрямо другата, особено при пациенти с NSTEMI.

И така, наличните понастоящем данни предполагат косвено, че критериите, прилагани при пациенти със стабилна ИБС, за да ръководят избора на модалност на реваскуларизацията (Препоръки ESC/EACTS 2018 за миокардна реваскуларизация)²⁰⁵, трябва да се прилагат и за стабилизиранни пациенти с NSTEMI-ACS, особено при пациенти с диабет.³⁵⁰⁻³⁵⁴

При сложни случаи се препоръчва обсъждане в сърдечния тим и използване на SYNTAX скор, особено предвид възможностите му да предсказва смърт, MI и реваскуларизация при пациенти с NSTEMI-ACS с многоклонова CAD подложени на PCI.³⁵⁵ Освен това се препоръчва изчисляване на STS (Society of Thoracic Surgeons) скор за оценка на вътреболничната или 30-дневната смъртност и вътреболничната заболяемост след CABG сред високорискови пациенти.³⁵⁶ За клинични и анатомични характеристики в полза на CABG се считат диабет, намалена LV изтласкваща фракция (LVEF) (<40%), противопоказания за DAPT, рекурентна дифузна инстен рестеноза, анатомични и технически аспекти, които най-вероятно ще доведат до непълна реваскуларизация с PCI, и нуждата от сърдечно-съдова хирургия. Тези в полза на PCI са клинични и анатомични характеристики, като наллии на тежка коморбидност (неотразена в скорвете), напреднала възраст/немоощ или намалена очаквана преживяемост, ограничена подвижност, състояния които засягат рехабилитационния процес, анатомични и технически аспекти най-вероятно водещи до непълна реваскуларизация чрез CABG хирургия, поради лошокачествени или липсващи кондюити, тежка гръдна деформация или сколиоза, последствия от облъчване на гръдния кош и порцеланова аорта.

6.6. Специфични ситуации

6.6.1. Поведение при пациенти с продължаваща миокардна исхемия

Тези пациенти се характеризират с непреодолим риск за развитие на STEMI, начало на живото-застрашаващи аритмии, остра сърдечна недостатъчност и CS. Те трябва да бъдат подложени на коронарна ангиография в рамките на 2 часа след приемането в болница с намерение за извършване на реваскуларизация. На базата на публикувани данни, този подход намалява вътре-болничната смъртност и смъртността при ранно и средносрочно проследяване,^{281,357} като намалява и риска от нов MI в предкатетеризационния период дължината на болничния престой.²⁷⁸

6.6.2. Поведение при пациенти със сърдечен арест

Подходът при пациенти представящи се с ресусцитиран сърдечен арест и съпътстващ NSTEMI-ACS трябва да бъде индивидуален, според хемодинамичния им и неврологичен статус.

При извънболничен сърдечен арест и никаква ST-елевация без CS, неселективната незабавна инвазивна стратегия не превъзхожда забавена инвазивна стратегия, както скоро беше показано в рандомизираното изпитване COACT (Coronary Angiography after Cardiac Arrest, Коронарна ангиография след сърдечен арест).²⁷⁸ Това проучване е включило 552 пациенти, които са били успешно реанимирани след

извънболничен сърдечен арест и не са имали признаци на STEMI. Не е била наблюдавана разлика в 90-дневната преживяемост между тези две стратегии, 64,5% в незабавната срещу 67,2% в забавената ангиографска стратегия (OR 0,89, 95% CI 0,62–1,27, $P=0,51$).³⁵⁸ изпълнение на ICA при пациенти с NSTEMI-ACS. Въпреки това, няколко продължаващи проучвания допълнително ще определят възможната полза от ранен инвазивен подход.³⁵⁹ (OR 0.89, 95% CI 0.621.27, $P=0.51$).³⁵⁸ По тази причина изглежда разумно да се забави изпълнението на ICA сред пациентите с NSTEMI-ACS.³⁵⁸ Въпреки това, няколко продължаващи проучвания допълнително ще определят възможната полза от ранен инвазивен подход.³⁵⁹

При намиращи се в кома оцелели, трябва незабавно да се извърши ехокардиография за по-нататъшна оценка на диференциални диагнози. При съмнение за аортна дисекция или белодробна емболия се препоръчва CT.^{360,361}

6.7. Препоръки за коронарна реваскуларизация

Препоръки за коронарна реваскуларизация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Тайминг на инвазивната стратегия		
Незабавна инвазивна стратегия (<2 часа) се препоръчва при пациенти с поне един от следните много високорискови критерии: - Хемодинамична нестабилност или CS. - Повтаряща се или рефрактерна болка в гръдите въпреки медицинско лечение. - Животозастрашаващи аритмии. - Механични усложнения на MI. - Сърдечна недостатъчност, ясно свързана с NSTEMI-ACS. - Наличие на депресия на ST-сегмента >1 mm в ≥6 отвеждания, допълнителни към елевацията на ST-сегмента в aVR и/или V1.	I	C
Препоръчва се ранна инвазивна стратегия в рамките на 24 часа при пациенти с някой от следните критерии за висок риск: - Диагностика на NSTEMI, предложена от диагностичния алгоритъм, препоръчан в раздел 3. - Динамични или вероятно нови съседни промени в ST/T-сегмента, предполагащи продължаваща исхемия. - Преходна елевация на ST-сегмента.^{273,362} - Рисков скор GRACE >140.^{271,272,277}	I	A
Препоръчва се селективна инвазивна стратегия след подходящо изследване на исхемия или откриване на обструктивна CAD от CCTA при пациенти, считани за нискорискови. ^{267,268,363}	I	A
Отложено, за разлика от незабавната ангиография, трябва да се има предвид при хемодинамично стабилни пациенти без елевация на ST-сегмента, успешно реанимирани след извънболничен сърдечен арест. ^{358,364}	IIa	B
Технически аспекти		
Радиалният достъп се препоръчва като стандартен подход, освен ако не са налице първостепенни процедурни съображения. ^{336,337}	I	A
DES се препоръчват спрямо голи метални стентове за всяка PCI, независимо от: - Клинично представяне. - Тип лезия. - Планирана не-сърдечна хирургия. - Очаквана продължителност на DAPT. - Съпътстваща антикоагулантна терапия.^{354,365,366}	I	A

Продължава

Продължение		
Препоръчва се стратегията за реваскуларизация (PCI само на виновната лезия/многоклонова PCI/CABG) да се основава на клиничния статус и съпътстващите заболявания на пациента, както и тежестта на заболяването [т.е. разпространението и ангиографската характеристика на лезията (напр. SYNTAX скор)], в съответствие с принципите за стабилна CAD. ³⁵⁰ Решението за незабавна PCI на виновната стеноза, обаче, не изисква консултация с сърдечен тим.	I	B
Пълна реваскуларизация трябва да се има предвид при пациенти с NSTEMI-ACS без CS и с многоклонова CAD.	IIa	C
При съмнение, за диагностициране на SCAD трябва да се вземе предвид интракоронарна образна диагностика.	IIa	C
Пълна реваскуларизация по време на индекс PCI може да се вземе предвид при пациенти с NSTEMI-ACS и многосъдова болест. ³⁴⁵	IIb	B
По време на индицирана PCI може да се използва FFR-ръководена реваскуларизация на невинна NSTEMI-ACS лезия. ³⁰²	IIb	B
CABG = коронарен артериален байпас графт(инг); CAD = коронарна артериална болест; CCTA = коронарна компютър-томографска ангиография; CS = кардиогенен шок; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; DES = медикамент-излъчващ стент; FFR = фракционален резерв на кръвотока; GRACE = Глобален регистър на остри коронарни събития; MI = миокарден инфаркт; NSTEMI = миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента; PCI = перкутанна коронарна интервенция; SCAD = спонтанна коронарна артериална дисекция; SYNTAX = Синергия между PCI с Taxus и сърдечна хирургия.		
^a Клас на препоръките.		
^b Ниво на доказателственост.		

7. Миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии и алтернативни диагнози

Въпреки че първоначално се съобщава за поява на AMI без сигнификантна CAD преди почти 80 години,³⁶⁷ а резултатите бяха окончателно описани преди 13 години,³⁶⁸ терминът MINOCA беше използван едва наскоро за описание на тези пациенти.³⁶⁹

Съответно, MINOCA първоначално се счита като работеща диагноза по време на ангиографията, докато по-нататъшната оценка не изключи други възможни причини за повишаване на тропонина. Това включва хетерогенна група от подлежащи причини, които могат да включват както коронарни, така и не-коронарни патологични състояния, като последните включват сърдечни и извънсърдечни нарушения.³⁷⁰ В сравнение с пациенти с обструктивна CAD, пациентите с NSTEMI-ACS, диагностицирани с MINOCA, е по-вероятно да са по-млади и жени, а по-малко вероятно диабетици, с хипертония или дислипидемия,^{371,372} предполагащи преобладаваща роля на не-атеросклеротични етиологии и на необичайни или обичайни рискови фактори, като психо-социални аспекти, инсулинова резистентност и възпаление.³⁷³

Въпреки това, всички проучвания оценяващи прогнозата при пациенти с MINOCA са значително разнородни по отношение на критериите за включване, измерванията за клиничен изход и продължителността на проследяването;

някои съобщават за преобладаване на твърди крайни точки като смъртност или реинфаркт,^{374,375} но малко съобщават за изход сред популациите с MINOCA, както и с CAD.³⁷⁶ Въпреки че са свързани с по-добра прогноза в сравнение с пациенти с ACS с обструктивна CAD,^{371,372,376–379} пациенти с MINOCA имат по-ниска преживяемост, отколкото здрави индивиди със съответна възраст и пол.^{371,372,376–379} Важно е, че този излишък от нежелани събития се съобщава както при ранно, така и при късно проследяване.^{371,372,376–379}

Терминът MINOCA е широко използван в миналото и често е погрешно класифициран, ограничавайки всички аспекти на болестното описание, управление и лечение. Въпреки че има съвременна декларация за позиция от ESC и АНА, съществува голяма вариативност в начина, по който пациентите със съмнение за MINOCA се оценяват и лекуват.^{380,381} Степента на прилаганите диагностични и терапевтични стратегии често зависи от местни не-стандартизирани практики и варира широко.

Изявлението на ESC за позиция относно MINOCA предлага следните критерии за MINOCA.³⁸⁰

- (1) Критерии за AMI, както са дефинирани в "Трета универсална дефиниция на MI".³⁶⁹
- (2) Необструктивни коронарни артерии, както според ангиографските препоръки, без лезии $\geq 50\%$ в големи епикардни съдове.
- (3) Никаква друга клинично явна клинична причина, която може да служи като алтернативна причина за острата клиника.

Въз основа на тази дефиниция на ESC, пациентите с миокардит и със синдром на Takotsubo, наред с други неischemични състояния, бяха обозначени като MINOCA.³⁸⁰

Въпреки това, фундаментално за дефиницията на MINOCA е диагнозата MI с повишени сърдечни биомаркери, типичен сърдечен тропонин >99-ия перцентил от горното референтно ниво с покачване или спадане на нивото при серийна оценка. Въпреки че повишените нива на тропонин са показателни за увреждане на миоцитите с освобождаването на този вътреклетъчен протеин в системното кръвообращение, процесът не е болестно специфичен и може да е резултат от ischemични или неischemични механизми.

По тази причина, най-новото научно заявление на АНА осигурява официално и актуализирано определение за широко обхващащия термин MINOCA, включващ Четвъртото универсално определение за миокарден инфаркт.³⁸¹ Таблица 14 представя настоящите критерии за дефиниция на MINOCA, което със сегашния консенсус вече изключват миокардита и Takotsubo синдрома от окончателната диагноза MINOCA.³⁸¹ Интересното е, че при някои пациенти синдромът Takotsubo може да бъде задействан от NSTEMI или STEMI.³⁸² Нещо повече, що се отнася до Takotsubo синдрома, няма RCTs, които да подкрепят специфично лечение и следователно всички препоръки досега се основават на експертни становища.³⁸³

Той предоставя също така клинично полезна рамка и алгоритми, отнасящи се до диагностичната оценка и подход при тези пациенти, което включва основно "светофарен" клиничен алгоритъм (Фигура 12).

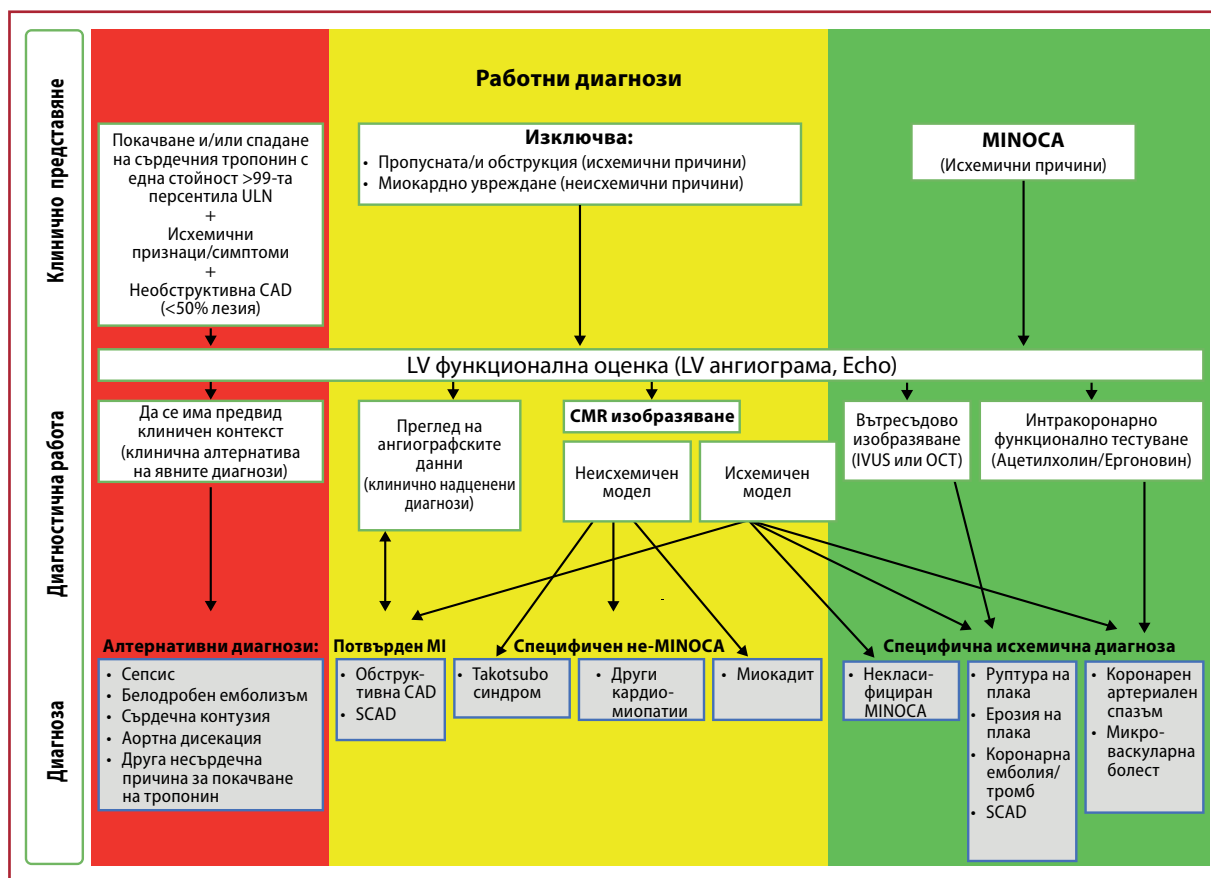
Въз основа на първоначалната работна диагноза трябва незабавно да се извърши правилна първоначална оценка на движението на стените на LV в остри условия чрез използване на LV в зависимост от бъбречната функция или ехокардиография. Аномалиите на регионалното движение

Таблица 14: Диагностични критерии за миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии**The diagnosis of MINOCA is made in patients with AMI fulfilling the following criteria:**

- AMI (модифициран по критериите на "Четвърта универсална дефиниция на миокардния инфаркт"):
 - Откриване на покачване или спадане на сърдечния тропонин с поне една стойност над горната референтна граница на 99-ия перцентил и
 - Потвърждаващи клинични доказателства за инфаркт, както е показано от поне едно от следните:
 - Симптоми на миокардна исхемия
 - Нови исхемични електрокардиографски промени
 - Развитие на патологични Q вълни
 - Образни доказателства за нова загуба на жизнеспособен миокард или нова аномалия на движението на регионалната стена по модел, съответстващ на исхемична причина
 - Идентифициране на коронарен тромб чрез ангиография или аутопсия
- Необструктивни коронарни артерии при ангиография:
 - Определя се като отсъствие на обструктивно заболяване при ангиография (т.е. без стеноза на коронарните артерии $\geq 50\%$) при който и да е епикарден съд. Това включва пациенти с:
 - Нормални коронарни артерии (без ангиографска стеноза)
 - Леки луминални нарушения (ангиографска стеноза $<30\%$ стенози)
 - Умерени коронарни атеросклеротични лезии (стенози $>30\%$, но $<50\%$)
- Няма специфична алтернативна диагноза за клиничното представяне:
 - Алтернативните диагнози включват, но не се ограничават до, неисхемични причини като сепсис, белодробна емболия и миокардит

AMI = остър миокарден инфаркт; MINOCA = миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии.

^a Забележете, че може да се наложи допълнителен преглед на ангиограмата, за да се гарантира липсата на обструктивно заболяване.



Фигура 12: Диагностичен алгоритъм за инфаркт на миокарда с необструктивни коронарни артерии, използващ световна схема.

Червеното показва незабавна алтернативна диагноза без допълнителни тестове. Жълтото показва първоначална работеща диагноза, която може да доведе до окончателната диагноза MINOCA или алтернативни диагнози. Зеленото означава окончателна диагноза MINOCA. CAD = коронарна артериална болест; IVUS = вътресъдов ултразвук; MINOCA = миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии; CMR = сърдечен магнитен резонанс; Echo = ехокардиограма; LV = левокамерен/а/о/и; OCT = оптична кохерентна томография; SCAD = спонтанна коронарна артериална дисекция; ULN = горна граница на нормата.

Чувайте аудио-насоките на тази фигура онлайн.



Препоръки при миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При всички пациенти с първоначална работна диагноза MINOCA се препоръчва да се следва диагностичен алгоритъм, за да бъде разграничена истинската MINOCA от алтернативните диагнози.	I	C
Препоръчва се CMR да се извършва при всички пациенти с MINOCA без очевидна подлежаща причина. ³⁷⁰	I	B
Препоръчва се лечение на пациенти с първоначална диагноза MINOCA и окончателно установена основна причина, съгласно спецификите за заболяването препоръки.	I	C
Пациенти с окончателна диагноза MINOCA с неизвестна причина могат да бъдат лекувани съгласно указанията за вторична профилактика на атеросклеротично заболяване.	IIb	C

CMR = сърдечен магнитен резонанс; MINOCA = миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии.

^a Клас на препоръките

^b Ниво на доказателственост.

на стената могат да показват епикардна причина за MINOCA или други специфични причини, които могат да доведат до изключването на MINOCA. CMR е един от ключовите диагностични инструменти в този алгоритъм за диференциалната диагноза на Takotsubo синдром,³⁸⁴ миокардит,^{385,386} или истински MI.³⁸⁷

CMR има способността да идентифицира основната причина при цели 87% от пациентите с MINOCA.³⁸⁸ В субендокарда, късното гадолиниевое усилване може да показва исхемична причина, докато субепикардната локализация може да показва кардиомиопатии или миокардит, а отсъствието на съответно гадолиниевое усилване с оток и придружаващи специфични аномалии на движение на стената е отличителен белег на Takotsubo синдрома.^{387,388} В мета-анализ на пет проучвания, включващи 556 пациенти с първоначална диагноза MINOCA, CMR е идентифицирал като основна причина миокардит при 33% от пациенти.³⁸⁹

Вътрекоронарно тестване с ацетилхолин или ергонолин може да се извърши, когато се подозира коронарен или микроваскуларен спазъм.^{390,391} Вътрекоронарното изобразяване с IVUS³⁹² или OCT^{393,394} може също да бъде ценно за откриване на неразпознати причини при коронарна ангиография, особено когато има подозрения за тромб, руптура на плака, или ерозия или SCAD.

Белодробната емболия също трябва да се разглежда като алтернативна диагноза като възможна причина за миокардно увреждане и тази диагноза може да бъде изключена чрез допълнително изследване на D-димер, BNP и/или СТ белодробна ангиография,³⁶¹ когато е подходящо. Освен това, други състояния с дисбаланс между кислородна доставка и нужда на миокарда или повишаване на сърдечния тропонин трябва да се разглеждат като потенциални причини за миокардно увреждане, като например хипертонична криза, тахикардит, сепсис, тежка анемия и сърдечна контузия, сред другите причини.

Пациенти с първоначална диагноза MINOCA и основна причина, установена по време на диагностичната работа, трябва да бъдат лекувани и проследявани в съответствие с препоръките при конкретната диагноза. Например, пациентите с MINOCA, изписани с окончателна диагноза NSTEMI-ACS или MINOCA с неизвестна причина, трябва да бъдат проследявани като пациенти с ACS при обструктивна CAD.

Всъщност, въпреки оптималната обработка, причината за MINOCA остава неопределена при 8–25% от пациентите.^{5,380,395} Това състояние, идентифицирано като “инфаркт на миокарда по неизвестни/неясни причини”, представлява терапевтична дилема. Лечението трябва да е насочено към най-вероятните причини за MINOCA, с отрицателни прово-

киращи тестове и CMR, а именно вазоспастична ангина, разкъсване на коронарните плаки и тромбоемболизъм. Ползата от DAPT (аспирин + P2Y₁₂ рецепторен инхибитор) трябва да има предвид на базата на патофизиологични съображения. Доказателствата обаче са оскъдни.

Като рутинно лечение може да се препоръча фармакологична терапия с аспирин, статини, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE)/ангиотензин рецепторни блокери (ARBs) и калциеви антагонисти (в случай, че все още има съмнения за вазоспазм).³⁹⁶ Благоприятни ефекти по отношение на смъртността от всички причини (статини, бета-блокери), сърдечно-съдова смърт (статини), AMI (бета-блокери), инсулт (статини) и MACE (статини, ACE инхибитор/ARB) на 12 месеца в национален регистър.³⁹⁷ Въпреки това, този регистър не прилага настоящите критерии на MINOCA³⁹⁷, следователно направените изводи трябва да се тълкуват с повишено внимание. Тези лекарства са показали значителни дългосрочни благоприятни ефекти по отношение на смъртността по всякакви причини (статини, бета-блокери), сърдечно-съдова смърт (статини), AMI (бета-блокери), инсулт (статини) и MACE (статини, ACE инхибитор/ARB) след 12 месеца в национален регистър.³⁹⁷ Този регистър обаче не прилага настоящите критерии за MINOCA,³⁹⁷ следователно направените заключения трябва да се интерпретирани с повишено внимание.

8. Специални популации

8.1. Сърдечна недостатъчност и кардиогенен шок

Диагнозата остра сърдечна недостатъчност е често усложнение на NSTEMI-ACS и е свързано с двукратно до четирикратно по-висок риск от вътреболнична смъртност, в сравнение с NSTEMI-ACS без остра сърдечна недостатъчност.^{398–401}

Диагнозата NSTEMI-ACS в контекста на остра сърдечна недостатъчност може да бъде предизвикателна, тъй като пациентите с остра сърдечна недостатъчност могат да се представят с гръден дискомфорт, миокардно увреждане с повишен тропонин може да настъпи в отсъствие на обструктивна CAD,³ а ECG може да не става за интерпретиране (бедрен блок или пейсиран ритъм).⁴⁰² Впоследствие, може да е необходима коронарография, за поставяне на диагноза NSTEMI-ACS.

Поведението при остра сърдечна недостатъчност трябва да следва настоящите препоръки.^{403,404} Трябва да се направи спешна ехокардиография, за да се събере ин-

формация относно LVEF, дали има сегментни смущения в движението на стената, деснокамерната функция, наличие на клапна сърдечна болест и обемно натоварване.^{96,205,405} Стратегията за реваскуларизация трябва да се базира на коронарната анатомия, LV функцията, съпътстващи заболявания, функционална значимост на стенозите и изчисления хирургичен риск според консенсус на сърдечния тим и въз основа на настоящите препоръки.²⁰⁵

CS може да се появи при до 4% от пациентите с NSTEMI-ACS.^{406,407} Ишемично обусловена сърдечна недостатъчност, остра тежка митрална регургитация и механични усложнения са основните предизвикващи причини. Тези пациенти трябва да бъдат прехвърлени възможно най-скоро в третичен център, където може да се извърши ICA. В главни центрове е показана незабавна коронарография и трябва да се извърши PCI. Почти 80% от тези пациенти имат многосъдова CAD. На базата на изпитване CULPRIT-SHOCK (Culprit Lesion Only PCI versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock),⁴⁰⁸ невиновни лезии обикновено не трябва да бъдат лекувани незабавно, а стратегията незабавна PCI трябва да е ограничена само до виновната лезия. В CULPRIT-SHOCK, PCI само на виновната лезия е довела до сигнификантна редукция на смъртността по всякакви причини или бъбречно заместваща терапия при 30-дневно последяване, което е в полза на PCI само на виновната лезия с евентуална етапна реваскуларизация [RR 0.83, (95% CI 0.71–0.96)].⁴⁰⁸ Рискът от смърт по всякакви причини при стратегията PCI само във виновната лезия е бил сигнификантно по-нисък в сравнение с незабавен многоклонов PCI при 30-дневно проследяване (RR 0.84, 95% CI 0.72–0.98, $P=0.03$). Резултатите за комбинираната крайна точка са се запазили при 1-годишно проследяване, докато разликата в смъртността е била сведена главно до първите 30 дни.^{346,408}

При пациенти с коронарна анатомия неподходяща за PCI, има показания за незабавен CABG.

При избрани пациенти може да се обмисли перкутанна механична циркулаторна поддръжка и/или вено-артериална екстракорпорална мембранна оксигенация, в зависимост от възрастта, коморбидностите, неврологичната функция и тежестта на CS. В ход са няколко RCTs (допълнителна таблица б). Понастоящем не е доказана полза за преживяемостта от тези устройства в сравнение с употребата на интра-аортна балонна помпа (IABP).^{409,410} Нещо повече, в голям ретроспективен регистър с 48 306 хемодинамично нестабилни пациенти (44% NSTEMI), подложени на PCI, по-висока смъртност и честота на хеморагиите са наблюдавани при поддръжка с Impella в сравнение с IABP.⁴¹¹ Подобни резултати са наблюдавани в друг регистър, ограничен до пациенти с CS, където поддръжката с Impella също е била свързана с повече усложнения и по-висока смъртност, дори след уеднаквяване на тенденциите.⁴¹²

Както показва изпитване II на IABP-SHOCK (Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock), IABP не намалява смъртността след 30 дни, 1 година или 6 години.^{413–415} Поради това, IABP не се препоръчва на рутинна база, докато в ситуации на свързани с ACS механични усложнения използването ѝ трябва да се има предвид.

За NSTEMI-ACS и стабилизирана сърдечна недостатъчност, в съответствие със сегашните препоръки трябва да се предложат базирани на доказателства фармакотерапии, включително бета-блокери, ACE инхибитори или ARB и минерал-кортикоидни рецепторни антагонисти (MRA).⁴⁰⁴

Препоръки при пациенти с остър коронарен синдром без ST-елевация със сърдечна недостатъчност или кардиогенен шок

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Спешна коронарография се препоръчва при пациенти с CS, усложняващ ACS. ^{205,416,417}	I	B
Спешна PCI на виновната лезия се препоръчва за пациенти с CS, поради NSTEMI-ACS, независимо от забавянето във времето от появата на симптома, ако коронарната анатомия е податлива на PCI. ^{205,417}	I	B
Спешен CABG се препоръчва за пациенти с CS, ако коронарната анатомия не е податлива на PCI. ^{205,417}	I	B
Препоръчително е да се извърши незабавна ехокардиография, за да се оцени LV и клапната функция и да се изключат механични усложнения.	I	C
В случаи на хемодинамична нестабилност се препоръчва спешно хирургично или катетърно възстановяване на механични усложнения на ACS, както е решено от сърдечния тим.	I	C
При механични усложнения, свързани с NSTEMI-ACS, трябва да се има предвид използване на IABP.	IIa	C
При избрани пациенти с ACS и CS може да се има предвид краткосрочна механична подкрепа на кръвообращението в зависимост от възрастта на пациента, съпътстващите заболявания, неврологичната функция и перспективите за дългосрочно оцеляване и прогнозирано качество на живот.	IIb	C
Не се препоръчва рутинно използване на IABP при пациенти с CS и без механични усложнения, поради ACS. ^{413,414,415}	III	B
Рутинна незабавна реваскуларизация на невиновни лезии при пациенти с NSTEMI-ACS с многосъдова болест, представящи се с CS, не се препоръчва. ^{346,408}	III	B

ACS = остри коронарни синдроми; CABG = коронарен артериален байпас графт(инг); CS = кардиогенен шок; IABP = интра-аортна балонна помпа; LV = левокамерен/а/о/и; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без ST-елевация; PCI = перкутанна коронарна интервенция.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

8.2. Захарен диабет

Пациентите с диабет се представят по-често с нетипични симптоми, отколкото пациенти без диабет. Те имат по-често мултифокална CAD,⁴¹⁸ по-рядко получават съответно на препоръките лечение и имат по-лош клиничен изход.⁴¹⁹ Независимо от това, изборът на антитромботици и инвазивна стратегия не трябва да се различават от тези без диабет. В сравнение с клопидогрел, по-мощните инхибитори на тромбоцитите водят до по-високи намаления на абсолютния риск при пациенти с диабет.^{420,421}

При постъпване в болница се препоръчва на всички пациенти с NSTEMI-ACS да се направи оценка на гликемичния статус, независимо от анамнеза за диабет, и да се следи често при пациенти с диабет или хипергликемия. Имайки предвид, че в острата фаза на NSTEMI може да има хипергликемия, съществува вероятност за фалшиво положителна диагноза диабета. Следователно, диагнозата диабет трябва да бъде потвърдена след болничния престой. При критично болни пациенти съществува риск от събития, свързани с хипогликемия, когато се използва интензивна инсулинова

терапия.⁴²² Не е неразумно при пациенти с NSTEMI-ACS хипергликемията да се контролира чрез поддържане на глюкозната концентрация в кръвта $<11.0 \text{ mmol/L}$ или $<200 \text{ mg/dL}$, като се избягва хипогликемия, но интензивно инсулиново лечение не трябва да се предлага рутинно, освен ако не е клинично показано. Интензивна липидна модификация е показана за вторична профилактика.⁴²³ При пациенти със захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания (CVD) трябва да се има предвид многофакторен подход към лечението на захарен диабет с прицелни стойности на лечението.

Препоръки за захарния диабет при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се всички пациенти с NSTEMI-ACS да се изследват за диабет, а при пациенти с известен диабет или хипергликемия при приемане, нивата на кръвната захар да се проследяват често.	I	C
Препоръчва се избягване на хипогликемия. ^{424–427}	I	B
Трябва да се обмисли терапия за понижаване на глюкозата при пациенти с ACS с кръвна глюкоза $>10 \text{ mmol/L}$ ($>180 \text{ mg/dL}$), като целта е адаптирана към съпътстващите заболявания, а епизодите на хипогликемия трябва да се избягват. ^{422,428–430}	IIa	B
При пациенти с диабет и CVD трябва да се вземе предвид мултифакторен подход към лечението на захарен диабет и прицелно лечение. ^{431–436}	IIa	B
Трябва да се има предвид по-малко строг контрол на глюкозата, както в острия фаза, така и при проследяване, при пациенти с по-напреднала CVD, по-висока възраст, по-голяма продължителност на диабета и повече съпътстващи заболявания.	IIa	C

ACS = остри коронарни синдроми; CVD = сърдечно-съдова болест; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

8.3. Хронична бъбречна болест

При всички пациенти с NSTEMI-ACS се препоръчва оценка на бъбречната функция чрез eGFR по прогностични причини и за идентифициране на пациенти с риск от контраст-индуцирана нефропатия. Въпреки че хората с CKD имат по-лоша прогноза в условията на NSTEMI-ACS, отколкото индивидите с нормална бъбречна функция, те по-рядко получават базирани на доказателства лечения като антитромботични средства и ранна инвазивна стратегия.^{437,438}

Диагнозата на NSTEMI-ACS при пациенти с CKD може да бъде предизвикателство, тъй като са чести както леки повишения на сърдечния тропонин, така и отклоненията в ECG аномалии (напр. свързани с електролитни нарушения или хипертонична сърдечна болест). Следователно, новите промени в ECG трябва да се диференцират от предшествващи аномалии и абсолютни промени в сърдечния тропонин (т.е. увеличаване и/или намаляване) трябва да бъдат преценени, за да се разграничи MI от състояния, свързани с хронично сърдечно увреждане.

Анализите на NT-proBNP запазват висока диагностична и прогностична точност и следователно клинична полезност при пациенти с бъбречна дисфункция.^{35,89,439} Праг от $<5 \text{ ng/L}$ може да изключи миокардно увреждане при тази популация.⁸⁹ Нещо повече, пациенти с концентрации на тропонин

>99 -та персентила имат два пъти по-голям риск от сърдечни събития на 1 година, независимо от диагнозата.⁸⁹

Пациентите с напреднала бъбречна заболяване е по-малко вероятно да получат инвазивна стратегия.⁴⁴⁰ Въпреки че общата 1-годишна смъртност е по-ниска при инвазивна стратегия, ползата от такава стратегия намалява с по-голяма редукция на бъбречната функция и без влияние върху смъртността сред пациентите с $\text{eGFR} <15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ и сред тези, получаващи диализа.

Когато се избере инвазивна стратегия, трябва да се предприемат мерки за предотвратяване на контраст-индуцирана нефропатия, за което основният подход е адекватна хидратация.^{441–446} Статините във висока доза, независимо от риска от контраст-индуцирана нефропатия, са показани за вторична профилактика.⁴⁴² За подробни препоръки за предотвратяване на контраст-индуцирана нефропатия се консултирайте с Препоръки на ESC/EACTS 2018 върху миокардната реваскуларизация, *раздел 10.2*.²⁰⁵

Изборът и дозата на антитромботичните лекарства трябва да бъдат внимателно обмислени при пациенти с CKD, тъй като тези пациенти са с повишен хеморагичен риск. Докато повечето антикоагуланти се нуждаят от корекция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност, това не се отнася за пероралните антитромботични средства.⁴⁴⁷ Въпреки това, при пациенти със стадий 5 CKD (т.е. $\text{eGFR} <15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), няма данни с достатъчна безопасност и ефикасност данни за употребата на P2Y₁₂ рецепторни инхибитори.

Препоръки при пациенти с хронична бъбречна болест и остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се прилагането на същите диагностични и терапевтични стратегии при пациенти с CKD (може да се наложи коригиране на дозата), както при пациенти с нормална бъбречна функция.	I	C
Препоръчва се оценка на бъбречната функция чрез eGFR при всички пациенти.	I	C

Миокардна реваскуларизация при пациенти с CKD

При инвазивни стратегии се препоръчва използване на ниско- или изомоларен контрастен носител (при най-ниския възможен обем). ^{205,441,442,445,446}	I	A
При инвазивни стратегии, ако очакваният контрастен обем е $>100 \text{ mL}$, трябва да се има предвид преди- и след-хидратация с изотоничен физиологичен разтвор.	IIa	C
Като алтернатива на режима преди и след хидратация, могат да се вземат предвид персонализирани режими на хидратация. ^{441,448}	IIb	B
CABG трябва да се обмисли по време на PCI при пациенти с многоклонова CAD, чийто профил на хирургичен риск е приемлив, а продължителността на живота е >1 година. ^{449,450}	IIa	B

CABG = коронарен артериален байпас графт(инг); CAD = коронарна артериална болест; CKD = хронична бъбречна болест; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; PCI = перкутанна коронарна интервенция.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

8.4. Анемия

Анемията е често срещана при пациенти с NSTEMI-ACS.⁴⁵¹ Устойчивата или влошаваща се анемия при пациенти с NSTEMI-ACS е свързана с повишена смъртност, повтарящ се MI и големи хеморагии.⁴⁵² Не е сигурно обаче, дали анемията сама по себе си е детерминанта за по-лош клиничен изход или по-скоро маркер за коморбидност.

Като се има предвид, че лечението на NSTEMI-ACS включва антитромботична терапия (която може да изостри хеморагията), важно е да се идентифицира причината за анемия и по-специално окултни кръвоизливи при пациенти, представящи се с NSTEMI-ACS. Показанията за ICA, изборът на място за достъп (предпочитан радиален подход) и необходимостта от реваскуларизация трябва да бъдат внимателно обмислени, за да се избегне по-нататъшна загуба на кръв.^{453,454} Също така изборът на антитромботично средство изисква оценка за исхемични и хеморагични рискове, благоприятстващи използването на по-кратък полуживот или обратими средства. В условията на анемия, свързана с неизвестен/нелечим източник, използването на DES трябва да бъде ограничено до устройства от ново поколение с доказани профили на безопасност при краткосрочен DAPT.⁴⁵⁵ Преливането на кръв е обсъдено в раздел 5.4.9.

8.5. Тромбоцитопения (допълнителни данни)

8.5.1. Тромбоцитопения свързана с гликопротеин IIb/IIIa инхибитори (допълнителни данни)

8.5.2. Хепарин-индуцирана тромбоцитопения (допълнителни данни)

8.6. По-възрастен пациент

Клиничната картина на NSTEMI-ACS при по-възрастния човек е по-често атипично. Сред нетипичните картини диспнеята е водещ симптом, докато синкоп, неразположение и обърканост се срещат по-рядко.⁴⁵⁶ Електрокардиографската ST-елевация се среща по-рядко при по-възрастни, отколкото при по-млади пациенти.⁴⁵⁷ Hs-cTn анализи показват отлично диагностично изпълнение за диагностициране на ранен MI при по-възрастен пациент. Специфичността на теста обаче е по-ниска от тази при по-млади пациенти и повишените тропонинови нива са по-често свързани с условия, различни от ACS.⁴⁵⁸

По отношение на NSTEMI-ACS, възрастта е предиктор на вътреболнична и 6-месечна смъртност.^{140,457} Решения как да се лекуват по-възрастните пациенти трябва да се базират на исхемичен и хеморагичен риск, изчислена продължителност на живота, коморбидности, нуждата от несърдечна хирургия, качество на живота, немоцност, когнитивно и функционално нарушение, оценки и предпочитания на пациента, както и на изчислените рискове и ползи от реваскуларизацията.^{459,460}

Изборът на антитромботично средство и дозиране трябва да бъдат съобразени с бъбречната функция, както и със специфични противопоказания.⁴⁶¹

Въпреки по-ниския процент на реваскуларизация при по-възрастния човек, ползата изглежда се запазва и в по-голяма възраст.^{462,463} Ефективността на инвазивна стратегия в контекста на по-възрастния пациент с NSTEMI-ACS обаче е предмет на текущи изследвания, включително SENIOR-RITA RCT (NCT03052036). Последните данни показват, че при пациенти на възраст 80 и повече години с NSTEMI-ACS инвазивната стратегия е превъзхождала консервативната стратегия за намаляване на MI, спешна реваскуларизация, инсулт и смърт, без увеличаване на хеморагичните усложнения.⁴⁶⁴ При тази RCT, първичната съставна крайна точка е била предимно обусловена от по-малко MIs и спешна реваскуларизация и не е била с достатъчна мощност, че да тества ефикасността при отделни крайни точки. Освен това, в контекста на реваскуларизацията – както свързаните с процедурата PCI, така и CABG – свързани с процедурата усложнения са по-чести при по-възрастния пациент, включително MI, сърдечна недостатъчност, инсулт, бъбречна недостатъчност и хеморагия.^{457,465}

Високо-интензивна липидна модификация е показана с цел вторична превенция.⁴⁶⁶

Препоръки за по-стари пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се прилагането на същите диагностични стратегии при по-възрастни пациенти, както при по-младите пациенти. ⁴⁵⁸	I	B
Препоръчва се да се прилагат същите интервенционни стратегии при по-възрастни пациенти, както при по-млади пациенти. ^{463,467}	I	B
Изборът на антитромботично средство и дозата, както и вторичните профилактики, трябва да бъдат адаптирани към бъбречната функция, както и специфични противопоказания. ⁴⁶¹	I	B

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

8.7. Немоцност

Немоцността е синдром, който се характеризира с ограничен биологичен резерв, водещ до недостатъчност на хомеостазните механизми след стресови събития.^{468,469} Комбинация от застаряваща популация, подобрена болестна преживяемост, лечимите състояния и по-голямата осведоменост са увеличили честотата на немощните случаи.⁴⁷⁰ Немощните пациенти с NSTEMI-ACS получават по-рядко ACS фармакотерапии и инвазивна стратегия, имат по-комплексна CAD,^{471,472} имат по-голяма продължителност на болничния престой и са с по-голям риск от смърт.^{459,473} По-специално, за тях се докладва че са с по-висока честота на комбинацията от обща смъртност, MI, инсулт, непланирана реваскуларизация и голяма хеморагия за срок от 1 година.⁴⁷⁴ В отсъствието на солидни данни за информиране на здравните специалисти относно подхода при немощни лица с NSTEMI-ACS,⁴⁷⁵ препоръките са че рискът от индивидуално лечение е в баланс с техния риск от увреждане, поради едновременно отчитане на потенциалния риск от отхвърляне на лечението, поради погрешно отчитане на риска. След рисковата стратификация не е лишено от основания да бъде предложена оптимална медицинска терапия плюс инвазивна стратегия на немощни пациенти с висок риск от бъдещи сърдечно-съдови събития

и нисък риск от усложнения, и да се предложи само оптимална медикаментозна терапия на тези, за които се счита че имат нисък риск от бъдещи събития с висок риск от развитие на процедурни усложнения. Системен преглед от Vries *et al.* идентифицира набор от средства за оценка на изход за измърване на немошност (допълнителна таблица 7).⁴⁷⁶

8.8. Полови различия

Данни от регистри и проучвания демонстрират противоречиви резултати по отношение на достъпа до здравни грижи, употребата на доказана терапия и клиничен изход между мъже и жени представящи се с ACS.^{477–483} Нещо повече, жените са често недостатъчно представени в много RCTs.

Макар че съществуват няколко неинвазивни техники за тестване, които могат да бъдат по-подходящи за откриване на микроваскуларна CAD при жени,⁴⁸⁴ катетеризацията остава предпочитания стандарт при високорисков NSTEMI-ACS, а препоръките трябва да бъдат следвани еднакво и при двата пола. По-специално, на жени представящи се с NSTEMI-ACS трябва да бъде осигурен еднакъв достъп до обслужване, своевременно диагноза и лечение със същата скорост и интензивност, както при техните колеги мъже. Трябва да се отбележи, че жени с NSTEMI могат да получат по-висока антитромботична лечебна доза от подходящата за теглото или бъбречната функция (или и двете) и това е отчасти причина за по-високия риск от вътреболнични хеморагии и свързани с мястото на достъп усложнения след PCI при жени.⁴⁸⁵ За препоръки по отношение на подхода при жени, които са бременни и имат NSTEMI-ACS, ние насочваме читателите към Препоръки ESC 2018 за подхода при CVD по време на бременност.⁴⁸⁶

9. Дългосрочен подход при остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента

9.1. Подход към начина на живот (допълнителни данни)

- 9.1.1. Пушене (допълнителни данни)
- 9.1.2. Диета и алкохол (допълнителни данни)
- 9.1.3. Контрол на телесното тегло (допълнителни данни)
- 9.1.3. Физическа активност (допълнителни данни)
- 9.1.4. Сърдечна рехабилитация (допълнителни данни)
- 9.1.5. Психосоциални фактори (допълнителни данни)
- 9.1.6. Фактори на околната среда (допълнителни данни)
- 9.1.7. Сексуална активност (допълнителни данни)

9.1.8. Придържане и дълготрайност (допълнителни данни)

9.1.9. Противогрипна ваксинация (допълнителни данни)

9.2. Фармакологичен подход (допълнителни данни)

9.2.1. Анти-исхемични лекарства

Често пациентите не продължават да получават гръдна болка след NSTEMI и реваскуларизация. За приема на анти-исхемични лекарства, моля обърнете се към Препоръки на ESC 2019 при CCS.²³¹

9.2.1.1. Бета блокери (допълнителни данни)

9.2.2. Антитромботично лечение

Продължителността на антитромбоцитното лечение и/или антикоагулацията се обсъждат в *раздел 5.1.4.*

9.2.3. Инхибитори на протонната помпа (допълнителни данни)

9.2.4. Статини и други липидопонижаващи средства

Дислипидемията трябва да бъде лекувана, съгласно липидните препоръки, с фармакологична намеса и намеса в начина на живот.⁵¹² Пациенти с установена CAD се считат с много висок риск от сърдечно-съдови събития, а статиново лечение трябва да се има предвид, независимо от нивата на липопротеиновия холестерол с ниска плътност (LDL-C). Целта на лечението е понижаване на LDL-C до <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) и понижаването му с най-малко 50%, ако базалното ниво на LDL-C е 1.8 – 3.5 mmol/L (70 – 135 mg/dL). Когато това ниво не може да бъде постигнато, добавянето на езетимиб беше демонстрирано че намалява холестерола и сърдечно-съдовите събития при пациенти след ACS и при пациенти с диабет⁵¹³ без допълнително отражение върху смъртността.⁵¹⁴ В допълнение към упражненията, диетата и контрола на теглото, които трябва да се препоръчват на всички пациенти, хранителните добавки, включително фитостеролите, могат да понижат LDL-C в по-малка степен, но не е доказано, че подобряват клиничните резултати.⁵¹⁵ Те могат да се разглеждат (Клас IIb) като допълнение към фармакологичната терапия при пациенти с висок и много висок риск, които не успяват да постигнат прицелните стойности на LDL-C и тези, които не могат да бъдат лекувани със статини.⁵¹⁶ Изпитванията публикувани 2015 г. и досега демонстрираха, че пропротеин конвертаза субтилизин кексин 9 (PCSK9) инхибитори (еволокумаб⁵¹⁷ и алирокумаб^{518–520}) са много ефективни при редуциране на холестерола, понижавайки LDL-C по стабилен начин до почти 50 mg/dL (1.3 mmol/L) или по-ниска стойност.⁵²¹ В изпитвания за клиничен изход, тези агенти са показали намаляване на сърдечно-съдовите събития, с малко или никакво въздействие върху смъртността.⁵²² Много ниски нива на холестерола по принцип са с добра поносимост и са свързани с по-малко събития,⁵²³ но високата цена на PCSK9 инхибиторите, непосилни за много здравни системи,⁵²⁴ и неизвестната дългосрочна безопасност ограничават широкото им разпространение досега. LDL аферезата и нови терапии, като мипомерсен (mipomersen) и ломитапид (lomitapide), се

Препоръки за поведение към начина на живот след остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се подобряване на факторите на начина на живот в допълнение към подходящото фармакологично поведение, с цел да бъде намалена смъртността по всички причини и сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост и да се подобри качеството на живота, свързано със здравето. ^{487–497}	I	A
Препоръчват се когнитивни поведенчески интервенции, за да се помогне на хората да постигнат здравословен начин на живот. ^{498–500}	I	A
Мултидисциплинарната сърдечна рехабилитация се препоръчва като ефективно средство за пациенти с ИБС за постигане на здравословен начин на живот и управление на рисковите фактори, за да се намалят всички причини и сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост и да се подобри качеството на живот, свързано със здравето. ^{487,497,501}	I	A
Препоръчва се участие на мултидисциплинарни здравни специалисти (кардиолози, общопрактикуващи лекари, медицински сестри, диетолози, физиотерапевти, психолози, фармацевти) с цел намаляване на смъртността и заболяемостта по всички причини и сърдечно-съдови заболявания и подобряване на свързаното със здравето качество на живот. ^{492,499,502,503}	I	A
Препоръчват се психологически интервенции за подобряване на симптомите на депресия при пациенти с CAD с цел подобряване на качеството на живот, свързано със здравето. ^{504,505}	I	B
Годишната ваксинация срещу грип се препоръчва за пациенти с CAD, особено при възрастни хора, с цел подобряване на заболяемостта. ^{505–511}	I	B

CAD = коронарна артериална болест.
^a Клас на препоръките
^b Ниво на доказателственост.

нуждаят от допълнително изследване. При пациенти подложени на PCI, има доказателства че високата доза аторвастатин намалява честотата на перипроцедурните събития както при статин-наивни пациенти, така и тези получаващи хронична статинова терапия.⁵²⁵ Скоростното проучване REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial),⁵²⁶ което е включило 8179 участници (70.7% за вторична превенция на сърдечно-съдови събития) със среден срок на проследяване 4.9 години, демонстрира сигнификантен ефект от чиста степен на прескрипция на ейкозапентаенова киселина омега-3 мастна киселина, икозапент етил върху комбинация от сърдечно-съдова смърт, нефатална MI, нефатален инсулт, коронарна реваскуларизация или нестабилна ангина в сравнение с плацебо (17.2 vs. 22.0%, HR 0.75, 95% CI 0.68 – 0.83). За отбелязване, използвани са много високи дози икозапент етил (два пъти 2 g дневно).⁵²⁶ Препоръките на ESC/EAS 2019 за поведение при дислипидемии определят категория IIa на препоръките за икозапент етил.⁵¹²

9.2.5. Глюкозо-понижаваща терапия при пациенти с диабет

Тази тема е извън обхвата на настоящия документ и беше обсъждана в скоростни препоръки.²³¹ Като общо правило, колкото по-напреднала е CVD, по-стар е пациентът, по-дълга е продължителността на диабета и повече коморбидности са налични, толкова по-малко строг трябва да бъде глюкозният контрол.

За първи път в историята на захарния диабет има данни от няколко RCTs сочещи сърдечно-съдови ползи от употребата на глюкозо-понижаващи средства при пациенти със CVD или при много висок/висок сърдечно-съдов риск. Резултатите получени от тези проучвания, използващи глюкагон-подобни пептид-1-рецепторни антагонисти^{527–529} и натрий-глюкоза контранспортер-2 инхибитори^{530–532} препоръчват силно тези средства да бъдат препоръчвани при пациенти със захарен диабет тип 2, с преобладаващо атеросклеротична CVD.

9.2.6. Блокери на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (допълнителни данни)

9.2.7. Терапия с минералкортикоид рецепторен антагонист (допълнителни данни)

9.2.8. Антихипертензивна терапия (допълнителни данни)

9.2.9. Хормонозаместваща терапия (допълнителни данни)

Препоръки за за дългосрочен фармакологичен подход след остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (с изключение на антитромбозни лечения)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Липидопонижаващи лекарства		
Статините се препоръчват при всички пациенти с NSTE-ACS. Целта е да се намали LDL-C с $\geq 50\%$ от изходното ниво и да се постигне LDL-C $< 1,4$ mmol/L (< 55 mg/dL). ^{533,534}	I	A
Ако целта за LDL-C ^c не бъде постигната след 4–6 седмици с максимално поносимата доза статини, се препоръчва комбинация с езетимиб. ^{514,535}	I	B
Ако LDL-C целта ^c не бъде постигната след 46 седмици, въпреки максимално поносимата терапия със статини и езетимиб, се препоръчва добавянето на инхибитор на PCSK9. ^{520,535}	I	B
Ако настоящият епизод на NSTE-ACS е рецидив в рамките на по-малко от 2 години от първата ACS, докато се приема максимално поносима терапия със статини, може да се има предвид LDL-C цел $< 1,0$ mmol/L (< 40 mg/dL). ^{520,535}	IIb	B
ACE инхибитори или ARBs		
ACE инхибитори (или ARBs в случаи на непоносимост към ACE инхибитори) се препоръчват при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена LVEF ($< 40\%$), диабет или CKD, освен ако не са противопоказани (напр. тежко бъбречно увреждане, хиперкалиемия и др.) с цел намаляване на сърдечно-съдовата смъртност и сърдечно-съдовата заболяемост по всички причини. ^{536–538}	I	A

Продължава

Продължение

Бета-блокери

Бета-блокерите се препоръчват при пациенти със систолна LV дисфункция или сърдечна недостатъчност с намален LVEF (<40%).^{539–541}

I**A**

При пациенти с предшестваш MI трябва да се обмисли дългосрочно перорално лечение с бета-блокер, за да се намалят всички причини и сърдечно-съдовата смъртност и сърдечно-съдовата заболяемост.^{542–547}

IIa**B****MRA**

MRA се препоръчват при пациенти със сърдечна недостатъчност с намален LVEF (<40%), за да се намалят всички причини и сърдечно-съдовата смъртност и сърдечно-съдовата заболяемост.^{548,549}

I**A****Инхибитори на протонната помпа**

Препоръчва се едновременно употреба на инхибитор на протонната помпа при пациенти, получаващи монотерапия с аспирин, DAPT, DA, TAT или OAC монотерапия, които са изложени на висок риск от гастро-интестинална хеморагия, за да намалят риска от стомашни кръвоизливи.¹⁶⁹

I**A**

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ACS = остри коронарни синдроми; ARB = ангиотензин рецепторен блокер; CKD = хронична бъбречна болест; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; DAT = двойна антитромбозна терапия; LDL-C = липопротеинов холестерол с ниска плътност; LV = левокамерен а/о/и; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; MI = миокарден инфаркт; MRA = минералкортикоиден рецепторен антагонист; NSTE-ACS = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента; OAC = перорална/ен антикоагулация/антикоагулант; PCSK9 = пропротеин конвертаза субтилизин кексин 9; TAT = тройна антитромбозна терапия.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c За пациенти с много висок сърдечно-съдов риск (като пациенти с ACS) се препоръчва намаляване на LDL-C с поне 50% спрямо изходното ниво и цел на LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL).

10. Мерки за качество

Качествените показатели (QIs) са набори от мерки, които дават възможност за количествено определяне на придържането, за да се насочат препоръките и да предоставят механизъм за измерване на възможностите за подобряване на сърдечно-съдовите грижи и резултати.⁵⁵⁰ QIs са извлечени от доказателства и трябва да бъдат осъществими, конкретно интерпретируеми и използваеми.⁵⁵¹ Те подобряват качеството чрез идентифициране на практики, които могат да доведат до висококачествени грижи и илюстрират как е била предоставена такава грижа и се използват все по-често от здравните власти, професионални организации, платци на здравни грижи, както и обществеността.^{552–555}

Обикновено QIs се разделят на структурни, процесни и индикатори за изход, в зависимост от аспекта на грижите, които се измерват.⁵⁵⁶ Въпреки че висококачествените доказателства са склонни да подкрепят Qis на процеса,⁵⁵⁷ включването както на изхода, така и на процесните мерки дава възможност за по-цялостна оценка.⁵⁵⁸ В допълнение, докладваните от пациента мерки за изход (PROMs), които не могат да бъдат подкрепени от силен клас препоръки в рамките на указанията, може да се разглеждат като имащи допълваща роля заедно с други Qis.⁵⁵⁹

През 2016 г. ACVC (ESC Association for Acute Cardiovascular Care, Асоциация на ESC за остри сърдечно-съдови грижи), наричаща се преди това Acute Cardiovascular Care Association (Асоциация за остри сърдечно-съдови грижи), разработи QIs за поведение при AMI с или без елевация на ST-сегмента.⁵⁶⁰ Тези QIs бяха външно валидирани в международни клинични регистри, които демонстрираха най-вече обратна асоциация със смъртността.^{561–563} За този документ Препоръки 2020 за поведението при ACS при пациенти, представящи се без персистираща елевация на ST-сегмента, QIs бяха актуализирани, така че да съответстват на сегашните препоръки, но да отчитат също и по-широкия път на грижи при NSTE-

Таблица 15: Качествени индикатори в грижите при остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента

1. Организация на центъра	Клас ^a	Ниво ^b
Основен QI: болнична употреба на hs-cTn.		
QI: hs-cTn има в центъра за тестване.		
Съответстваща препоръка на ESC CPG: препоръчително е да се измерват сърдечните тропонини с високочувствителни анализи веднага след приемането и да се получат резултатите в рамките на 60 минути от вземането на кръв.	I	B
Вторичен QI: центърът трябва да участва в редовен регистър или програма за оценка на качеството.		
QI: центрове, участващи в регистър.		
Съответстваща препоръка на ESC CPG: няма препоръка на ESC CPG.	Не	Не
2. Инвазивна стратегия		
Основен QI (1): процент на пациентите с NSTEMI, които получават ICA в рамките на 24 часа от поставянето на диагнозата.		
Номератор: брой пациенти с NSTEMI, които получават ICA в рамките на 24 часа от поставянето на диагнозата.		
Знаменател: всички пациенти с NSTEMI без противопоказания.		
Съответна препоръка на ESC CPG: препоръчва се ранна инвазивна стратегия в рамките на 24 часа при пациенти с някой от високорисковите критерии, включително диагнозата NSTEMI, предложена от диагностичен алгоритъм.	I	A
Основен QI (2): използване на радиален достъп в случай на инвазивна стратегия.		
Номератор: брой пациенти с NSTE-ACS, които получават ICA чрез радиален достъп.		
Знаменател: брой пациенти с NSTE-ACS, които получават ICA, без да отменят процедурни съображения срещу използването на радиален достъп.		

Продължава

<i>Продължение</i>		
Съответна препоръка на ESC CPG: радиалният достъп се препоръчва като стандартен подход, освен ако не са налице първо-степенни процедурни съображения.	I	A
3. Вътреболнична оценка на риска		
Основен QI (1): дялът на пациентите, които имат оценка на LVEF преди изписването от болницата. LVEF трябва да се оцени и да се запише числената стойност за всички пациенти, приети с NSTEMI-ACS.		
Числител: брой пациенти с NSTEMI-ACS, на които им е измерен LVEF преди изписването от болницата.		
Знаменател: брой пациенти с NSTEMI-ACS.	I	C
Съответна препоръка на ESC CPG: препоръчва се ехокардиография за оценка на регионалната и глобална функция на ЛН и за отсъждане или изключване на диференциални диагнози.		
Основен QI (2): По време на хоспитализацията трябва да се направи оценка на LDL-C.		
Числител: брой пациенти с NSTEMI-ACS, които са измерили LDL-C по време на хоспитализация.		
Знаменател: брой пациенти с NSTEMI-ACS.		
Съответна препоръка на ESC CPG: статините се препоръчват при всички пациенти с NSTEMI-ACS. Целта е да се намали LDL-C с поне 50% спрямо изходното ниво и / или да се постигне LDL-C <1,4 mmol / L (<55 mg / dL).	I	A
4. Анти тромботично лечение по време на хоспитализация		
Основен QI: дял от пациентите с „адекватно инхибиране на P2Y ₁₂ рецептора“.		
Числител: брой пациенти с NSTEMI-ACS, предписани адекватни инхибитори на P2Y ₁₂ по време на изписването от болницата.		
Знаменател: Пациенти с NSTEMI-ACS живи по време на болничното изписване с индикация за прасугрел, тикагрелор или клопидогрел.		
Съответна ESC CPG препоръка: В допълнение към аспирин се препоръчва инхибитор на P2Y ₁₂ рецептор, който трябва да се приема в продължение на 12 месеца, освен ако няма противопоказания или прекомерен риск от кървене.	I	A
5. Вторично превантивно лечение след изписване		
Основен QI: дял на пациентите, изписани от болница на високоинтензивни статини (дефинирани като аторвастатин ≥40 mg или розувастатин ≥20 mg), освен ако не е противопоказано.		
Числител: брой пациенти с NSTEMI-ACS, които получават високоинтензивна терапия със статини по време на изписването от болницата.		
Знаменател: брой живи пациенти с NSTEMI-ACS към момента на изписване от болницата и без противопоказания, отказ, странични ефекти, алергия или анамнеза за непоносимост към високоинтензивна терапия със статини.		
Съответна ESC CPG препоръка: статините се препоръчват при всички пациенти с NSTEMI-ACS. Целта е да се намали LDL-C с поне 50% спрямо изходното ниво и/или да се постигне LDL-C <1,4 mmol / L (<55 mg / dL).	I	A
Вторичен QI (1): дял от пациентите с LVEF <40%, които са изписани от болница на ACE инхибитор (или ARB, ако имат непоносимост към ACE инхибитори).		
Числител: брой пациенти с NSTEMI-ACS с LVEF <40%, предписан ACE инхибитор/ARB по време на изписването от болницата.		
Знаменател: брой пациенти с NSTEMI-ACS с LVEF <40% и живи по време на изписване от болницата, които отговарят на условията за ACE инхибитор/ARB (без тежко бъбречно увреждане, хиперкалиемия, други противопоказания, отказ, странични ефекти или алергия).		
Съответна ESC CPG препоръка: ACE инхибитори (или ARB в случаи на непоносимост) се препоръчват при пациенти с NSTEMI-ACS със съпътстваща хипертония, LVEF <40%, диабет или CKD, освен ако не е противопоказано (напр. тежко бъбречно увреждане, хиперкалиемия и др.).	I	A
Вторичен QI (2): дял на пациентите с LVEF <40%, които са изписани от болница на бета-блокери.		
Числител: брой пациенти с LVEF <40% с предписани бета-блокери по време на изписването от болницата.		
Знаменател: пациенти с LVEF <40% и живи по време на изписване от болницата, които отговарят на условията за бета-блокери.		
Съответна ESC CPG препоръка: бета-блокери се препоръчват при пациенти със систолна LV дисфункция или сърдечна недостатъчност с намалена LVEF (<40%).	I	A
6. Удовлетвореност на пациента		
Основен QI: обратната връзка относно опита на пациента трябва систематично да се събира по организиран начин от всички пациенти. Той трябва да включва следните точки: Обяснения, предоставени от лекари и медицински сестри (относно коронарната болест, ползата/риска от лечението при изписване и медицинското проследяване). Информация за освобождаване от отговорност относно това какво да се прави в случай на повторение на симптомите и времето на посещението.		
Числител: брой пациенти с NSTEMI-ACS живи по време на изписването от болница със събрана обратна връзка.		
Знаменател: брой пациенти с NSTEMI-ACS, изписани живи от болница.		
Съответна ESC CPG препоръка (1): няма препоръка на ESC CPG.	He	He
Вторичен QI: систематична оценка на свързаното със здравето качество на живот при всички пациенти, с помощта на валидиран инструмент.		
<i>Продължава</i>		

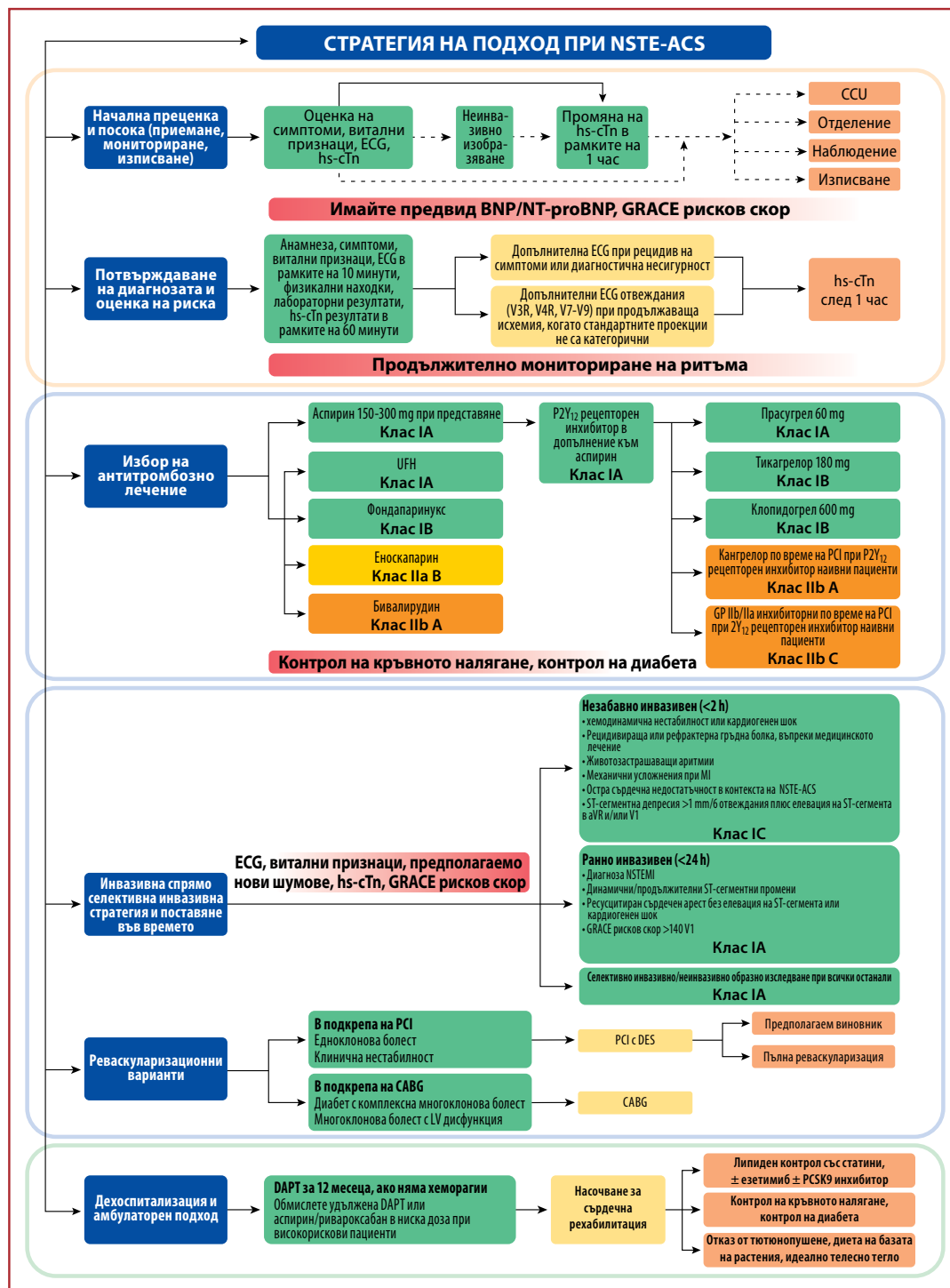
<i>Продължение</i>		
Числител: брой на пациентите с NSTEMI-ACS, живи по време на изписването от болницата, които имат свързано със здравето качество на живот, оценен по време на хоспитализация с помощта на валидиран инструмент.		
Знаменател: брой пациенти с NSTEMI-ACS, изписани живи от болница.		
Съответна ESC CPG препоръка: няма препоръка на ESC CPG.	He	He
7. CQI		
Основен CQI (базиран на възможности): със следните отделни QIs (всички показатели имат еднаква тежест): Центърът трябва да участва в редовен регистър или програма за оценка на качеството. Честота на пациентите с NSTEMI, които получават ICA в рамките на 24 часа от тяхната диагноза. Делът на пациентите, които имат оценка на LVEF преди изписване от болница. Делът на пациентите с „адекватно инхибиране на P2Y ₁₂ рецептора”. Делът на пациентите, изписани от болница на високоинтензивни статини. Делът на пациентите с LVEF <40%, които са изписани от болница на ACE инхибитор/ARB. Делът на пациентите с LVEF <40%, които са изписани от болница на бета-блокери. Обратна връзка относно опита на пациента, системно събиран по организиран начин от всички пациенти.		
Номератор: всички пациенти с NSTEMI-ACS, изписани живи от болница: сбор от точки (по една точка за всеки отделен показател).		
Знаменател: всички пациенти с NSTEMI-ACS, изписани живи от болница: сбор от точки (по една точка за всеки приложим показател, в зависимост от характеристиките на пациента и центъра).		
Съответна ESC CPG препоръка: няма препоръка на ESC CPG	He	He
Вторичен CQI (всички или никакви): въз основа на три или пет компонента, съгласно LVEF: • Изчислено с три индивидуални QIs при пациенти с LVEF ≥40%: (1) Честота на пациентите с NSTEMI, които получават ICA в рамките на 24 часа от тяхната диагноза. (2) Делът на пациентите с „адекватно инхибиране на P2Y ₁₂ рецептора”. (3) Делът на пациентите, изписани от болница на статини с висока интензивност. • Изчислено с пет индивидуални QIs при пациенти с LVEF <40%: (1) Честота на пациентите с NSTEMI, които получават ICA в рамките на 24 часа от тяхната диагноза. (2) Делът на пациентите с „адекватно инхибиране на P2Y ₁₂ рецептора”. (3) Делът на пациентите, изписани от болница на статини с висока интензивност. (4) Делът на пациентите с LVEF <40%, които са изписани от болница на ACE инхибитор/ARB. (5) Делът на пациентите с LVEF <40%, които са изписани от болница на бета-блокери.		
Номератор: всички пациенти NSTEMI-ACS, изписани живи от болница: сбор от точки (по една точка за всеки отделен показател).		
Знаменател: всички пациенти с NSTEMI-ACS, изписани живи от болница: сбор от точки (по една точка за всеки приложим показател, в зависимост от характеристиките на пациента и центъра).		
8. Outcome QI		
Вторичен QI: 30-дневна смъртност, коригирана с риск.с		
Числител: всички пациенти с NSTEMI-ACS, починали в рамките на 30 дни след приемането.		
Знаменател: всички пациенти с NSTEMI-ACS при 30-дневно проследяване.		
Съответна ESC CPG препоръка: няма препоръка на ESC CPG.	He	He
ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин-рецепторен блокатор; CAD = коронарна артериална болест; CCS = хроничен коронарен синдром; CKD = хронична бъбречна болест; CPG = клинични практически препоръки; CQI = комбиниран показател за качество; ESC = European Society of Cardiology; hs-cTn = високо-чувствителен сърдечен тропонин; ICA = инвазивна коронарна ангиография; LDL-C = липопротеинов холестерол с ниска плътност; LV = левокамерен/а/о/и; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента; NSTEMI = миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента; QI = показател за качество. ^a Клас на препоръките. ^b Ниво на доказателственост. ^c Рисково коригирани 30-дневни нива на смъртност (т.е. използвайки модел на логистична регресия, коригиран за рисковия рейтинг чрез валидирана оценка на рисковия скор), като 30-дневната смъртност е зависимата променлива.		

ACS. Накратко, ESC ACVC QIs за AMI включват седем области, които включват оценка на: (1) организация на центъра, (2) реперфузионна/инвазивна стратегия, (3) вътреболнична оценка на риска, (4) антитромбозно лечение по време на хоспитализация, (5) вторични превантивни лечения при изписване, (6) удовлетворение на пациента, и (7) комбинирана пригодна към QI 30-дневна смъртност. Комбинираните QIs са комбинации от индивидуални индикатори в единично число за обобщаване на множествените размери и за улесняване на сравненията и категоризация на центровете и могат да се използват от доставчиците за вземане на решение и сравнителен анализ. В този документ, обаче, само QIs съответстващи на поведението при NSTEMI-ACS са описани и включени в Таблица 15.

Дефинираните тук QIs са предназначени за подобряване на качеството и измерване на приложението им чрез смислено наблюдение, както и за интеграция в регистрите, които имат специфично предназначение да идентифицират области за подобрене на клиничната практика. Главните и вторичните QIs представляват съответни основни и допълващи компоненти на качеството на грижите за NSTEMI-ACS и не са предназначени да категоризират здравните специалисти/доставчици или критериите за заплащане. Необходимо е непрекъснато наблюдение и актуализиране за тези QIs на база на обратна връзка и данни от клинични регистри „надолу по веригата”, както и съгласно промени в доказателствата и писмените препоръки.

11. Стратегия на лечение

Фигура 13 описва общ преглед и път за управление на пациентите с NSTE-ACS.



Фигура 13: Централна илюстрация.

Стратегия на подход при пациенти с остри коронарни синдроми без елевация на ST-сегмента. BNP = B-тип натриуретичен пептид; CABG = коронарен артериален байпас графтинг; CCU = звено за коронарни грижи; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; DES = медикамент-излъчващ стент; ECG = електрокардиограма/електрокардиография; GP = гликопротеин; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; hs-cTn = високо-чувствителен сърдечен тропонин; NSTEMI = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента; NSTEMI = миокарден синдром без елевация на ST-сегмента; NT-proBNP = N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PCSK9 = пропротеин конвертаза субтилизин кексин 9; UFH = нефракциониран хепарин. *Чувайте аудио-насоките на тази фигура онлайн.*



12. Ключови послания

- **Диагноза.** Гръден дискомфорт без персистираща елевация на ST-сегмента (NSTEMI-ACS) е водещият симптом за почващ диагностична и терапевтична каскада, измерена чрез освободения тропонин или по-рядко миокардна исхемия без клетъчно увреждане (нестабилна ангина). Индивиди с нестабилна ангина имат значително по-малък риск от смърт и извличат по-малко полза от агресивен фармакологичен и инвазивен подход.
- **Тропонинови анализи.** Високочувствителните измервания на тропонин се препоръчват пред по-малко чувствителните, тъй като те осигуряват по-висока диагностична точност при идентични ниски разходи. Би трябвало да се отбележи, че много сърдечни патологии, различни от MI, също водят до кардиомиоцитно увреждане и следователно покачване на сърдечния тропонин.
- **Други биомаркери.** Други биомаркери могат да имат клинично значение в специфични клинични условия, когато се използват в комбинация с не hs-cTn T/I. CK-MB показва по-бърз спад след MI и може да осигури допълнителна стойност за откриване на ранна реинфаркция. Рутинната употреба на копептин, като допълнителен биомаркер за ранното изключване на MI, където не са налични hs-cTn анализи.
- **Бързи алгоритми за „включване“ и „изключване“.** Поради по-високата чувствителност и диагностична точност за откриване на MI при представянето, времеви интервал до втората оценка на cTn може да бъде съкратен чрез използване на hs-cTn анализи. Препоръчва се използването на алгоритъма 0 h/1 h (най-добрият вариант, вземане на кръв в 0 h и 1 h) или алгоритъма 0 h/2 h (втори най-добър вариант, вземане на кръв в 0 h и 2 h). Бяха избрани оптимални прагове за изключване и включване, за да се даде възможност за минимална чувствителност и NPV от 99%, и минимална PPV от 70%. Използван заедно с клиничните и ECG находки, алгоритъмът 0 h/1 h и 0 h/2 h позволява идентифицирането на подходящи кандидати за ранно изписване и амбулаторно лечение.
- **Съпоставяне на hs-cTn.** Освен наличието или отсъствието на MI, четири клинични променливи влияят върху концентрациите на hs-cTn. Ефектът на възрастта (разлики в концентрацията между здрави много млади срещу „здрави“ много възрастни индивиди до 300%), бъбречна дисфункция (разлики в концентрацията между иначе здрави пациенти с много висок спрямо много нисък eGFR до 300%), и появата на болка в гърдите (> 300%) е значителна и умерена за пола (40%).
- **Оценка на исхемичния риск.** Първоначалните нива на cTn добавят прогностична информация по отношение на краткосрочната и дългосрочната смъртност към клиничните и ECG променливи. Колкото по-високи са нивата на hs-cTn, толкова по-голям е рискът от смърт. Серумният креатинин и eGFR също трябва да се определят при всички пациенти с NSTEMI-ACS, тъй като те влияят на прогнозата и са ключови елементи от оценката на GRACE рисков скор, която оценка е по-добра от (субективната) оценка на лекаря за настъпване на смърт или MI. Натриуретичните пептиди могат да осигурят допълнителна прогностична информация и могат да помогнат за стратификация на риска.
- **Оценка на хеморагичния риск.** ARC-HBR е прагматичен подход, който включва най-новите проучвания, прове-

дени при пациенти с HBR, които преди това са били изключени от клинични изпитвания за продължителност или интензивност на DAPT. Скорът PRECISE-DAPT може да се използва за насочване и информирано вземане на решение за продължителността на DAPT със скромна прогностична стойност за голяма хеморагия. Тяхната стойност за подобряване на резултатите от пациентите остава неясна.

- **Неинвазивно изобразяване.** Дори след изключването на MI, може да има показания за изборително неинвазивно или инвазивно изобразяване според клиничната оценка. CCTA може да бъде опция при пациенти с ниска до умерена клинична вероятност за нестабилна стенокардия, тъй като нормалният скен изключва CAD. CCTA има висока NPV за изключване на ACS (чрез изключване на CAD) и отличен изход при пациенти, които се представят в спешното отделение с ниска до средна предтестова вероятност за ACS и нормална CCTA. В допълнение, предварителното изобразяване с CCTA намалява необходимостта от ICA при високорискови пациенти. Стресовото изобразяване чрез сърдечен магнитен резонанс, стрес-ехокардиография, или нуклеарно изобразяване също може да бъде опция, базираща се на оценка на риска.
- **Стратификация на риска при инвазивен подход.** Препоръчва се ранен рутинен инвазивен подход в рамките на 24 часа след приемане за NSTEMI, въз основа на измервания на hs-cTn, рисков скор GRACE >140 и динамични нови, или предполагаемо нови промени в ST-сегмента, тъй като това подобрява основните неблагоприятни сърдечни събития и вероятно ранната преживяемост. Необходима е незабавна инвазивна ангиография при силно нестабилни пациенти, според хемодинамичния статус, аритмии, остра сърдечна недостатъчност или персистираща гръдна болка. Във всички други клинични представяния може да се извърши селективен инвазивен подход съгласно неинвазивно тестване или клинична оценка на риска.
- **Стратегии за реваскуларизация.** Основните технически аспекти на PCI при пациенти с NSTEMI-ACS не се различават от стратегиите за инвазивна оценка и реваскуларизация за други прояви на CAD. Радиалният достъп се препоръчва като предпочитан подход при пациенти с NSTEMI-ACS, подложени на инвазивна оценка със или без PCI. Многоклоновата болест е честа при NSTEMI-ACS, моментът и пълнотата на реваскуларизацията трябва да се определят в зависимост от функционалната значимост на всички стенози, възрастта, общото състояние на пациента, придружаващите заболявания и левокамерната функция.
- **Миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии.** MINOCA включва хетерогенна група от подлежащи причини, които могат да включват както коронарни, така и некоронарни патологични състояния, като последните включват сърдечни и извънсърдечни заболявания. Той изключва чрез консенсус миокардит и синдром на Takotsubo. Сърдечният магнитен резонанс е един от ключовите диагностични инструменти, тъй като идентифицира подлежащата причина при повече от 85% от пациентите и последващото подходящо лечение.
- **Спонтанна коронарна артериална дисекция.** Определена като неатеросклеротична, нетравматична или ятрогенна сепарация на коронарните артериални тунинки, вторична на кръвоизлив от ваза вазорум или разкъс-

ванен а интимата, тя обхваща до 4% от всички ACS, но се съобщава, че честотата е много по-висока (22 – 35 % от ACS) при жени <60 годишна възраст. Вътре-коронарното изобразяване е много полезно за диагностика и ориентация на лечението. Все още предстои да се установи медицинското лечение.

- **Предварително лечение с P2Y₁₂ рецепторни инхибитори.** Не се препоръчва рутинно предварително лечение с инхибитор на P2Y₁₂ рецепторен инхибитор при пациенти с NSTEMI-ACS, при които коронарната анатомия не е известна и не се планира ранно инвазивно лечение, поради липса на установена полза. Въпреки това може да се обмисли в избрани случаи и в зависимост от хеморагичния риск на пациента.
- **Антитромбоцитна терапия след лечение.** DAPT, състоящ се от мощен P2Y₁₂ рецепторен инхибитор в допълнение към аспирин, обикновено се препоръчва за 12 месеца, независимо от типа на стента, освен ако няма противопоказания. Внедрени са нови сценарии. Продъл-

жителността на DAPT може да бъде съкратена (<12 месеца), удължена (>12 месеца) или модифицирана чрез превключване на DAPT или де-ескалация. Тези решения зависят от индивидуалната клинична преценка, обусловена от исхемичния риск и хеморагичния риск при пациента, появата на нежелани събития, коморбидности, комедикации и наличността на съответните лекарства.

- **Тройна антитромботична терапия.** При най-малко 6–8% от пациентите, подложени на PCI, е показана продължителна орална антикоагулация, която трябва да бъде продължена. NOACs са предпочитани пред VKAs по отношение на безопасността, когато пациентите отговарят на условията. DAT с NOAC в препоръчаната доза за профилактика на инсулт и SAPT (за предпочитане клопидогрел, избран в над 90% от случаите в налични изпитвания) се препоръчва като стратегия по подразбиране до 12 месеца след кратък период до 1 седмица на TAT (с NOAC и DAPT). TAT може да се удължи до 1 месец, когато исхемичният риск надвишава хеморагичния риск.

13. Пропуски в доказателствата за грижа при остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента и бъдещи изследвания

Празноти в грижите при NSTEMI-ACS	Необходими RCTs
МОДЕЛИРАНЕ НА ПРЕДСКАЗВАНЕТО НА РИСКА	
Дали рисковата стратификация на пациенти с NSTEMI-ACS на базата на многовариантни модели на рискова предикция подобрява клиничния изход остава неясно.	Пациенти рандомизирани към лечебни алгоритми на базата на скорове, изчислени в мястото на грижа или към обичайно лечение.
Няма специфично RCT оценило стойността на лечебната стратегия въз основа на модел за рискова предикция (напр. PRECISE-DAPT скор, ARC-HBR критерии) на времетраенето на DAPT след PCI за NSTEMI-ACS.	Пациенти рандомизирани към лечебни стратегии на базата на модели на рискова предикция, отнасящи се до продължителността на DAPT срещу обичайни грижи.
СТРАТЕГИИ НА МЕДИЦИНСКО ЛЕЧЕНИЕ	
Ефикасността и безопасността на предварително лечение с перорални P2Y ₁₂ рецепторни инхибитори преди ICA при пациенти с NSTEMI-ACS са неизвестни.	Посветени RCTs за предварително лечение с тикагрелор (и отделно, клопидогрел) спрямо плацебо в противовес на насищане след ангиография при пациенти с PCI.
Ефикасността и безопасността на ранни i.v. бета-блокери преди ранна или късна инвазивна стратегия при пациенти с NSTEMI-ACS остават под въпрос.	Пациенти рандомизирани към i.v. бета-блокери или обичайни грижи преди ICA.
Стойността на дългосрочната терапия с бета-блокери при пациенти с LVEF >40% се нуждае от допълнителна оценка.	Пациенти с LVEF >40% след 1-годишна бета-блокерна терапия след събитието, рандомизирани за дългосрочна терапия или не.
БИОМАРКЕРИ	
Ролята на тестването на тромбоцитната функция или генетичното тестване за де-ескалация на перорални P2Y ₁₂ рецепторни инхибитори след първия месец терапия след PCI за NSTEMI-ACS се нуждае от определяне.	Достатъчно мощни RCTs със стратегия за тромбоцитно тестване или генетично тестване на базата на де-ескалация, спрямо препоръките за обичайни грижи.
Каква е добавената стойност на биомаркери различни от hs-cTn за бързо изключване на NSTEMI-ACS в сравнение с обичайните мерки?	Пациенти с NSTEMI-ACS рандомизирани към диагностични пътища с или без биомаркери в допълнение към обичайния подход.
ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ВРЕМЕТО ЗА АНГИОГРАФИЯ И РЕВАСКУЛАРИЗАЦИОННИ СТРАТЕГИИ	
Кой е оптималният тайминг за инвазивна ангиография при пациенти с високорисков NSTEMI-ACS?	Допълнителни RCTs с различни времеви интервали до ангиография в рамките на 72-часов прозорец след представяне.
Трябва ли ниско-рискови пациенти с NSTEMI-ACS да бъдат подложени на селективна инвазивна оценка?	Правилно риск-стратифицирани пациенти, рандомизирани към рутинна или селективна инвазивна стратегия.
Оптималната инвазивна стратегия за жени представящи се с NSTEMI-ACS е неизвестна.	Достатъчно мощни RCTs за идентификация на потенциални полови разлики в лечебните стратегии при пациенти представящи се с NSTEMI-ACS.
Каква е ролята на CCTA, или други методи на стрес тест базирани на изобразяване, при пациенти с ниско-рисков NSTEMI-ACS или пациенти с не-сигурен NSTEMI?	Диагностични RCTs с рутинна неинвазивна анатомия, или стратегии базирани на функционално изобразяване, преди провеждане на ICA, с достатъчна сила за варианти на клиничен изход.
Каква е стойността на FFR-CT добавена към CCTA за оценяване на ролята на неблагоприятна плакова характеристика и неблагоприятни хемодинамични характеристики при определяне на ACS?	Диагностични RCTs сравняващи добавящата стойност на FFR-CT върху неинвазивна анатомична тестваша стратегия (CCTA).
Безопасността и ефективността на рутинна спрямо селективна инвазивна оценка при немощни пациенти, представящи се с NSTEMI-ACS се нуждае от допълнителна оценка.	Немощни пациенти, представящи се с NSTEMI-ACS без продължаваща исхемия или хемодинамична нестабилност трябва да бъдат рандомизирани към рутинна спрямо селективна ICA.

Продължава

Продължение	
Главно поради трудности за включване, по-стари пациенти са недостатъчно представени в клинични изпитвания на инвазивни стратегии при пациенти с NSTEMI-ACS.	Многоцентрови RCTs оценяващи безопасността и ефективността на различни лечебни стратегии при достатъчен брой от по-възрастни пациенти с NSTEMI-ACS.
Не знаем дали има допълнителни критерии изобщо да не се изчака в популацията с NSTEMI-ACS, освен от тези, които сега са изброени в незабавната инвазивна стратегия.	Пътищата за стратификация на риска за идентифициране на уязвими популации, които имат най-голяма полза от ранна инвазивна оценка (а може би и незабавна инвазивна оценка), заслужават подходяща оценка.
Остава неясно дали трябва да се направи опит за коронарна реваскуларизация само на предполагаемата виновна лезия или пълна реваскуларизация при пациенти с NSTEMI-ACS.	RCTs на PCI на предполагаемата виновна лезия само въз основа на неинвазивно изобразяване и/или коронарна ангиография спрямо пълна реваскуларизация с PCI (или CABG).
Стойността на хемодинамичната оценка, базирана на FFR на не-виновни лезии, за насочване към пълна реваскуларизация при пациенти с NSTEMI-ACS, остава неясна.	Пациенти с NSTEMI-ACS и многосъдова болест, рандомизирани към PCI, както е определено с спрямо без FFR на невиновни лезии.
Трябва ли PCI или CABG да бъде предпочитаният вариант при многоклонова коронарна болест при NSTEMI-ACS?	Специфични изпитвания, фокусирани върху пациенти с NSTEMI-ACS с многоклонова коронарна болест, рандомизирани към PCI спрямо CABG, включително инвазивна и/или неинвазивна оценка.
Трябва ли пълна реваскуларизация да бъде постигана по време на съответната интервенция или като етапен подход?	Незабавната спрямо етапната пълна реваскуларизация трябва да се оцени в RCTs при пациенти с многоклонова болест.
Ролята и типът устройство за перкутанна механична циркулаторна подкрепа при пациенти представящи се с NSTEMI-ACS и CS остава несигурна.	Стратегии на базата на устройства за перкутанна механична циркулаторна подкрепа при пациенти с NSTEMI-ACS представящи се с CS трябва да бъдат оценени в сравнение със стандартна грижа.
ДЪЛГОСРОЧЕН ПОДХОД	
Трябва да бъде определен оптималният метод на тренировъчни програми след NSTEMI-ACS.	Пациенти, рандомизирани към рехабилитационни програми с различни методи след NSTEMI-ACS.
Трябва да се определи дали непрякоинхибитори в специфичната група пациенти, които са претърпели NSTEMI-ACS със систолна LV дисфункция подобряват клиничния изход и намаляват хоспитализациите	Пациенти с NSTEMI-ACS със систолна LV дисфункция трябва да бъдат рандомизирани към терапия с непрякоинхибитор спрямо стандартна мярка.
Каква е стойността на дългосрочни бета-блокери и дългосрочен ACE inhibitor/ARB при пациенти с нормална LV функция и без други показания за тези терапии?	RCTs сравняващи дългосрочната продължителност на терапията с бета-блокери и ACE инхибитор/ARB със спиране при пациенти с нормална LV функция в отсъствието на други показания след NSTEMI-ACS.
Коя е оптималната дългосрочна анти тромботична терапия при пациенти с NSTEMI-ACS, които са били подложени на перкутанна коронарна реваскуларизация?	Специфични RCTs сравняващи различни комбинации от мощни анти-тромботични средства и изследващи равновесието между полза-риск за исхемични/хеморагични събития.
Отражението на болест на сърдечната клапа при пациенти с CAD и NSTEMI-ACS е неизвестно и трябва да бъде изследвано.	Трябва да се оценят стратегии, основаващи се само на реваскуларизация спрямо реваскуларизация и лечение на болести на сърдечни клапи (нетежки клапни сърдечни заболявания, включително аортна стеноза и митрална регургитация).

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ACS = остър коронарен синдром; ARB = ангиотензин рецепторен блокатор; ARC-HBR = Academic Research Consortium - High Bleeding (Консорциум за академични изследвания – Висок хеморагичен риск); CABG = коронарен артериален байпас графт(инг); CAD = коронарна артериална болест; CCTA = коронарна компютър-томографска ангиография; CS = кардиогенен шок; DAPT = двойна анти тромботична терапия; FFR = фракционен резерв на кръвотока; FFR-CT = фракционен резерв на кръвотока-компютърна томография; hs-cTn = високо чувствителен сърдечен тропонин ; ICA = инвазивна коронарна ангиография; i.v. = интравенозен/а/о/и; LV = левокамерен/а/о/и; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без ST-елевация; NSTEMI = миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PRECISE-DAPT = PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy (Предсказване на хеморагични усложнения при пациенти подложени на имплантация на стент и последваща двойна анти тромботична терапия); RCT = рандомизирано контролирано изпитване.

14. Послания „какво да правим“ и „какво да не правим“

Препоръки за диагностика, рискова стратификация, изобразяване и мониториране на ритъма при пациенти с подозрение за остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента	Клас ^a	Ниво ^b
Диагноза и рискова стратификация		
Препоръчва се диагнозата и първоначалната стратификация на краткосрочния риск да се основават на комбинация от клинична анамнеза, симптоми, жизнени показатели, други физически находки, ЕКГ и лабораторни резултати, включително hs-cTn. ³	I	B
Препоръчва се сърдечните тропонини да се измерват с високочувствителни анализи веднага след приемането и да се получат резултатите в рамките на 60 минути от вземането на кръв. ^{3,10–13,29–31,34}	I	B
Препоръчва се да се получи 12-канална ECG в рамките на 10 минути след първия медицински контакт и тя да бъде незабавно интерпретирана от опитен лекар. ²¹	I	B
Препоръчва се да се получи допълнителна 12-канална ECG в случай на повтарящи се симптоми или диагностична несигурност.	I	C
ESC 0 h/1 h алгоритъм с вземане на кръв в час 0 и час 1 се препоръчва, ако е наличен hs-cTn тест с валидиран 0 h/1 h алгоритъм. ^{30,33,35,36,39,68,69, 75,76}	I	B

Продължава

Продължение

Препоръчва се допълнително тестване след 3 часа, ако първите две измервания на сърдечен тропонин с алгоритъма 0/1 h не са убедителни, а клиничното състояние все още предполага ACS. ⁸⁵	I	B
Като алтернатива на ESC 0 h/1 h алгоритъма се препоръчва да се използва ESC алгоритъмът 0 h/2 h с вземане на кръв в 0 h и 2 h, ако е наличен hs-cTn тест с валидиран 0 h/2 h алгоритъм. ^{33,39,75,78,84}	I	B
Допълнителни ЕКГ отвеждания (V3R, V4R, V7V9) се препоръчват, ако има съмнение за продължаваща исхемия, когато стандартните отвеждания са неокончателни.	I	C
За първоначални диагностични цели не се препоръчва рутинно измерване на допълнителни биомаркери, като h-FABP или ко-пептин, в допълнение към hs-cTn. ^{47,48,51,52,54,118}	III	B
Изобразяване		
При пациенти представящи се със сърдечен арест или хемодинамична нестабилност с предполагаем сърдечно-съдов произход се препоръчва ехокардиография и трябва да се извършва от обучени лекари веднага след 12-канална ECG.	I	C
При пациенти без рецидив на гръдна болка, нормални ECG находки и нормални нива на сърдечния тропонин (за предпочитане висока чувствителност), но все пак със съмнение за ACS, се препоръчва неинвазивен стрес тест (за предпочитане с образна диагностика) за индуцируема исхемия или CCTA преди да се вземе решение за инвазивен подход. ^{91,92,98,101,105-108}	I	B
Препоръчва се ехокардиография за оценка на регионалната и глобална функция на LV и за определяне или изключване на диференциални диагнози. ^C	I	C
CCTA се препоръчва като алтернатива на ICA за изключване на ACS, когато има ниска до средна вероятност за CAD и когато сърдечният тропонин и/или ECG са нормални или неубедителни. ^{105,108,110-114}	I	A
Мониторирание		
Препоръчва се непрекъснат мониторинг на ритъма, докато диагнозата NSTEMI бъде установена или отхвърлена.	I	C
Препоръчва се пациенти с NSTEMI да се приемат в звено с мониториране.	I	C
Мониторинг на ритъма до 24 часа или до PCI (което от двете е първо) се препоръчва при пациенти с NSTEMI с нисък риск от сърдечни аритмии. ^d	I	C
Мониторинг на ритъма за >24 часа се препоръчва при пациенти с NSTEMI с повишен риск от сърдечни аритмии. ^e	I	C
Препоръки за измервания на биомаркера с цел прогностична стратификация		
Освен неговата диагностична роля, се препоръчва серийно да се измерва hs-cTn за оценка на прогнозата. ^{12,13,119,120}	I	B
Измерването на допълнителни биомаркери, като средно-регионален про-А тип натриуретичен пептид, високочувствителен C-реактивен протеин, средно-регионален про-адреномедулин, GDF-15, копептин и h-FABP не се препоръчва за оценка на рутинния риск или на прогнозата. ^{50,127,129}	III	B
Препоръки за анти тромботично лечение при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмент, подложени на перкутанна коронарна интервенция		
Анти тромботично лечение		
Аспиринът се препоръчва за всички пациенти без противопоказания при първоначална орална LD от 150–300 mg (или 75–250 mg i.v.) и при MD от 75–100 mg o.d. за дългосрочно лечение. ¹⁷⁹⁻¹⁸¹	I	A
В допълнение към аспирин се препоръчва инхибитор на P2Y ₁₂ рецептор и се поддържа в продължение на 12 месеца, освен ако няма противопоказания или прекомерен хеморагичен риск. ^{170,171,182}	I	A
Опциите са:		
• Прасугрел в P2Y ₁₂ рецепторен инхибитор-наивни пациенти, преминаващи към PCI (60 mg LD, 10 mg/ден като стандартна доза, 5 mg/ден за пациенти на възраст ≥75 години или с телесно тегло <60 kg). ¹⁷¹	I	B
• Тикагрелор, независимо от планираната стратегия за лечение (инвазивно или консервативно) (180 mg LD, 90 mg два пъти дневно). ¹⁷⁰	I	B
• Клопидогрел (300–600 mg LD, 75 mg дневна доза), само когато прасугрел или тикагрелор не са налични, не могат да се понасят или са противопоказани. ^{182,183}	I	C
Не се препоръчва лечение с GP IIb/IIIa антагонисти при пациенти, при които коронарната анатомия не е известна. ^{188,189}	III	A
Не се препоръчва да се прилага рутинно предварително лечение с инхибитор на P2Y ₁₂ рецептор при пациенти, при които коронарната анатомия не е известна и се планира ранно инвазивно лечение. ^{174,177,178,190,191}	III	A
Пери-интервенционно антикоагулантно лечение		
Парентералната антикоагулация се препоръчва за всички пациенти, в допълнение към анти тромботичното лечение, по време на диагностицирането и особено по време на реваскуларизационни процедури, както според исхемичния, така и според хеморагичния риск. ^{192,193}	I	A

Продължава

Продължение

UFH (коригиран според теглото i.v. болус по време на PCI от 70–100 IU/kg или 50–70 IU/kg в комбинация с GP IIb/IIIa инхибитор; активиран прицелен интервал на съсирване от 250–350 s или 200–250 s, ако се дава инхибитор на GP IIb/IIIa) се препоръчва при пациенти, подложени на PCI.	I	A
В случаите на медицинско лечение или логистични ограничения за прехвърляне на пациента на PCI в рамките на необходимия период от време, се препоръчва фондапаринукс и в такива случаи се препоръчва единичен болус на UFH по време на PCI. ¹⁸³	I	B
Препоръчва се да се избере антикоагулант според исхемичния риск и хеморагичния риск, както и според профила на ефикасност и безопасност на избрания агент.	I	C
Не се препоръчва прекръстосване на UFH и LMWH. ¹⁹⁶	III	B
Препоръки за след-интервенционално и поддържащо лечение при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента		
При пациенти с NSTEMI-ACS, лекувани с имплантация на коронарен стент, се препоръчва DAPT с инхибитор на P2Y ₁₂ рецептор освен аспирин за 12 месеца, освен ако няма противопоказания като прекомерен хеморагичен риск. ^{170,171,225}	I	A
Препоръки за антиисхемични лекарства в острата фаза на остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента		
Сублингвални или i.v. нитрати и ранно започване на лечение с бета-блокери се препоръчват при пациенти с продължаващи исхемични симптоми и без противопоказания.	I	C
Препоръчва се хроничната терапия с бета-блокери да продължи, освен ако пациентът не е в явна сърдечна недостатъчност.	I	C
i.v. нитрати се препоръчват при пациенти с неконтролирана хипертония или признаци на сърдечна недостатъчност.	I	C
Препоръки за комбиниране на антитромбоцитни средства и антикоагуланти при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента, нуждаещи се от хронична перорална антикоагулация		
Превенция на инсулт се препоръчва на пациенти с AF с ≥ 1 неполови CHA ₂ DS ₂ -VASc инсултни рискови фактори (резултат ≥ 1 при мъжете или ≥ 2 при жените). За пациенти с ≥ 2 неполови рискови фактора за инсулт се препоръчва OAC. ^{255–259}	I	A
Пациенти подложени на коронарно стентирание		
Антикоагулация		
По време на PCI се препоръчва допълнителна парентерална антикоагулация, независимо от времето на последната доза от всички NOACs и ако INR е $<2,5$ при пациенти, лекувани с VKA.	I	C
Антитромбоцитно лечение		
При пациенти с AF и CHA ₂ DS ₂ -VASc скор ≥ 1 при мъжете и ≥ 2 при жените, след кратък период от TAT (до 1 седмица от остро събитие), DAT се препоръчва като стратегия по подразбиране, използвайки NOAC в препоръчителната доза за профилактика на инсулт и единичен перорален антитромбоцитен агент (за предпочитане клопидогрел). ^{238–241,244,245}	I	A
Препоръчва се перипроцедурно приложение на DAPT, състоящо се от аспирин и клопидогрел до 1 седмица. ^{238–241,244,245}	I	A
Прекъсването на антитромбоцитното лечение при пациенти, лекувани с OAC, се препоръчва след 12 месеца. ^{236–239,246}	I	B
Не се препоръчва използването на тикагрелор или прасугрел като част от TAT.	III	C
Препоръки за коронарна реваскуларизация		
Тайминг на инвазивната стратегия		
Незабавна инвазивна стратегия (<2 часа) се препоръчва при пациенти с поне един от следните много високорискови критерии: • Хемодинамична нестабилност или CS. • Повтаряща се или рефрактерна болка в гърдите въпреки медицинско лечение. • Животозастрашаващи аритмии. • Механични усложнения на MI. • Сърдечна недостатъчност, ясно свързана с NSTEMI-ACS. • Наличие на депресия на ST-сегмента >1 mm в ≥ 6 отвеждания, допълнителни към елевацията на ST-сегмента в aVR и/или V1.	I	C
Препоръчва се ранна инвазивна стратегия в рамките на 24 часа при пациенти с някой от следните критерии за висок риск: • Диагностика на NSTEMI, предложена от диагностичния алгоритъм, препоръчан в раздел 3. • Динамични или вероятно нови съседни промени в ST/T-сегмента, предполагащи продължаваща исхемия. • Преходна елевация на ST-сегмента.^{273,362} • Рисков скор GRACE >140.^{271,272,277}	I	A
Препоръчва се селективна инвазивна стратегия след подходящо изследване на исхемия или откриване на обструктивна CAD от CTA при пациенти, считани за нискорискови. ^{267,268,363}	I	A
Технически аспекти		
Радиалният достъп се препоръчва като стандартен подход, освен ако не са налице първостепенни процедурни съображения. ^{336,337}	I	A
DES се препоръчват спрямо голи метални стентове за всяка PCI, независимо от: • Клинично представяне. • Тип лезия. • Планирана не-сърдечна хирургия. • Очаквана продължителност на DAPT. • Съпътстваща антикоагулантна терапия.^{354,365,366}	I	A

Продължава

Продължение

Препоръчва се стратегията за реваскуларизация (PCI само на виновната лезия/многоклонова PCI/CABG) да се основава на клиничния статус и съпътстващите заболявания на пациента, както и тежестта на заболяването [т.е. разпространението и ангиографската характеристика на лезията (напр. SYNTAX скор)], в съответствие с принципите за стабилна CAD. ³⁵⁰ Решението за незабавна PCI на виновната стеноза, обаче, не изисква консултация с сърдечен тим.	I	B
Препоръки при миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии		
При всички пациенти с първоначална работна диагноза MINOCA се препоръчва да се следва диагностичен алгоритъм, за да бъде разграничена истинската MINOCA от алтернативните диагнози.	I	C
Препоръчва се CMR да се извършва при всички пациенти с MINOCA без очевидна подлежаща причина. ³⁷⁰	I	B
Препоръчва се лечение на пациенти с първоначална диагноза MINOCA и окончателно установена основна причина, съгласно специфичните за заболяването препоръки.	I	C
Препоръки при пациенти с остър коронарен синдром без ST-елевация със сърдечна недостатъчност или кардиогенен шок		
Спешна коронарография се препоръчва при пациенти с CS, усложняващ ACS. ^{205 416 417}	I	B
Спешна PCI на виновната лезия се препоръчва за пациенти с CS, поради NSTEMI-ACS, независимо от забавянето във времето от появата на симптома, ако коронарната анатомия е податлива на PCI. ^{205 417}	I	B
Спешен CABG се препоръчва за пациенти с CS, ако коронарната анатомия не е податлива на PCI. ^{205 417}	I	B
Препоръчително е да се извърши незабавна ехокардиография, за да се оцени LV и клапната функция и да се изключат механични усложнения.	I	C
В случаи на хемодинамична нестабилност се препоръчва спешно хирургично или катетърно възстановяване на механични усложнения на ACS, както е решено от сърдечния тим.	I	C
Не се препоръчва рутинно използване на IABP при пациенти с CS и без механични усложнения, поради ACS. ^{413,414,415}	III	B
Рутинна незабавна реваскуларизация на не-виновни лезии при пациенти с NSTEMI-ACS с многосъдова болест, представящи се с CS, не се препоръчва. ^{346,408}	III	B
Препоръки за захарния диабет при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента		
Препоръчва се всички пациенти с NSTEMI-ACS да се изследват за диабет, а при пациенти с известен диабет или хипергликемия при приемане, нивата на кръвната захар да се проследяват често.	I	C
Препоръчва се избягване на хипогликемия. ^{424–427}	I	B
Препоръки при пациенти с хронична бъбречна болест и остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента		
Рискова стратификация при CKD		
Препоръчва се прилагането на същите диагностични и терапевтични стратегии при пациенти с CKD (може да се наложи коригиране на дозата), както при пациенти с нормална бъбречна функция.	I	C
Препоръчва се оценка на бъбречната функция чрез eGFR при всички пациенти.	I	C
Миокардна реваскуларизация при пациенти с CKD		
При инвазивни стратегии се препоръчва използване на ниско- или изо-осмоларен контрастен носител (при най-ниския възможен обем). ^{205,441,442,445,446}	I	A
Препоръки за по-стари пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента		
Препоръчва се прилагането на същите диагностични стратегии при по-възрастни пациенти, както при по-младите пациенти. ⁴⁵⁸	I	B
Препоръчва се да се прилагат същите интервенционни стратегии при по-възрастни пациенти, както при по-млади пациенти. ^{463,467}	I	B
Изборът на анти тромботично средство и дозата, както и вторичните профилактики, трябва да бъдат адаптирани към бъбречната функция, както и специфични противопоказания. ⁴⁶¹	I	B
Препоръки за поведение към начина на живот след остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента		
Препоръчва се подобряване на факторите на начина на живот в допълнение към подходящото фармакологично поведение, с цел да бъде намалена смъртността по всички причини и сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост и да се подобри качеството на живота, свързано със здравето. ^{487–497}	I	A
Препоръчват се когнитивни поведенчески интервенции, за да се помогне на хората да постигнат здравословен начин на живот. ^{498–500}	I	A
Мултидисциплинарната сърдечна рехабилитация се препоръчва като ефективно средство за пациенти с ИБС за постигане на здравословен начин на живот и управление на рисковите фактори, за да се намалят всички причини и сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост и да се подобри качеството на живот, свързано със здравето. ^{487,497,501}	I	A
Препоръчва се участие на мултидисциплинарни здравни специалисти (кардиолози, общопрактикуващи лекари, медицински сестри, диетолози, физиотерапевти, психолози, фармацевти) с цел намаляване на смъртността и заболяемостта по всички причини и сърдечно-съдови заболявания и подобряване на свързаното със здравето качество на живот. ^{492,499,502,503}	I	A
Препоръчват се психологически интервенции за подобряване на симптомите на депресия при пациенти с CAD с цел подобряване на качеството на живот, свързано със здравето. ^{504,505}	I	B
Годишната ваксинация срещу грип се препоръчва за пациенти с CAD, особено при възрастни хора, с цел подобряване на заболяемостта. ^{505–511}	I	B

Продължава

Продължение

Препоръки за за дългосрочен фармакологичен подход след остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (с изключение на антитромбозни лечения)**Липидопонижаващи лекарства**

Статините се препоръчват при всички пациенти с NSTEMI-ACS. Целта е да се намали LDL-C с $\geq 50\%$ от изходното ниво и да се постигне LDL-C $< 1,4$ mmol/L (< 55 mg/dL). ^{533,534}	I	A
Ако целта за LDL-C не бъде постигната след 4–6 седмици с максимално поносимата доза статини, се препоръчва комбинация с езетимиб. ^{514,535}	I	B
Ако LDL-C целта не бъде постигната след 46 седмици, въпреки максимално поносимата терапия със статини и езетимиб, се препоръчва добавянето на инхибитор на PCSK9. ^{520,535}	I	B

ACE инхибитори или ARBs

ACE инхибитори (или ARBs в случаи на непоносимост към ACE инхибитори) се препоръчват при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена LVEF ($< 40\%$), диабет или CKD, освен ако не са противопоказани (напр. тежко бъбречно увреждане, хиперкалиемия и др.) с цел намаляване на сърдечно-съдовата смъртност и сърдечно-съдовата заболеваемост по всички причини. ^{536–538}	I	A
---	---	---

Бета-блокери

Бета-блокерите се препоръчват при пациенти със систолна LV дисфункция или сърдечна недостатъчност с намален LVEF ($< 40\%$). ^{539–541}	I	A
---	---	---

MRAs

MRA се препоръчват при пациенти със сърдечна недостатъчност с намален LVEF ($< 40\%$), за да се намалят всички причини и сърдечно-съдовата смъртност и сърдечно-съдовата заболеваемост. ^{548,549}	I	A
--	---	---

Инхибитори на протонната помпа

Препоръчва се едновременна употреба на инхибитор на протонната помпа при пациенти, получаващи монотерапия с аспирин, DAPT, DA, TAT или OAC монотерапия, които са изложени на висок риск от гастро-интестинална хеморагия, за да намалят риска от стомашни кръвоизливи. ¹⁶⁹	I	A
---	---	---

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ACS = остри коронарни синдроми; AF = предсърдно мъждене; ARB = ангиотензин рецепторен блокатор; b.i.d. = два пъти дневно; CABG = коронарен артериален байпас графт(инг); CAD = коронарна артериална болест; CCTA = коронарна компютър-томографска ангиография; CHA2DS2-VASc = застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥ 75 години (2 точки), диабет, инсулт (2 точки), съдова болест, възраст 65–74, полова категория (жени); CKD = хронична бъбречна болест; CMR = сърдечен магнитен резонанс; CS = кардиогенен шок; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; DAT = двойна антитромбозна терапия; DES = лекарство-излъчващ стент; ECG = електрокардиограма/електрокардиография; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; ESC = Европейско кардиологично дружество; FFR = фракционен резерв на кръвотока; GDF-15 = растежен диференциален фактор 15; GP = гликопротеин; GRACE = Глобален регистър на остри коронарни събития; h-FABP = сърдечен тип свързващ мастна киселина протеин; hs-cTn = високо-чувствителен сърдечен тропонин; IABP = интра-аортна балонна помпа; ICA = инвазивна коронарна ангиография angiography; INR = международно нормализирано отношение; i.v. = интравенозен/а/о/и; LD = натоварваща доза; LDL-C = липопротеинов холестерол с ниска плътност; LMWH = хепарин с ниско молекулно тегло; LV = левокамерен/а/о/и; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; MD = поддържаща доза; MI = миокарден инфаркт; MINOCA = миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии; MRA = минералкортикоид рецепторен антагонист; NOAC = не-витамин K антагонистичен перорален антикоагулант; NSTEMI = миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента; OAC = перорална/ен антикоагулация/антикоагулант; o.d. = веднъж дневно; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PCSK9 = пропротеин конвертаза субтилизин кексин 9; TAT = тройна антитромботична терапия; UFH = нефракциониран хепарин; VKA = витамин K антагонист.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Не е приложимо при пациенти, изписани същия ден, при които е изключен NSTEMI.

^d Ако някой от следните критерии: хемодинамична нестабилност, големи аритмии, LVEF $< 40\%$, неуспешна перфузия, допълнителни критични коронарни стенози на големи съдове, усложнения свързани с перкутанна реваскуларизация или изчислен GRACE рисков скор > 140 , не е налице.

^e Ако някой или повече от горните критерии са налице.

^f При пациенти с много висок сърдечно-съдов риск (като пациенти с ACS), се препоръчва редукция на LDL-C с най-малко 50% спрямо базалните стойности и LDL-C цел $< 1,4$ mmol/L (< 55 mg/dL).⁵¹²

15. Допълнителни данни

Допълнителни данни с допълнителни фигури, таблици и текст, допълващи пълния текст, са налични в уебсайта на *European Heart Journal* и през уебсайта на ESC website на www.escardio.org/guidelines.

16. Приложение

Сдружения на автори/членове на работната група: Emanuele Barbato, Advanced Biomedical Sciences, University Federico II, Napoli, Italy; Olivier Barthélémy, Sorbonne Université, ACTION Study Group, Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière (Assistance Publique- Hôpitaux de Paris) (AP-HP), Paris, France; Johann Bauersachs, Department

of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany; Deepak L. Bhatt, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, United States of America; Paul Dendale, Faculty of Medicine and Life Sciences, Hasselt University, Hasselt, Belgium; Maria Dorobantu, Cardiology, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania; Thor Edvardsen, Cardiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; Thierry Folliquet, UPEC, Cardiac surgery, Hôpital Henri Mondor (Assistance Publique Hôpitaux de Paris), Créteil, France; Chris P. Gale, Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds, Leeds, United Kingdom; Martine Gilard, Cardiology, CHU La Cavale Blanche, Brest, France; Alexander Jobs, Department of Internal Medicine/Cardiology, Heart Center Leipzig at University of Leipzig, Leipzig, Germany; Peter Jüni, Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Toronto, Canada; Ekaterini

Lambrinou, Department of Nursing, School of Health Sciences, Cyprus University of Technology, Limassol, Cyprus; **Basil S. Lewis**, Cardiovascular Clinical Trials Institute, Lady Davis Carmel Medical Center and the Ruth and Bruce Rappaport School of Medicine, Haifa, Israel; **Julinda Mehilli**, Munich University Clinic, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany; **Emanuele Meliga**, Interventional Cardiology, AO Mauriziano Umberto I, Turin, Italy; **Béla Merkely**, Heart and Vascular Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary; **Christian Mueller**, Cardiovascular Research Institute Basel (CRIB) and Cardiology, University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland; **Marco Roffi**, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland; **Frans H. Rutten**, General Practice, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands; **Dirk Sibbing**, Privatklinik Lauterbacher Mühle am Ostersee, Munich, Germany; and Ludwig-Maximilians Universität München, Munich, Germany; **George C.M. Siontis**, Department of Cardiology, University Hospital of Bern, Inselspital, Bern, Switzerland.

Комитет за практически насоки на ESC (CPG): Stephan Windecker (Chairperson) (Switzerland), Victor Aboyans (France), Colin Baigent (United Kingdom), Jean-Philippe Collet (France), Veronica Dean (France), Victoria Delgado (Netherlands), Donna Fitzsimons (United Kingdom), Chris P. Gale (United Kingdom), Diederick E. Grobbee (Netherlands), Sigrun Halvorsen (Norway), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Jung (France), Peter Jüni (Canada), Hugo A. Katus (Germany), Ulf Landmesser (Germany), Christophe Leclercq (France), Maddalena Lettino (Italy), Basil S. Lewis (Israel), Béla Merkely (Hungary), Christian Mueller (Switzerland), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Anna Sonia Petronio (Italy), Dimitrios J. Richter (Greece), Marco Roffi (Switzerland), Evgeny Shlyakhto (Russian Federation), Iain A. Simpson (United Kingdom), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

Национални кардиологични дружества към ESC, участвали активно в процеса на преглед на 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation.

Algeria: Algerian Society of Cardiology, Mohammed Chettibi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet G. Hayrapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Valeriy I. Stelmashok; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Marc Claeys; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Zumreta Kušljagić; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Plamen Marinov Gatzov; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios Panayi; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Martin Mates; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Rikke Sorensen; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Khaled Shokry; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Olli A. Kajander; **France:** French Society of Cardiology, Philippe Commeau; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Alexander Aladashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Steffen Massberg; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Dimitrios Nikas; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Dávid Becker; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Ingibjörg J. Guðmundsdóttir; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Aaron J. Peace; **Israel:** Israel Heart Society, Roy Beigel; **Italy:** Italian

Federation of Cardiology, Ciro Indolfi; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Nazipa Aidargaliyeva; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Shpend Elezi; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Medet Beishenkulov; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Aija Maca; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Olivija Gustiene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Philippe Degrell; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Andrew Cassar Maempel; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Victoria Ivanov; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Peter Damman; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Sasko Kedev; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Terje K. Steigen; **Poland:** Polish Cardiac Society, Jacek Legutko; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, João Morais; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Dmitry Duplyakov; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Milan Pavlović; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Marek Orban; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Matjaž Bunc; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Borja Ibañez; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Robin Hofmann; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Oliver Gaemperli; **Syrian Arab Republic:** Syrian Cardiovascular Association, Yassin Bani Marjeh; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Faouzi Addad; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Eralp Tutar; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Nina Karia.

17. Източници

- 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 S, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;**37**:267-315.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevinos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;**39**:119-177.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;**40**:237-269.
- Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, Simoons ML, Akkerhuis M, Ohman EM, Kitt MM, Vahanian A, Ruzyllo W, Karsch K, Califf RM, Topol EJ. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation* 2000;**102**:1101-1106.
- Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, Pena-Sing I, Axel L, Attubato MJ, Yatskar L, Kalhorn RT, Wood DA, Lobach IV, Hochman JS. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2011;**124**:1414-1425.
- Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, McAllister DA, Strachan FE, Newby DE, Mills NL. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation* 2018;**137**:1236-1245.

7. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Badertscher P, Twerenbold R, Wildi K, Breitenbucher D, Sabti Z, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Kozuharov N, Strebel I, Szargary L, Schneider D, Jann J, du Fay de Lavallaz J, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Kawecky D, Muzyk P, Keller DI, Geigy N, Osswald S, Reichlin T, Mueller C, ASPACE Investigators. Effect of definition on incidence and prognosis of type 2 myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1558-1568.
8. Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamen 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.
9. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation* 2013;**127**:2452-2457.
10. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N, Balmelli C, Rubini Gimenez M, Hoeller R, Sakarikos K, Drexler B, Haaf P, Osswald S, Mueller C. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J* 2013;**165**:371-378 e373.
11. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, Lee KK, Chapman AR, Sandeman D, Stables CL, Adamson PD, Andrews JPM, Anwar MS, Hung J, Moss AJ, O'Brien R, Berry C, Findlay I, Walker S, Cruickshank A, Reid A, Gray A, Collinson PO, Apple FS, McAllister DA, Maguire D, Fox KAA, Newby DE, Tuck C, Harkess R, Parker RA, Keerie C, Weir CJ, Mills NL, High-STEACS investigators. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2018;**392**:919-928.
12. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014;**35**:552-556.
13. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K, Kurz S, Stelzig C, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S, Mueller C. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med* 2012;**125**:1205-1213 e1201.
14. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLucca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E, TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001;**286**:2405-2412.
15. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Unstable angina in the era of cardiac troponin assays with improved sensitivity-A clinical dilemma. *Am J Med* 2017;**130**:1423-1430 e1425.
16. Eggers KM, Jernberg T, Lindhagen L, Lindahl B. High-sensitivity cardiac troponin T levels identify patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome who benefit from invasive assessment. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;**11**:1665-1667.
17. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013;**368**:2004-2013.
18. Puelacher C, Gugala M, Adamson PD, Shah A, Chapman AR, Anand A, Sabti Z, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Rubini Gimenez M, Shrestha S, Szargary L, Mueller D, Schumacher L, Kozuharov N, Flores D, du Fay de Lavallaz J, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Fahrni G, Osswald S, Reichlin T, Mills NL, Mueller C. Incidence and outcomes of unstable angina compared with non-ST-elevation myocardial infarction. *Heart* 2019;**105**:1423-1431.
19. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, Cornel JH, Himmelmann A, Giannitsis E, Harrington RA, Held C, Husted S, Katus HA, Mahaffey KW, Steg PG, Storey RF, James SK, study group PLATO. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2014;**129**:293-303.
20. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, Lemesle G, Motreff P, Popovic B, Khalife K, Labeque JN, Perret T, Le Ray C, Orion L, Jouve B, Blanchard D, Peycher P, Silvain J, Steg PG, Goldstein P, Guert P, Belle L, Aissaoui N, Ferrieres J, Schiele F, Danchin N, USIK, USC 2000, and FAST-MI investigators. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation* 2017;**136**:1908-1919.
21. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Jr., Kirk JD, Smith SC, Jr., Glibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;**97**:437-442.
22. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S, Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;**27**:2285-2293.
23. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. *Ann Emerg Med* 2012;**60**:766-776.
24. Nestelberger T, Cullen L, Lindahl B, Reichlin T, Greenslade JH, Giannitsis E, Christ M, Morawiec B, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Wussler DN, Koechlin L, Twerenbold R, Parsonage W, Boeddinghaus J, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Wildi K, Buerge T, Badertscher P, DuFaydeLavallaz J, Strebel I, Croton L, Bendig G, Osswald S, Pickering JW, Than M, Mueller C, ASPACE, ADAPT and TRAPIDAMI Investigators. Diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *Heart* 2019;**105**:1559-1567.
25. Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamen N, Ojeda F, Schafer S, Keller T, Blankenberg S, Clemmensen P, Westermann D. Right bundle branch block in patients with suspected myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2019;**8**:161-166.
26. Abacherli R, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Machler P, Sassi R, Rivolta MW, Roonizi EK, Mainardi LT, Kozuharov N, Rubini Gimenez M, Wildi K, Grimm K, Sabti Z, Hillinger P, Puelacher C, Strebel I, Cupa J, Badertscher P, Roux I, Schmid R, Leber R, Osswald S, Mueller C, Reichlin T. Diagnostic and prognostic values of the V-index, a novel ECG marker quantifying spatial heterogeneity of ventricular repolarization, in patients with symptoms suggestive of non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2017;**236**:23-29.
27. Strebel I, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Abacherli R, Rubini Gimenez M, Wildi K, Grimm K, Puelacher C, Badertscher P, Sabti Z, Breitenbucher D, Jann J, Selman F, du Fay de Lavallaz J, Schaefer N, Nestelberger T, Stelzig C, Freese M, Schumacher L, Osswald S, Mueller C, Reichlin T. Diagnostic value of the cardiac electrical biomarker, a novel ECG marker indicating myocardial injury, in patients with symptoms suggestive of non-ST-elevation myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2018;**23**:e12538.
28. Strebel I, Twerenbold R, Wussler D, Boeddinghaus J, Nestelberger T, du Fay de Lavallaz J, Abacherli R, Maechler P, Mannhart D, Kozuharov N, Rubini Gimenez M, Wildi K, Szargary L, Sabti Z, Puelacher C, Badertscher P, Keller DI, Miro O, Fuenzalida C, Calderon S, Martin-Sanchez FJ, Iglesias SL, Osswald S, Mueller C, Reichlin T. Incremental diagnostic and prognostic value of the QRS-T angle, a 12-lead ECG marker quantifying heterogeneity of depolarization and repolarization, in patients with suspected non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019;**277**:8-15.
29. Mueller C, Giannitsis E, Mockel M, Huber K, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS, Lindahl B, Biomarker Study Group of the ESC Acute Cardiovascular Care Association. Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel biomarker-based strategies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;**6**:218-222.
30. Mockel M, Giannitsis E, Mueller C, Huber K, Jaffe AS, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Lindahl B, Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Editor's choice-rule-in of acute myocardial infarction: focus on troponin. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;**6**:212-217.
31. Katus H, Ziegler A, Ekin O, Giannitsis E, Stough WG, Achenbach S, Blankenberg S, Brueckmann M, Collinson P, Comaniciu D, Crea F, Dinh W, Ducrocq G, Flachskampf FA, Fox KAA, Friedrich MG, Hebert KA, Himmelmann A, Hlatky M, Lautsch D, Lindahl B, Lindholm D, Mills NL, Minotti G, Mockel M, Omland T, Semjonow V. Early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2017;**38**:3049-3055.
32. Giannitsis E, Mair J, Christersson C, Siegbahn A, Huber K, Jaffe AS, Peacock WF, Plebani M, Thygesen K, Mockel M, Mueller C, Lindahl B, Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology (ESC) Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). How to use D-dimer in acute cardiovascular care. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;**6**:69-80.
33. Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, Sorensen NA, Chapman AR, Shah ASV, Anand A, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P, Mokhtari A,

- Pickering JW, Troughton RW, Greenslade J, Parsonage W, Mueller-Hennessen M, Gori T, Jernberg T, Morris N, Liebetrau C, Hamm C, Katus HA, Munzel T, Landmesser U, Salomaa V, Iacoviello L, Ferrario MM, Giampaoli S, Kee F, Thorand B, Peters A, Borchini R, Jorgensen T, Soderberg S, Sans S, Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Renne T, Lackner KJ, Worster A, Body R, Ekelund U, Kavsak PA, Keller T, Lindahl B, Wild P, Giannitsis E, Than M, Cullen LA, Mills NL, Mueller C, Zeller T, Westermann D, Blankenberg S. Application of high-sensitivity troponin in suspected myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;**380**:2529-2540.
34. Westermann D, Neumann JT, Sorensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;**14**:472-483.
35. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Puelacher C, Sabti Z, Rubini Gimenez M, Tschirky S, du Fay de Lavallaz J, Kozuharov N, Szargary L, Mueller D, Breidhardt T, Strebel I, Flores Widmer D, Shrestha S, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Geigy N, Keller DI, Rentsch K, von Eckardstein A, Osswald S, Reichlin T, Mueller C. 0/1-hour triage algorithm for myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* 2018;**137**:436-451.
36. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Neumann JT, Lindahl B, Giannitsis E, Sorensen NA, Badertscher P, Jann JE, Wussler D, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Wildi K, Strebel I, Du Fay de Lavallaz J, Selman F, Sabti Z, Kozuharov N, Potlukova E, Rentsch K, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller DI, Osswald S, Reichlin T, Westermann D, Blankenberg S, Mueller C, APACE, BACC, and TRAPID-AMI Investigators. Impact of age on the performance of the ESC 0/1-hour algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018;**39**:3780-3794.
37. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Koechlin L, Wussler D, Meier M, Troester V, Zimmermann T, Badertscher P, Wildi K, Gimenez Rubini, Lopez-Ayala, M, Potlukova, P, Miro, E, Martin-Sanchez, O, Kawecki, FJ, Geigy, D, Keller, N, Reichlin, DI, Mueller, T, APACE Investigators, C. Clinical use of a new high-sensitivity cardiac troponin i assay in patients with suspected myocardial infarction. *Clin Chem* 2019;**65**:1426-1436.
38. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, Zellweger C, Moehring B, Stallone F, Sou SM, Mueller M, Denhaerynck K, Mosimann T, Reiter M, Meller B, Freese M, Stelzig C, Klimmeck I, Voegele J, Hartmann B, Rentsch K, Osswald S, Mueller C. Direct comparison of high-sensitivity cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;**35**:2303-2311.
39. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Badertscher P, Wildi K, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Keser E, Rubini Gimenez M, Wussler D, Kozuharov N, Rentsch K, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Stefanelli S, Geigy N, Keller DI, Reichlin T, Mueller C, APACE Investigators. Clinical validation of a novel high-sensitivity cardiac troponin i assay for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2018;**64**:1347-1360.
40. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Koechlin L, Meier M, Troester V, Wussler D, Badertscher P, Wildi K, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Rubini Gimenez M, Zimmermann T, Hafner B, Potlukova E, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Keller DI, Reichlin T, Mueller C, APACE Investigators. High-sensitivity cardiac troponin I assay for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2019;**65**:893-904.
41. Collinson PO, Saenger AK, Apple FS, IFCCC-CB. High sensitivity, contemporary and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids developed by the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers. *Clin Chem Lab Med* 2019;**57**:623-632.
42. Pickering JW, Young JM, George PM, Watson AS, Aldous SJ, Troughton RW, Pemberton CJ, Richards AM, Cullen LA, Than MP. Validity of a novel point-of-care troponin assay for single-test rule-out of acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:1108-1112.
43. Sorensen NA, Neumann JT, Ojeda F, Giannitsis E, Spanuth E, Blankenberg S, Westermann D, Zeller T. Diagnostic evaluation of a high-sensitivity troponin I point-of-care assay. *Clin Chem* 2019;**65**:1592-1601.
44. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Koechlin L, Wussler D, Lopez-Ayala P, Walter JE, Troester V, Ratmann PD, Seidel F, Zimmermann T, Badertscher P, Wildi K, Rubini Gimenez M, Potlukova E, Strebel I, Freese M, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Kawecki D, Keller DI, Gualandro DM, Christ M, Twerenbold R, Mueller C, APACE Investigators. Early diagnosis of myocardial infarction with point-of-care high-sensitivity cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:1111-1124.
45. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Cardiac troponin elevation in patients without a specific diagnosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1-9.
46. Kaier TE, Twerenbold R, Puelacher C, Marjot J, Imambaccus N, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P, Sabti Z, Gimenez MR, Wildi K, Hillinger P, Grimm K, Loeffel S, Shrestha S, Widmer DF, Cupa J, Kozuharov N, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Rentsch K, Lohrmann J, Kloos W, Osswald S, Reichlin T, Weber E, Marber M, Mueller C. Direct comparison of cardiac myosin-binding protein C with cardiac troponins for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2017;**136**:1495-1508.
47. Boeddinghaus J, Reichlin T, Nestelberger T, Twerenbold R, Meili Y, Wildi K, Hillinger P, Gimenez MR, Cupa J, Schumacher L, Schubert M, Badertscher P, Corbiere S, Grimm K, Puelacher C, Sabti Z, Widmer DF, Schaeferli N, Kozuharov N, Shrestha S, Burge T, Machler P, Buchi M, Rentsch K, Miro O, Lopez B, Martin-Sanchez FJ, Rodriguez-Adrada E, Morawiec B, Kawecki D, Ganovska E, Parenica J, Lohrmann J, Buser A, Keller DI, Osswald S, Mueller C. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with mild elevations of cardiac troponin. *Clin Res Cardiol* 2017;**106**:457-467.
48. Hillinger P, Twerenbold R, Jaeger C, Wildi K, Reichlin T, Rubini Gimenez M, Engels U, Miro O, Boeddinghaus J, Puelacher C, Nestelberger T, Rothlisberger M, Ernst S, Rentsch K, Mueller C. Optimizing early rule-out strategies for acute myocardial infarction: utility of 1-hour copeptin. *Clin Chem* 2015;**61**:1466-1474.
49. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, Roth A, Bickel C, Baldus S, Sinning CR, Wild PS, Lubos E, Peetz D, Kunde J, Hartmann O, Bergmann A, Post F, Lackner KJ, Gentz-Zotz S, Nicaud V, Tiret L, Munzel TF, Blankenberg S. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2096-2106.
50. Mockel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, Katus H, Liebetrau C, Muller C, Muller R, Peitsmeyer P, von Recum J, Tajsic M, Vollert JO, Giannitsis E. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 2015;**36**:369-376.
51. Mueller C, Mockel M, Giannitsis E, Huber K, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS, Lindahl B, Study ESC Group on Biomarkers in Cardiology of the Acute Cardiovascular Care Association. Use of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;**7**:570-576.
52. Mueller-Hennessen M, Lindahl B, Giannitsis E, Vafaie M, Biener M, Haushofer AC, Seier J, Christ M, Alquezar-Arbe A, deFilippi CR, McCord J, Body R, Panteghini M, Jernberg T, Plebani M, Verschuren F, French JK, Christenson RH, Dinkel C, Katus HA, Mueller C. Combined testing of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T at presentation in comparison to other algorithms for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019;**276**:261-267.
53. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:60-68.
54. Stallone F, Schoenenberger AW, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Walz B, Naduvilekoot Devasia A, Bergner M, Twerenbold R, Wildi K, Reichlin T, Hillinger P, Erne P, Mueller C. Incremental value of copeptin in suspected acute myocardial infarction very early after symptom onset. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;**5**:407-415.
55. Vargas KG, Kassem M, Mueller C, Wojta J, Huber K. Copeptin for the early rule-out of non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2016;**223**:797-804.
56. Wildi K, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Badertscher P, Wussler D, Gimenez MR, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Dietsche S, Walter J, Kozuharov N, Morawiec B, Miro O, Javier Martin-Sanchez F, Subramaniam S, Geigy N, Keller DI, Reichlin T, Mueller C, APACE investigators. Comparison of fourteen rule-out strategies for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019;**283**:41-47.
57. Wildi K, Zellweger C, Twerenbold R, Jaeger C, Reichlin T, Haaf P, Faoro J, Gimenez MR, Fischer A, Nelles B, Druey S, Krivoshei L, Hillinger P, Puelacher C, Herrmann T, Campodarve I, Rentsch K, Steuer S, Osswald S, Mueller C. Incremental value of copeptin to highly sensitive cardiac Troponin I for rapid rule-out of myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2015;**190**:170-176.
58. Zellweger C, Wildi K, Twerenbold R, Reichlin T, Naduvilekoot A, Neuhaus JD, Balmelli C, Gabutti M, Al Affy A, Ballarino P, Jager C, Druey S, Hillinger P, Haaf P, Vilaplana C, Darboubet B, Ebmeyer S, Rubini Gimenez M, Moehring B, Osswald S, Mueller C. Use of copeptin and high-sensitive cardiac troponin T for diagnosis and prognosis in patients with diabetes mellitus and suspected acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2015;**190**:190-197.

59. Kavsak PA, Neumann JT, Cullen L, Than M, Shortt C, Greenslade JH, Pickering JW, Ojeda F, Ma J, Clayton N, Sherbino J, Hill SA, McQueen M, Westermann D, Sorensen NA, Parsonage WA, Griffith L, Mehta SR, Devereaux PJ, Richards M, Troughton R, Pemberton C, Aldous S, Blankenberg S, Worster A. Clinical chemistry score versus high-sensitivity cardiac troponin I and T tests alone to identify patients at low or high risk for myocardial infarction or death at presentation to the emergency department. *CMAJ* 2018;**190**:E974-E984.
60. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jimenez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ni Ainle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;**41**:543-603.
61. Ambavane A, Lindahl B, Giannitsis E, Roiz J, Mendivil J, Frankenstein L, Body R, Christ M, Bingisser R, Alquezar A, Mueller C, TRAPID-AMI investigators. Economic evaluation of the one-hour rule-out and rule-in algorithm for acute myocardial infarction using the high-sensitivity cardiac troponin T assay in the emergency department. *PLoS One* 2017;**12**:e0187662.
62. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Cupa J, Burge T, Machler P, Corbiere S, Grimm K, Gimenez MR, Puelacher C, Shrestha S, Flores Widmer D, Fuhrmann J, Hillinger P, Sabti Z, Honegger U, Schaerli N, Kozhuharov N, Rentsch K, Miro O, Lopez 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, Mueller C. Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Circulation* 2017;**135**:1597-1611.
63. Ljung L, Lindahl B, Eggers KM, Frick M, Linder R, Lofmark HB, Martinsson A, Melki D, Sarkar N, Svensson P, Jernberg T. A rule-out strategy based on high-sensitivity troponin and HEART score reduces hospital admissions. *Ann Emerg Med* 2019;**73**:491-499.
64. Odqvist M, Andersson PO, Tygesen H, Eggers KM, Holzmann MJ. High-sensitivity troponins and outcomes after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:2616-2624.
65. Twerenbold R, Jaeger C, Rubini Gimenez M, Wildi K, Reichlin T, Nestelberger T, Boeddinghaus J, Grimm K, Puelacher C, Moehring B, Pretre G, Schaerli N, Campodarve I, Rentsch K, Steuer S, Osswald S, Mueller C. Impact of high-sensitivity cardiac troponin on use of coronary angiography, cardiac stress testing, and time to discharge in suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2016;**37**:3324-3332.
66. Stoyanov KM, Hund H, Biener M, Gandowitz J, Riedle K, Lohr J, Mueller-Hennessen M, Vafaie M, Katus HA, Giannitsis E. RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;**9**:39-51.
67. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordonez-Llanos J, deFilippi C, McCord J, Body R, Panteghini M, Jernberg T, Plebani M, Verschuren F, French J, Christenson R, Weiser S, Bendig G, Dilba P, Lindahl B, Investigators TRAPID-AMI. Multicenter evaluation of a 0-hour/1-hour algorithm in the diagnosis of myocardial infarction with high-sensitivity cardiac troponin T. *Ann Emerg Med* 2016;**68**:76-87 e74.
68. Neumann JT, Sorensen NA, Schwemer T, Ojeda F, Bourry R, Sciacca V, Schaefer S, Waldeyer C, Sinning C, Renne T, Than M, Parsonage W, Wildi K, Makarova N, Schnabel RB, Landmesser U, Mueller C, Cullen L, Greenslade J, Zeller T, Blankenberg S, Karakas M, Westermann D. Diagnosis of myocardial infarction using a high-sensitivity troponin I 1-hour algorithm. *JAMA Cardiol* 2016;**1**:397-404.
69. Twerenbold R, Neumann JT, Sorensen NA, Ojeda F, Karakas M, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Wildi K, Kozhuharov N, Breitenbuecher D, Biskup E, du Fay de Lavallaz J, Flores D, Wussler D, Miro O, Martin Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Geigy N, Keller DI, Zeller T, Reichlin T, Blankenberg S, Westermann D, Mueller C. Prospective validation of the 0/1-h algorithm for early diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:620-632.
70. Wildi K, Nelles B, Twerenbold R, Rubini Gimenez M, Reichlin T, Singeisen H, Druey S, Haaf P, Sabti Z, Hillinger P, Jaeger C, Campodarve I, Kreutzinger P, Puelacher C, Moreno Weidmann Z, Gugala M, Pretre G, Doerflinger S, Wagoner M, Stallone F, Freese M, Stelzig C, Rentsch K, Bassetti S, Bingisser R, Osswald S, Mueller C. Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. *Am Heart J* 2016;**181**:16-25.
71. Badertscher P, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Wildi K, Wussler D, Schwarz J, Puelacher C, Gimenez Rubini, Kozhuharov M, du Fay de Lavallaz N, Cerminara, J, Potlukova, SE, Rentsch, E, Miro, K, Lopez, O, Martin-Sanchez, B, Morawiec, FJ, Muzyk, B, Keller, P, Reichlin, DI, Mueller, T, ASPACE Investigators, C. Direct comparison of the 0/1h and 0/3h algorithms for early rule-out of acute myocardial infarction. *Circulation* 2018;**137**:2536-2538.
72. Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J, Ferry AV, Sandeman D, Adamson PD, Andrews J, Tan S, Cheng SF, D'Souza M, Orme K, Strachan FE, Nestelberger T, Twerenbold R, Badertscher P, Reichlin T, Gray A, Shah ASV, Mueller C, Newby DE, Mills NL. Comparison of the efficacy and safety of early rule-out pathways for acute myocardial infarction. *Circulation* 2017;**135**:1586-1596.
73. Chapman AR, Fujisawa T, Lee KK, Andrews JP, Anand A, Sandeman D, Ferry AV, Stewart S, Marshall L, Strachan FE, Gray A, Newby DE, Shah ASV, Mills NL. Novel high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome. *Heart* 2019;**105**:616-622.
74. Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, Seshadri A, Edmonds MJR, Briffa T, Cullen LA, Quinn S, Karnon J, Chuang A, Nelson AJ, Wright D, Horsfall M, Morton E, French JK, Papendick C. A randomized trial of a 1-hour troponin T protocol in suspected acute coronary syndromes: the Rapid Assessment of Possible Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department With High-Sensitivity Troponin T Study (RAPID-TnT). *Circulation* 2019;**140**:1543-1556.
75. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, Bassetti S, Steuer S, Winkler K, Peter F, Meissner J, Haaf P, Potocki M, Drexler B, Osswald S, Mueller C. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;**124**:136-145.
76. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, Moehring B, Ziller R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Haaf P, Potocki M, Wildi K, Balmelli C, Freese M, Stelzig C, Freidank H, Osswald S, Mueller C. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012;**172**:1211-1218.
77. Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamen N, Ojeda F, Schock A, Seddighzadeh P, Zeller T, Westermann D, Blankenberg S. Evaluation of a new ultra-sensitivity troponin I assay in patients with suspected myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019;**283**:35-40.
78. Boeddinghaus J, Reichlin T, Cullen L, Greenslade JH, Parsonage WA, Hammett C, Pickering JW, Hawkins T, Aldous S, Twerenbold R, Wildi K, Nestelberger T, Grimm K, Rubini-Gimenez M, Puelacher C, Kern V, Rentsch K, Than M, Mueller C. Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction by use of high-sensitivity cardiac troponin I. *Clin Chem* 2016;**62**:494-504.
79. Chapman AR, Lee KK, McAllister DA, Cullen L, Greenslade JH, Parsonage W, Worster A, Kavsak PA, Blankenberg S, Neumann J, Sorensen NA, Westermann D, Buijs MM, Verdel GJE, Pickering JW, Than MP, Twerenbold R, Badertscher P, Sabti Z, Mueller C, Anand A, Adamson P, Strachan FE, Ferry A, Sandeman D, Gray A, Body R, Keevil B, Carlton E, Greaves K, Korley FK, Metkus TS, Sandoval Y, Apple FS, Newby DE, Shah ASV, Mills NL. Association of high-sensitivity cardiac troponin I concentration with cardiac outcomes in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA* 2017;**318**:1913-1924.
80. Greenslade J, Cho E, Van Hise C, Hawkins T, Parsonage W, Ungerer J, Tate J, Pretorius C, Than M, Cullen L. Evaluating rapid rule-out of acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin I assay at presentation. *Clin Chem* 2018;**64**:820-829.
81. Pickering JW, Than MP, Cullen L, Aldous S, Ter Avest E, Body R, Carlton EW, Collinson P, Dupuy AM, Ekelund U, Eggers KM, Florkowski CM, Freund Y, George P, Goodacre S, Greenslade JH, Jaffe AS, Lord SJ, Mokhtari A, Mueller C, Munro A, Mustapha S, Parsonage W, Peacock WF, Pemberton C, Richards AM, Sanchis J, Staub LP, Troughton R, Twerenbold R, Wildi K, Young J. Rapid rule-out of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin T measurement below the limit of detection: a collaborative meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;**166**:715-724.
82. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, Lee KK, Smith SW, Adamson PD, Chapman AR, Langdon T, Sandeman D, Vaswani A, Strachan FE, Ferry A, Stirzaker AG, Reid A, Gray AJ, Collinson PO, McAllister DA, Apple FS, Newby DE, Mills NL, High-STEACS investigators. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet* 2015;**386**:2481-2488.
83. Wildi K, Cullen L, Twerenbold R, Greenslade JH, Parsonage W, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Sabti Z, Rubini-Gimenez M, Puelacher C, Cupa J, Schumacher L, Badertscher P, Grimm K, Kozhuharov N, Stelzig C, Freese M, Rentsch K, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Reichlin T, Pickering JW, Than M,

- Mueller C. Direct comparison of 2 rule-out strategies for acute myocardial infarction: 2-h accelerated diagnostic protocol vs 2-h algorithm. *Clin Chem* 2017;**63**:1227-1236.
84. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Greenslade J, Parsonage WA, Than M, Wussler D, Lopez-Ayala P, Zimmermann T, Meier M, Troester V, Badertscher P, Koehlin L, Wildi K, Anwar M, Freese M, Keller DI, Reichlin T, Twerenbold R, Cullen L, Mueller C, ASPACE and ADAPT Investigators. Two-hour algorithm for rapid triage of suspected acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin I assay. *Clin Chem* 2019;**65**:1437-1447.
 85. Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Reichlin T, Gimenez MR, Puelacher C, Jaeger C, Grimm K, Sabti Z, Hillinger P, Kozuharov N, du Fay de Lavallaz J, Pinck F, Lopez B, Salgado E, Miro O, Bingisser R, Lohrmann J, Osswald S, Mueller C. Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0h/1h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2016;**207**:238-245.
 86. Hammarsten O, Fu ML, Sigurjonsdottir R, Petzold M, Said L, Landin-Wilhelmsen K, Widgren B, Larsson M, Johanson P. Troponin T percentiles from a random population sample, emergency room patients and patients with myocardial infarction. *Clin Chem* 2012;**58**:628-637.
 87. Azmy C, Guerard S, Bonnet X, Gabrielli F, Skalli W. EOS orthopaedic imaging system to study patellofemoral kinematics: assessment of uncertainty. *Orthop Traumatol Surg Res* 2010;**96**:28-36.
 88. Hillinger P, Twerenbold R, Wildi K, Rubini Gimenez M, Jaeger C, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Grimm K, Reichlin T, Stallone F, Puelacher C, Sabti Z, Kozuharov N, Honegger U, Ballarino P, Miro O, Denhaerynck K, Ekrem T, Kohler C, Bingisser R, Osswald S, Mueller C. Gender-specific uncertainties in the diagnosis of acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol* 2017;**106**:28-37.
 89. Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV, Chapman AR, Gallacher P, Lee KK, Farrah T, Halbesma N, Blackmur JP, Newby DE, Mills NL, Dhaun N. High-sensitivity cardiac troponin and the risk stratification of patients with renal impairment presenting with suspected acute coronary syndrome. *Circulation* 2018;**137**:425-435.
 90. Rubini Gimenez M, Badertscher P, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wussler D, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Reichlin T, Mueller C. Impact of the US food and drug administration-approved sex-specific cutoff values for high-sensitivity cardiac troponin T to diagnose myocardial infarction. *Circulation* 2018;**137**:1867-1869.
 91. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Hillinger P, Wildi K, Jaeger C, Grimm K, Heitzelmann KF, Sabti Z, Badertscher P, Cupa J, Honegger U, Schaerli N, Kozuharov N, du Fay de Lavallaz J, Lopez B, Salgado E, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Adrada ER, Morawiec B, Parenica J, Ganovska E, Neugebauer C, Rentsch K, Lohrmann J, Osswald S, Reichlin T, Mueller C. Clinical effect of sex-specific cutoff values of high-sensitivity cardiac troponin T in suspected myocardial infarction. *JAMA Cardiol* 2016;**1**:912-920.
 92. Mueller-Hennessen M, Lindahl B, Giannitsis E, Biener M, Vafaie M, deFilippi CR, Christ M, Santalo-Bel M, Panteghini M, Plebani M, Verschuren F, Jernberg T, French JK, Christensen RH, Body R, McCord J, Dilba P, Katus HA, Mueller C, TRAPID-AMI Investigators. Diagnostic and prognostic implications using age- and gender-specific cut-offs for high-sensitivity cardiac troponin T-sub-analysis from the TRAPID-AMI study. *Int J Cardiol* 2016;**209**:26-33.
 93. Sorensen NA, Neumann JT, Ojeda F, Schafer S, Magnussen C, Keller T, Lackner KJ, Zeller T, Karakas M, Munzel T, Blankenberg S, Westermann D, Schnabel RB. Relations of sex to diagnosis and outcomes in acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e007297.
 94. Dahlslett T, Karlsen S, Grenne B, Eek C, Sjolli B, Skulstad H, Smiseth OA, Edvardsen T, Brunvand H. Early assessment of strain echocardiography can accurately exclude significant coronary artery stenosis in suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;**27**:512-519.
 95. Grenne B, Eek C, Sjolli B, Dahlslett T, Uchto M, Hol PK, Skulstad H, Smiseth OA, Edvardsen T, Brunvand H. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart* 2010;**96**:1550-1556.
 96. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;**4**:3-5.
 97. Price S, Platz E, Cullen L, Tavazzi G, Christ M, Cowie MR, Maisel AS, Masip J, Miro O, McMurray JJ, Peacock WF, Martin-Sanchez FJ, Di Somma S, Bueno H, Zeymer U, Mueller C, Acute Heart Failure Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Expert consensus document: echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2017;**14**:427-440.
 98. Fox K, Achenbach S, Bax J, Cosyns B, Delgado V, Dweck MR, Edvardsen T, Flachskampf F, Habib G, Lancellotti P, Muraru D, Neglia D, Pontone G, Schwammenthal E, Sechtem U, Westwood M, Popescu BA. Multimodality imaging in cardiology: a statement on behalf of the Task Force on Multimodality Imaging of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J* 2019;**40**:553-558.
 99. Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy IS, Ahmadvazir S, Senior R. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:202-209.
 100. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL, European Association of Echocardiography. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement-Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;**30**:278-289.
 101. Gaibazzi N, Reverberi C, Badano L. Usefulness of contrast stress echocardiography or exercise-electrocardiography to predict long-term acute coronary syndromes in patients presenting with chest pain without electrocardiographic abnormalities or 12-hour troponin elevation. *Am J Cardiol* 2011;**107**:161-167.
 102. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P, Edvardsen T, Lancellotti P, EACVI Scientific Documents Committee for 2014-16 and 2016-18, EACVI Scientific Documents Committee for 2014-16 and 2016-18. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1205-1205af.
 103. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, Agati L, Tiemann K, Shivalkar B, von Bardeleben S, Galiuto L, Lardoux H, Trocino G, Carrio I, Le Guludec D, Sambucetti G, Becher H, Colonna P, Ten Cate F, Bramucci E, Cohen A, Bezante G, Aggeli C, Kasprzak JD. Comparison of sulfur hexafluoride microbubble (SonoVue)-enhanced myocardial contrast echocardiography with gated single-photon emission computed tomography for detection of significant coronary artery disease: a large European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1353-1361.
 104. Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, Geller NL, Rhoads KL, Dyke CK, Paterson DI, Syed MA, Aletras AH, Arai AE. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:1427-1432.
 105. Smulders MW, Kietselaer BLJH, Wildberger JE, Dagnelie PC, Brunner-La Rocca HP, Mingels AMA, van Cauteren YJM, Theunissen RALJ, Post MJ, Schalla S, van Kuijk SMJ, Das M, Kim RJ, Crijns HJGM, Bekkers SCAM. Initial imaging-guided strategy versus routine care in patients with non-st-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2466-2477.
 106. Lim SH, Anantharaman V, Sundram F, Chan ES, Ang ES, Yo SL, Jacob E, Goh A, Tan SB, Chua T. Stress myocardial perfusion imaging for the evaluation and triage of chest pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol* 2013;**20**:1002-1012.
 107. Nabi F, Kassi M, Muhyieddeen K, Chang SM, Xu J, Peterson LE, Wray NP, Shirkey BA, Ashton CM, Mahmarian JJ. Optimizing evaluation of patients with low-to-intermediate-risk acute chest pain: a randomized study comparing stress myocardial perfusion tomography incorporating stress-only imaging versus cardiac CT. *J Nucl Med* 2016;**57**:378-384.
 108. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, Pieper K, Patel MR, Simel DL, Douglas PS. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol* 2012;**19**:364-376.
 109. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, Salanti G, Windecker S. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018;**360**:k504.
 110. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, Hoffmann U, Lesser JR, Mikati IA, O'Neil BJ, Shaw LJ, Shen MY, Valeti US, Raff GL, STAT InvestigatorsCT-. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic

- Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1414-1422.
111. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:863-871.
 112. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, Pope JH, Hauser TH, White CS, Weiner SG, Kalanjan S, Mullins ME, Mikati I, Peacock WF, Zakrofsky P, Hayden D, Goehler A, Lee H, Gazelle GS, Wiviott SD, Fleg JL, Udelson JE, ROMICAT-II Investigators. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med* 2012;**367**:299-308.
 113. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, Leaming JM, Gavin LJ, Pacella CB, Hollander JE. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012;**366**:1393-1403.
 114. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, Blankstein R. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:880-892.
 115. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, Lammers J, Lamfers EJ, Rensing BJ, Braam RL, Nathoe HM, Post JC, Nielen T, Beelen D, le Cocq d'Armandville MC, Rood PP, Schultz CJ, Moelker A, Ouhous M, Boersma E, Nieman K. Coronary CT angiography for suspected ACS in the era of high-sensitivity troponins: randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:16-26.
 116. Linde JJ, Kelbaek H, Hansen TF, Sigvardsen PE, Torp-Pedersen C, Bech J, Heitmann M, Nielsen OW, Hofsten D, Kuhl JT, Raymond IE, Kristiansen OP, Svendsen IH, Vall-Lamora MHD, Kragelund C, de Knecht M, Hove JD, Jorgensen T, Fornitz GG, Steffensen R, Jurlander B, Abdulla J, Lyngbaek S, Elming H, Therkelsen SK, Jorgensen E, Klovgaard L, Bang LE, Hansen PR, Helqvist S, Galatius S, Pedersen F, Abildgaard U, Clemmensen P, Saunamaki K, Holmvang L, Engstrom T, Gislason G, Kober LV, Kofoed KF. Coronary CT angiography in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:453-463.
 117. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, Cammann VL, Crea F, Galiuto L, Desmet W, Yoshida T, Manfredini R, Eitel I, Kosuge M, Nef HM, Deshmukh A, Lerman A, Bossone E, Citro R, Ueyama T, Corrado D, Kurisu S, Ruschitzka F, Winchester D, Lyon AR, Omerovic E, Bax JJ, Meimoun P, Tarantini G, Rihal C, Y-Hassan S, Migliore F, Horowitz JD, Shimokawa H, Luscher TF, Templin C. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;**39**:2047-2062.
 118. O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, Murphy SA, Buross JL, Cannon CP, Sabatine MS. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;**114**:550-557.
 119. Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Zellweger C, Moehring B, Fischer C, Meller B, Wildi K, Freese M, Stelzig C, Mosimann T, Reiter M, Mueller M, Hochgruber T, Sou SM, Murray K, Minners J, Freidank H, Osswald S, Mueller C. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2014;**35**:365-375.
 120. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS, Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;**33**:2252-2257.
 121. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS, Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2012;**33**:2001-2006.
 122. Redfors B, Chen S, Crowley A, Ben-Yehuda O, Gersh BJ, Lembo NJ, Brown WM, 3rd, Banning AP, Taggart DP, Serruys PW, Kappetein AP, Sabik JF, 3rd, Stone GW. B-type natriuretic peptide assessment in patients undergoing revascularization for left main coronary artery disease. *Circulation* 2018;**138**:469-478.
 123. Michou E, Fahrni G, Mueller C. Quantifying heart failure using natriuretic peptides may help the HEART team in decision-making. *Eur Heart J* 2019;**40**:3406-3408.
 124. Zhang C, Jiang L, Xu L, Tian J, Liu J, Zhao X, Feng X, Wang D, Zhang Y, Sun K, Xu B, Zhao W, Hui R, Gao R, Yuan J, Song L. Implications of N-terminal pro-Btype natriuretic peptide in patients with three-vessel disease. *Eur Heart J* 2019;**40**:3397-3405.
 125. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;**345**:1014-1021.
 126. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1264-1272.
 127. Balmelli C, Meune C, Twerenbold R, Reichlin T, Rieder S, Drexler B, Rubini MG, Mosimann T, Reiter M, Haaf P, Mueller M, Ernst S, Ballarino P, 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.
 128. Dhillon OS, Khan SQ, Narayan HK, Ng KH, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, Squire IB, Davies JE, Bergmann A, Ng LL. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin levels taken on admission and discharge in non-ST-elevation myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II study. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:125-133.
 129. Maisel A, Mueller C, Neath SX, Christenson RH, Morgenthaler NG, McCord J, Nowak RM, Vilke G, Daniels LB, Hollander JE, Apple FS, Cannon C, Nagurney JT, Schreiber D, deFilippi C, Hogan C, Diercks DB, Stein JC, Headden G, Limkang AT, Jr., Anand I, Wu AHB, Papassotiropoulos J, Hartmann O, Ebmeyer S, Clopton P, Jaffe AS, Peacock WF. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:150-160.
 130. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;**105**:1760-1763.
 131. Schurtz G, Lamblin N, Bauters C, Goldstein P, Lemesle G. Copeptin in acute coronary syndromes and heart failure management: state of the art and future directions. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;**108**:398-407.
 132. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, Lindahl B, Horn-Wichmann R, Brabant G, Simoons ML, Armstrong PW, Califf RM, Drexler H, Wallentin L. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007;**115**:962-971.
 133. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009;**4**:e7947.
 134. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omede P, Sciuto F, Presutti DG, Modena MG, Gasparini M, Reed MJ, Sheiban I, Gaita F. TIMI, GRACE and alternative risk scores in acute coronary syndromes: a metaanalysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials* 2012;**33**:507-514.
 135. Gale CP, Manda SO, Weston CF, Birkhead JS, Batin PD, Hall AS. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart* 2009;**95**:221-227.
 136. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA, GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;**291**:2727-2733.
 137. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA, Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;**333**:1091.
 138. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Gabriel Steg P, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open* 2014;**4**:e004425.

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

166. Piccolo R, Gargiulo G, Franzone A, Santucci A, Ariotti S, Baldo A, Tumscitz C, Moschovitis A, Windecker S, Valgimigli M. Use of the dual-antiplatelet therapy score to guide treatment duration after percutaneous coronary intervention. *Ann Intern Med* 2017;**167**:17-25.
167. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, Kastrati A. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:690-697.
168. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haessler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H, ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;**39**:1330-1393.
169. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;**39**:213-260.
170. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Investigators PLATO. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**361**:1045-1057.
171. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;**357**:2001-2015.
172. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, Freynhofer MK, ten Berg J, Janssen P, Angiolillo DJ, Siller-Matula JM, Marcucci R, Patti G, Mangiacapra F, Valgimigli M, Morel O, Palmerini T, Price MJ, Cuisset T, Kastrati A, Stone GW, Sibbing D. Bleeding and stent thrombosis on P2Y₁₂-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2015;**36**:1762-1771.
173. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, Husted S, Bonello L, Sibbing D, Collet JP, Huber K, Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014;**35**:209-215.
174. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wohrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzensichler B, Antonucci D, Akin I, Bott-Flugel L, Fischer M, Landmesser U, Katus HA, Sibbing D, Seyfarth M, Janisch M, Boncompagni D, Hilz R, Rottbauer W, Okrojek R, Mollmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Cassese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, Leggewie S, Allali A, Ndrepepa G, Schuhen H, Angiolillo DJ, Hamm CW, Hapfelmeier A, Tolg R, Trenk D, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019;**381**:1524-1534.
175. Schnorbus B, Daiber A, Jurk K, Warnke S, Koenig J, Lackner KJ, Munzel T, Gori T. Effects of clopidogrel vs. prasugrel vs. ticagrelor on endothelial function, inflammatory parameters, and platelet function in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary artery stenting: a randomized, blinded, parallel study. *Eur Heart J* 2020;ehz917.
176. Sibbing D, Kastrati A, Berger PB. Pre-treatment with P2Y₁₂ inhibitors in ACS patients: who, when, why, and which agent? *Eur Heart J* 2016;**37**:1284-1295.
177. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angiolillo P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P, ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;**369**:999-1010.
178. Dworeck C, Redfors B, Angera's O, Haraldsson I, Odenstedt J, Ioanes D, Petursson P, Vo'iz S, Persson J, Koul S, Venetsanos D, Ulvenstam A, Hofmann R, Jensen J, Albertsson P, Ra'munddal T, Jeppsson A, Erlinge D, Omerovic E. Association of pretreatment with P2Y₁₂ receptor antagonists preceding percutaneous coronary intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with outcomes. *JAMA Netw Open* 2020;**3**:e2018735.
179. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;**32**:2922-2932.
180. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;**324**:71-86.
181. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;**373**:1849-1860.
182. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA, Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;**358**:527-533.
183. FUTURA/OASIS-8 Trial Group, Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;**304**:1339-1349.
184. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, Leonardi S, Liu T, Skerjanec S, Day JR, Iwaoka RS, Stuckey TD, Gogia HS, Gruberg L, French WJ, White HD, Harrington RA, Investigators CHAMPION. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013;**382**:1981-1992.
185. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, Pollack CV, Jr., Montalescot G, Mahaffey KW, Kleiman NS, Goodman SG, Amine M, Angiolillo DJ, Becker RC, Chew DP, French WJ, Leisch F, Parikh KH, Skerjanec S, Bhatt DL. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009;**361**:2318-2329.
186. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PW, Widimsky P, Tousek F, Tauth J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DJ, Genereux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA, CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;**368**:1303-1313.
187. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, Kleiman NS, Goodman SG, White HD, Mahaffey KW, Pollack CV, Jr., Manoukian SV, Widimsky P, Chew DP, Cura F, Manukov I, Tousek F, Jafar MZ, Arneja J, Skerjanec S, Harrington RA, CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;**361**:2330-2341.
188. Giuliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van 't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK, EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**360**:2176-2190.
189. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM, ACUTY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;**355**:2203-2216.
190. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ, CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**288**:2411-2420.
191. Widimsky P, Motovska Z, Simek S, Kala P, Pudil R, Holm F, Petr R, Bilkova D, Skalicka H, Kuchynka P, Poloczek M, Miklik R, Maly M, Aschermann M, PRAGUE-8 Trial Investigators. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients > 6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *Eur Heart J* 2008;**29**:1495-1503.
192. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;**355**:1936-1942.

193. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;**276**:811-815.
194. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C, Jr., Cohen M, Zeymer U, Huber K, Goldstein P, Cayla G, Collet JP, Vicaut E, Montalescot G. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;**344**:e553.
195. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmureur J, Braunwald E. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999;**100**:1602-1608.
196. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhilb SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H, SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;**292**:45-54.
197. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbuhler M, Gagnor A, Calabro P, Garducci S, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Garbo R, Sganzerla P, Russo F, Lupi A, Cortese B, Ausiello A, Ierna S, Esposito G, Presbitero P, Santarelli A, Sardella G, Varbella F, Tresoldi S, de Cesare N, Rigattieri S, Zingarelli A, Tosi P, van 't Hof A, Boccuzzi G, Omerovic E, Sabate M, Heg D, Juni P, Vranckx P, MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;**373**:997-1009.
198. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, Laugwitz KL, Pache J, Ott I, Hausleiter J, Seyfarth M, Gick M, Antoniucci D, Schomig A, Berger PB, Mehilili J, ISAR-REACT 4 Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011;**365**:1980-1989.
199. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K, Pollack CV, Jr., Antman EM, Hoekstra J, Goodman SG, Langer A, Col JJ, White HD, Califf RM, Ferguson JJ, SYNERGY Trial Investigators. A subgroup analysis of the impact of prerandomization antithrombin therapy on outcomes in the SYNERGY trial: enoxaparin versus unfractionated heparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1346-1354.
200. Cavender MA, Sabatine MS. Bivalirudin versus heparin in patients planned for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2014;**384**:599-606.
201. Cassese S, Byrne RA, Laugwitz KL, Schunkert H, Berger PB, Kastrati A. Bivalirudin versus heparin in patients treated with percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention* 2015;**11**:196-203.
202. Zhang S, Gao W, Li H, Zou M, Sun S, Ba Y, Liu Y, Cheng G. Efficacy and safety of bivalirudin versus heparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016;**209**:87-95.
203. Nuhrenberg TG, Hochholzer W, Mashayekhi K, Ferenc M, Neumann FJ. Efficacy and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol* 2018;**107**:807-815.
204. Erlinge D, Omerovic E, Frobert O, Linder R, Danielewicz M, Hamid M, Swahn E, Henareh L, Wagner H, Hardhammar P, Sjogren I, Stewart J, Grimfjard P, Jensen J, Aasa M, Robertsson L, Lindroos P, Haupt J, Wikstrom H, Ulvenstam A, Bhiladvala P, Lindvall B, Lundin A, Todt T, Ioanes D, Ramunddal T, Kellerth T, Zagodzons L, Gotberg M, Andersson J, Angeras O, Ostlund O, Lagerqvist B, Held C, Wallentin L, Schersten F, Eriksson P, Koul S, James S. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;**377**:1132-1142.
205. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;**40**:87-165.
206. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;**354**:1464-1476.
207. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;**359**:189-198.
208. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, Kim SH, Jeong JO, Bae JH, Kim BO, Cho JH, Suh IW, Kim DI, Park HK, Park JS, Choi WG, Lee WS, Kim J, Choi KH, Park TK, Lee JM, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Gwon HC, SMARTDATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2018;**391**:1274-1284.
209. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, Im ES, Jeong JO, Cho BR, Oh SK, Yun KH, Cho DK, Lee JY, Koh YY, Bae JW, Choi JW, Lee WS, Yoon HJ, Lee SU, Cho JH, Choi WG, Rha SW, Lee JM, Park TK, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Lee SH, Gwon HC, SMART-CHOICE Investigators. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**321**:2428-2437.
210. Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, van Es GA, McFadden EP, Onuma Y, van Meijeren C, Chichareon P, Benit E, Mollmann H, Janssens L, Ferrario M, Moschovitis A, Zurkowski A, Dominici M, Van Geuns RJ, Huber K, Slagboom T, Serruys PW, Windecker S, GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;**392**:940-949.
211. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, Cha JY, Collier T, Dangas G, Dudek D, Dzavik V, Escaned J, Gil R, Gurbel P, Hamm CW, Henry T, Huber K, Kastrati A, Kaul U, Kornowski R, Krucoff M, Kunadian V, Marx SO, Mehta SR, Moliterno D, Ohman EM, Oldroyd K, Sardella G, Sartori S, Shlofmitz R, Steg PG, Weisz G, Witzensbichler B, Han YL, Pocock S, Gibson CM. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;**381**:2032-2042.
212. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Jr., Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM, DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;**371**:2155-2166.
213. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, Oude Ophuis T, Budaj A, Goto S, Lopez-Sendon J, Diaz R, Dalby A, Van de Werf F, Ardissino D, Montalescot G, Aylward P, Magnani G, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2016;**37**:1133-1142.
214. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;**372**:1791-1800.
215. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, Held C, Andersson M, Himmelmann A, Ridderstrale W, Leonsson-Zachrisson M, Liu Y, Opolski G, Zateyshchikov D, Ge J, Nicolau JC, Corbalan R, Cornel JH, Widimsky P, Leiter LA, THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019;**381**:1309-1320.
216. Zettler ME, Peterson ED, McCoy LA, Effron MB, Anstrom KJ, Henry TD, Baker BA, Messenger JC, Cohen DJ, Wang TY, TRANSLATE-ACS Investigators. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J* 2017;**183**:62-68.
217. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, Sibbing D, So DYF, Trenk D, Alexopoulos D, Gurbel PA, Hochholzer W, De Luca L, Bonello L, Aradi D, Cuisset T, Tantry US, Wang TY, Valgimigli M, Waksman R, Mehran R, Montalescot G, Franchi F, Price MJ. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation* 2017;**136**:1955-1975.

218. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, Bonnet G, Fourcade L, Mouret JP, Lambert M, Verdier V, Morange PE, Alessi MC, Bonnet JL. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J* 2017;**38**:3070-3078.
219. De Luca L, D'Ascenzo F, Musumeci G, Saia F, Parodi G, Varbella F, Marchese A, De Servi S, Berti S, Bolognese L. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry. *EuroIntervention* 2017;**13**:459-466.
220. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, Orban M, Hadamitzky M, Merkely B, KissRG, Komocsi A, Dezzi CA, Holdt L, Felix SB, Parma R, Klopotoski M, Schwinger RHG, Rieber J, Huber K, Neumann FJ, Koltowski L, Mehilli J, Huczek Z, Massberg S, TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017;**390**:1747-1757.
221. Claessens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, Barbato E, Morisco C, Tjon Joe Gin RM, Asselbergs FW, Mosterd A, Herrman JR, Dewilde WJM, Janssen PWA, Kelder JC, Postma MJ, de Boer A, Boersma C, Deneer VHM, Ten Berg JM. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med* 2019;**381**:1621-1631.
222. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, Ten Berg J, Bhatt DL, Bonello L, Collet JP, Cuisset T, Franchi F, Gross L, Gurbel P, Jeong YH, Mehran R, Moliterno DJ, Neumann FJ, Pereira NL, Price MJ, Sabatine MS, So DYF, Stone GW, Storey RF, Tantry U, Trenk D, Valgimigli M, Waksman R, Angiolillo DJ. Updated expert consensus statement on platelet function and genetic testing for guiding P2Y12 receptor inhibitor treatment in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;**12**:1521-1537.
223. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanus F, Metsarinne K, O'Donnell M, Dans AL, Ha JW, Parkhomenko AN, Avezum AA, Lonn E, Lisheng L, Torp-Pedersen C, Widimsky P, Maggioni AP, Felix C, Keltai K, Hori M, Yusuf K, Guzik TJ, Bhatt DL, Branch KRH, Cook BRN, Berkowitz SD, Anand SS, Varigos JD, Fox KAA, Yusuf S, COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;**391**:205-218.
224. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Brunn N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM, ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;**366**:9-19.
225. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;**345**:494-502.
226. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Bacchi Reggiani L, Feres F, Abizaid A, Gilard M, Morice MC, Valgimigli M, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Colombo A, Chieffo A, Sangiorgi D, Biondi-Zoccai G, Genereux P, Angelini GD, Pufulete M, White J, Bhatt DL, Stone GW. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J* 2017;**38**:1034-1043.
227. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, Cha JY, Collier T, Dangas G, Dudek D, Dzavik V, Escaned J, Gil R, Gurbel P, Hamm CW, Henry T, Huber K, Kastrati A, Kaul U, Kornowski R, Krucoff M, Kunadian V, Marx SO, Mehta SR, Moliterno D, Ohman EM, Oldroyd K, Sardella G, Sartori S, Shlofmitz R, Steg PG, Weisz G, Witenbichler B, Han YL, Pocock S, Gibson CM. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;**381**:2032-2042.
228. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, Wilson PW, Alberts MJ, D'Agostino R, Liau CS, Mas JL, Rother J, Smith SC, Jr., Salette G, Contant CF, Massaro JM, Steg PG, REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;**304**:1350-1357.
229. Collet JP, Zeitouni M, Procopi N, Hulot JS, Silvain J, Kerneis M, Thomas D, Lattuca B, Barthelemy O, Lavie-Badie Y, Esteve JB, Payot L, Brugier D, Lopes I, Diallo A, Vicaute E, Montalescot G, ACTION Study Group. Long-term evolution of premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1868-1878.
230. Darmon A, Sorbets E, Ducrocq G, Elbez Y, Abtan J, Popovic B, Ohman EM, Rother J, Wilson PF, Montalescot G, Zeymer U, Bhatt DL, Steg PG, REACH Registry Investigators. Association of multiple enrichment criteria with ischemic and bleeding risks among COMPASS-eligible patients. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:3281-3291.
231. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;**41**:407-477.
232. Gilard M, Blanchard D, Helft G, Carrier D, Eltchaninoff H, Belle L, Finet G, Le Breton H, Boschat J, STENTICO Investigators. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTing and oral antiCOagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol* 2009;**104**:338-342.
233. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, Haeusler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;**35**:3155-3179.
234. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, Gimeno JR, Sogorb F, Valdes M, Lip GY. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:818-825.
235. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebert F, Kohler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschke K, Weiss N. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;**35**:1888-1896.
236. Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, Verheugt FW, De Smet BJ, Adriaenssens T, Vrolix M, Brueren GB, Van Mieghem C, Cornelis K, Vos J, Breet NJ, ten Berg JM. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention* 2015;**11**:381-390.
237. Kiviniemi T, Karjalainen P, Pietila M, Ylitalo A, Niemela M, Vikman S, Puurunen M, Biancari F, Airaksinen KE. Comparison of additional versus no additional heparin during therapeutic oral anticoagulation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;**110**:30-35.
238. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH, RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;**377**:1513-1524.
239. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestersmans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM, WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;**381**:1107-1115.
240. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;**375**:2423-2434.
241. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Theiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH, AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;**380**:1509-1524.
242. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimtz PE, Smolnik R, Zierhut W, Goette A. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;**394**:1335-1343.
243. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, Granger CB, Verheugt FWA, Li J, Ten Berg JM, Sarafoff N, Gibson CM, Alexander JH. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation

- undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol* 2019;**4**:747-755.
244. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, Valgimigli M. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019;**40**:3757-3767.
 245. 245. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, Halvorsen S, Lau D, Lopez-Cabanillas N, Lettino M, Marin F, Obel I, Rubboli A, Storey RF, Valgimigli M, Huber K, ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace* 2019;**21**:192-193.
 246. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H, Investigators AFIRE. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019;**381**:1103-1113.
 247. Windecker S, Lopes RD, Massaro T, Jones-Burton C, Granger CB, Aronson R, Heizer G, Goodman SG, Darius H, Jones WS, Aschermann M, Brieger D, Cura F, Engstrom T, Fridrich V, Halvorsen S, Huber K, Kang HJ, Leiva-Pons JL, Lewis BS, Malaga G, Meneveau N, Merkely B, Milicic D, Morais J, Potpara TS, Raev D, Sabate M, de Waha-Thiele S, Welsh RC, Xavier D, Mehran R, Alexander JH, AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome treated medically or with percutaneous coronary intervention or undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the AUGUSTUS trial. *Circulation* 2019;**140**:1921-1932.
 248. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;**126**:1185-1193.
 249. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikkelsen A, Christensen CB, Lip GY, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:981-989.
 250. Fiedler KA, Maeng M, Mehili J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1619-1629.
 251. Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, Tijssen JG, Reimtz PE, Eckardt L, Lanz HJ, Zierhut W, Smolnik R, Goette A. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J* 2018;**196**:105-112.
 252. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA, EACTS Audit and Guidelines Committee. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;**34**:73-92.
 253. Sie P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llaou JV, Van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P, Working Group on Perioperative Haemostasis, French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;**104**:669-676.
 254. Niessner A, Tamargo J, Morais J, Koller L, Wassmann S, Husted SE, Torp-Pedersen C, Kjeldsen K, Lewis BS, Drexel H, Kaski JC, Atar D, Storey RF, Lip GYH, Verheugt FWA, Agewall S. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management-a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2017;**38**:1710-1716.
 255. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**361**:1139-1151.
 256. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S, AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**364**:806-817.
 257. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerasides M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:981-992.
 258. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:883-891.
 259. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;**369**:2093-2104.
 260. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoj O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;**342**:d124.
 261. Friberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:225-232.
 262. Lip GY, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost* 2015;**114**:826-834.
 263. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G, Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc score of 1: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2016;**47**:1364-1367.
 264. Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for dabigatran reversal -full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;**377**:431-441.
 265. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo J, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ, Jr., ANNEXA-4 Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019;**380**:1326-1335.
 266. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;**300**:71-80.
 267. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative metaanalysis of randomized trials. *JAMA* 2005;**293**:2908-2917.

268. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L, Collaboration FIR. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2435-2445.
269. Fanning JP, Nyong J, Scott IA, Aroney CN, Walters DL. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;CD004815.
270. Elgendy IY, Mahmoud AN, Wen X, Bavry AA. Meta-analysis of randomized trials of long-term all-cause mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome managed with routine invasive versus selective invasive strategies. *Am J Cardiol* 2017;**119**:560-564.
271. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S, Investigators TIMACS. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**360**:2165-2175.
272. Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Hofsten D, Klovgaard L, Holmvang L, Helqvist S, Jorgensen E, Galatius S, Pedersen F, Bang L, Saunamaki K, Clemmensen P, Linde JJ, Heitmann M, Wendelboe Nielsen O, Raymond IE, Kristiansen OP, Svendsen IH, Bech J, Dominguez Vall-Lamora MH, Kragelund C, Hansen TF, Dahlgard Hove J, Jorgensen T, Fornitz GG, Steffensen R, Jurlander B, Abdulla J, Lyngbaek S, Elming H, Therkelsen SK, Abildgaard U, Jensen JS, Gislason G, Kober LV, Engstrom T. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2018;**138**:2741-2750.
273. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, van de Ven PM, Marques KMJ, Nap A, van Leeuwen MAH, Appelman YEA, Knaapen P, Verouden NJW, Allaart CP, Brinckman SL, Saraber CE, Plomp KJ, Timmer JR, Kedhi E, Hermanides RS, Meuwissen M, Schaap J, van der Weerd AP, van Rossum AC, Nijveldt R, van Royen N. Timing of revascularization in patients with transient ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2019;**40**:283-291.
274. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong YH, Kozinski M, Engstrom T, Di Pasquale G, Kochman W, Ardissino D, Kedhi E, Stone GW, Kubica J. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;**158**:261-270.
275. Milasinovic D, Milosevic A, Marinkovic J, Vukcevic V, Ristic A, Asanin M, Stankovic G. Timing of invasive strategy in NSTEMI-ACS patients and effect on clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2015;**241**:48-54.
276. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011;**32**:32-40.
277. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaute E, Van't Hof AWJ, Badings EA, Neumann FJ, Kastrati A, Sciahbasi A, Reuter PG, Lapostolle F, Milosevic A, Stankovic G, Milasinovic D, Vonthein R, Desch S, Thiele H. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2017;**390**:737-746.
278. Bonello L, Laine M, Puymirat E, Lemesle G, Thuny F, Paganelli F, Michelet P, Roch A, Kerbaul F, Boyer L. Timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes and clinical outcomes: an updated meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:2267-2276.
279. Reuter PG, Rouchy C, Cattan S, Benamer H, Jullien T, Beruben A, Montely JM, Assez N, Raphael V, Hennequin B, Boccara A, Javaud N, Soulat L, Adnet F, Lapostolle F. Early invasive strategy in high-risk acute coronary syndrome without ST-segment elevation. The Sisca randomized trial. *Int J Cardiol* 2015;**182**:414-418.
280. Sciahbasi A, Madonna M, De Vita M, Agati L, Scioli R, Summaria F, Romagnoli E, Patrizi R, Lanzillo C, Pendenza G, Canali E, Penco M, Liyo E. Comparison of immediate vs early invasive strategy in patients with first acute non-ST-elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2010;**33**:650-655.
281. Milosevic A, Vasiljevic-Pokrajic Z, Milasinovic D, Marinkovic J, Vukcevic V, Stefanovic B, Asanin M, Dikic M, Stankovic S, Stankovic G. Immediate versus delayed invasive intervention for Non-STEMI patients: the RIDDLE-NSTEMI study. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:541-549.
282. Thiele H, Rach J, Klein N, Pfeiffer D, Hartmann A, Hambrecht R, Sick P, Eitel I, Desch S, Schuler G, LIPSIA-NSTEMI Trial Group. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI trial). *Eur Heart J* 2012;**33**:2035-2043.
283. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehili J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment („cooling-off“ strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;**290**:1593-1599.
284. Badings EA, The SH, Dambrink JH, van Wijngaarden J, Tjeerdsma G, Rasoul S, Timmer JR, van der Wielen ML, Lok DJ, van't Hof AW. Early or late intervention in high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: results of the ELISA-3 trial. *EuroIntervention* 2013;**9**:54-61.
285. van't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, Gosselink AT, Zijlstra F, de Boer MJ. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;**24**:1401-1405.
286. Lemesle G, Laine M, Pankert M, Boueri Z, Motreff P, Paganelli F, Baumstarck K, Roch A, Kerbaul F, Puymirat E, Bonello L. Optimal timing of intervention in NSTEMI-ACS without pre-treatment: the EARLY randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:907-917.
287. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, Choussat R, Leclercq F, Silvain J, Duclos F, Aout M, Dubois-Randé JL, Barthelemy O, Ducrocq G, Bellemain-Appaix A, Payot L, Steg PG, Henry P, Spaulding C, Vicaute E, ABOARD Investigators. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009;**302**:947-954.
288. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:297-312.
289. Vrints CJ. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart* 2010;**96**:801-808.
290. Mortensen KH, Thuesen L, Kristensen IB, Christiansen EH. Spontaneous coronary artery dissection: a Western Denmark Heart Registry study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;**74**:710-717.
291. Nishiguchi T, Tanaka A, Ozaki Y, Taruya A, Fukuda S, Taguchi H, Iwaguro T, Ueno S, Okumoto Y, Akasaka T. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;**5**:263-270.
292. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J* 2018;**39**:3353-3368.
293. Eleid MF, Tweet MS, Young PM, Williamson E, Hayes SN, Gulati R. Spontaneous coronary artery dissection: challenges of coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;**7**:609-613.
294. Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, Dutary J, Jimenez-Quevedo P, Lennie V, Escaned J, Banuelos C, Hernandez R, Macaya C. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1073-1079.
295. Mahmoud AN, Taduru SS, Mentias A, Mahtta D, Barakat AF, Saad M, Elgendy AY, Mojadidi MK, Omer M, Abuzaid A, Agarwal N, Elgendy IY, Anderson RD, Saw J. Trends of incidence, clinical presentation, and in-hospital mortality among women with acute myocardial infarction with or without spontaneous coronary artery dissection: a population-based analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;**11**:80-90.
296. Martins JL, Afreixo V, Santos L, Costa M, Santos J, Goncalves L. Medical treatment or revascularisation as the best approach for spontaneous coronary artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;**7**:614-623.
297. Hassan S, Prakash R, Starovoytov A, Saw J. Natural history of spontaneous coronary artery dissection with spontaneous angiographic healing. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;**12**:518-527.
298. Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Starovoytov A, Mancini GBJ. Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1148-1158.
299. Cuculi F, De Maria GL, Meier P, Dall'Armellina E, de Caterina AR, Channon KM, Prendergast BD, Choudhury RP, Forfar JC, Kharbada RK, Banning AP. Impact of microvascular obstruction on the assessment of coronary flow reserve,

- index of microcirculatory resistance, and fractional flow reserve after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:1894-1904.
300. Pijls NH, Tanaka N, Fearon WF. Functional assessment of coronary stenoses: can we live without it? *Eur Heart J* 2013;**34**:1335-1344.
 301. Layland J, Rauhalampi S, Watkins S, Ahmed N, McClure J, Lee MM, Carrick D, O'Donnell A, Sood A, Petrie MC, May VT, Eteiba H, Lindsay M, McEntegart M, Oldroyd KG, Radjenovic A, Berry C. Assessment of Fractional Flow Reserve in Patients With Recent Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Comparative Study With 3-T Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;**8**:e002207.
 302. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, Barbato E, Hamilos M, Mangiacapra F, Heyndrickx GR, Wijns W, Pijls NH, De Bruyne B. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;**3**:1274-1281.
 303. Samady H, Lepper W, Powers ER, Wei K, Ragosta M, Bishop GG, Sarembock IJ, Gimple L, Watson DD, Beller GA, Barringhaus KG. Fractional flow reserve of infarct-related arteries identifies reversible defects on noninvasive myocardial perfusion imaging early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:2187-2193.
 304. Sels JW, Tonino PA, Siebert U, Fearon WF, Van't Veer M, De Bruyne B, Pijls NH. Fractional flow reserve in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction experience from the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;**4**:1183-1189.
 305. Escaned J, Ryan N, Mejia-Renteria H, Cook CM, Dehbi HM, Alegria-Barrero E, Alghamdi A, Al-Lamee R, Altman J, Ambrosia A, Baptista SB, Bertilsson M, Bhindi R, Birgander M, Bojara W, Brugaletta S, Buller C, Calais F, Silva PC, Carlsson J, Christiansen EH, Danielewicz M, Di Mario C, Doh JH, Erglis A, Erlinge D, Gerber RT, Going O, Gudmundsdottir I, Harle T, Hauer D, Hellig F, Indolfi C, Jakobsen L, Janssens L, Jensen J, Jeremias A, Karegren A, Karlsson AC, Kharbanda RK, Khashaba A, Kikuta Y, Krackhardt F, Koo BK, Koul S, Laine M, Lehman SJ, Lindroos P, Malik IS, Maeng M, Matsuo H, Meuwissen M, Nam CW, Niccoli G, Nijjer SS, Olsson H, Olsson SE, Omerovic E, Panayi G, Petraco R, Piek JJ, Ribichini F, Samady H, Samuels B, Sandhall L, Sapontis J, Sen S, Seto AH, Sezer M, Sharp ASP, Shin ES, Singh J, Takashima H, Talwar S, Tanaka N, Tang K, Van Belle E, van Royen N, Varenhorst C, Vinhas H, Vrints CJ, Walters D, Yokoi H, Frobert O, Patel MR, Serruys P, Davies JE, Gotberg M. Safety of the deferral of coronary revascularization on the basis of instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve measurements in stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;**11**:1437-1449.
 306. Hakeem A, Edupuganti MM, Almomani A, Pothineni NV, Payne J, Abualsuod AM, Bhatti S, Ahmed Z, Uretsky BF. Long-term prognosis of deferred acute coronary syndrome lesions based on nonischemic fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:1181-1191.
 307. Lee JM, Choi KH, Koo BK, Shin ES, Nam CW, Doh JH, Hwang D, Park J, Zhang J, Lim HS, Yoon MH, Tahk SJ. Prognosis of deferred non-culprit lesions according to fractional flow reserve in patients with acute coronary syndrome. *EuroIntervention* 2017;**13**:e1112-e1119.
 308. Masrani Mehta S, Depta JP, Novak E, Patel JS, Patel Y, Raymer D, Facey G, Zajarias A, Lasala JM, Singh J, Bach RG, Kurz HI. Association of lower fractional flow reserve values with higher risk of adverse cardiac events for lesions deferred revascularization among patients with acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc* 2015;**4**:e002172.
 309. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, Junejo S, Ahmed N, Lee MM, Shaikat A, O'Donnell A, Nam J, Briggs A, Henderson R, McConnachie A, Berry C, FAMOUS-NSTEMI investigators. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in nonST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J* 2015;**36**:100-111.
 310. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, Olsson SE, Ohagen P, Olsson H, Omerovic E, Calais F, Lindroos P, Maeng M, Todd T, Venetsanos D, James SK, Karegren A, Nilsson M, Carlsson J, Hauer D, Jensen J, Karlsson AC, Panayi G, Erlinge D, Frobert O, iFR-SWEDEHEART Investigators. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med* 2017;**376**:1813-1823.
 311. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, Bhindi R, Lehman SJ, Walters D, Sapontis J, Janssens L, Vrints CJ, Khashaba A, Laine M, Van Belle E, Krackhardt F, Bojara W, Going O, Harle T, Indolfi C, Niccoli G, Ribichini F, Tanaka N, Yokoi H, Takashima H, Kikuta Y, Erglis A, Vinhas H, Canas Silva P, Baptista SB, Alghamdi A, Hellig F, Koo BK, Nam CW, Shin ES, Doh JH, Brugaletta S, Alegria-Barrero E, Meuwissen M, Piek JJ, van Royen N, Sezer M, Di Mario C, Gerber RT, Malik IS, Sharp ASP, Talwar S, Tang K, Samady H, Altman J, Seto AH, Singh J, Jeremias A, Matsuo H, Kharbanda RK, Patel MR, Serruys P, Escaned J. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med* 2017;**376**:1824-1834.
 312. Johnson TW, Raber L, di Mario C, Bourantas C, Jia H, Mattesini A, Gonzalo N, de la Torre Hernandez JM, Prati F, Koskinas K, Joner M, Radu MD, Erlinge D, Regar E, Kunadian V, Maehara A, Byrne RA, Capodanno D, Akasaka T, Wijns W, Mintz GS, Guagliumi G. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J* 2019;**40**:2566-2584.
 313. Zhang J, Gao X, Kan J, Ge Z, Han L, Lu S, Tian N, Lin S, Lu Q, Wu X, Li Q, Liu Z, Chen Y, Qian X, Wang J, Chai D, Chen C, Li X, Gogas BD, Pan T, Shan S, Ye F, Chen SL. Intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: the ULTIMATE trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:3126-3137.
 314. Ali ZA, Maehara A, Genereux P, Shlofmitz RA, Fabbiochi F, Nazif TM, Guagliumi G, Meraj PM, Alfonso F, Samady H, Akasaka T, Carlson EB, Leeser MA, Matsumura M, Ozan MO, Mintz GS, Ben-Yehuda O, Stone GW, ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI Investigators. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;**388**:2618-2628.
 315. Meneveau N, Souteyrand G, Motreff P, Caussin C, Amabile N, Ohlmann P, Morel O, Lefrançois Y, Descotes-Genon V, Silvain J, Braik N, Chopard R, Chatot M, Ecartot F, Tauzin H, Van Belle E, Belle L, Schiele F. Optical coherence tomography to optimize results of percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: results of the multicenter, randomized DOCTORS study (Does Optical Coherence Tomography Optimize Results of Stenting). *Circulation* 2016;**134**:906-917.
 316. De Luca L, Leonardi S, Cavallini C, Lucci D, Musumeci G, Caporale R, Abrignani MG, Lupi A, Rakar S, Gulizia MM, Bovenzi FM, De Servi S, EYESHOT Investigators. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: the EYESHOT Study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;**4**:441-452.
 317. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, Cambou JP, Ferrieres J, Danchin N, USIK USIC 2000 Investigators, FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2012;**308**:998-1006.
 318. Puymirat E, Taldir G, Aissaoui N, Lemesle G, Lorgis L, Cuisset T, Bourlard P, Maillier B, Ducrocq G, Ferrieres J, Simon T, Danchin N. Use of invasive strategy in non-ST-segment elevation myocardial infarction is a major determinant of improved long-term survival: FAST-MI (French Registry of Acute Coronary Syndrome). *JACC Cardiovasc Interv* 2012;**5**:893-902.
 319. Bueno H, Rossello X, Pocock SJ, Van de Werf F, Chin CT, Danchin N, Lee SW, Medina J, Huo Y. In-hospital coronary revascularization rates and post-discharge mortality risk in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1454-1461.
 320. Mehta RH, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV, Jr., Brindis RG, Smith SC, Jr., Harrington RA, Fintel D, Fraulo ES, Califf RM, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Recent trends in the care of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE initiative. *Arch Intern Med* 2006;**166**:2027-2034.
 321. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM, TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;**367**:1297-1309.
 322. Olivari Z, Chinaglia A, Gonzini L, Falsini G, Pilleri A, Valente S, Gregori G, Rollo R, My L, Scrimieri P, Lanzillo T, Corrado L, Chiti M, Picardi E, BLITZ 4 Investigators. Invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: what should be the benchmark target in the real world patients? Insights from BLITZ-4 Quality Campaign. *Int J Cardiol* 2016;**220**:761-767.
 323. Van de Werf F, Gore JM, Avezum A, Gulba DC, Goodman SG, Budaj A, Brieger D, White K, Fox KA, Eagle KA, Kannelly BM, Investigators GRACE. Access to

- catheterisation facilities in patients admitted with acute coronary syndrome: multinational registry study. *BMJ* 2005;**330**:441.
324. Bueno H. Medical management: the dark side of acute coronary syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015;**1**:179-181.
 325. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, Husted S, Steg PG, Cornel JH, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L, James SK. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2014;**35**:2083-2093.
 326. Gutierrez JA, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Belardinelli L, Farzaneh-Far R, Walker G, Morrow DA, Scirica BM. Effects of ranolazine in patients with chronic angina in patients with and without percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Cardiol* 2015;**38**:469-475.
 327. Garot P, Morice MC, Tresukosol D, Pocock SJ, Meredith IT, Abizaid A, Carrie D, Naber C, Iniguez A, Talwar S, Menown IBA, Christiansen EH, Gregson J, Copt S, Hovasse T, Lurz P, Maillard L, Krackhardt F, Ong P, Byrne J, Redwood S, Windhovel U, Greene S, Stoll HP, Urban P, LEADERS FREE Investigators. 2-year outcomes of high bleeding risk patients after polymer-free drug-coated stents. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:162-171.
 328. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabate M, Smits PC, Kaiser C, D'Ascenzo F, Frati G, Mancone M, Genereux P, Stone GW. Clinical outcomes with bioabsorbable polymer-versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:299-307.
 329. Meyer-Saraei R, de Waha S, Eitel I, Desch S, Scheller B, Bohm M, Lauer B, Gawaz M, Geisler T, Gunkel O, Bruch L, Klein N, Pfeiffer D, Schuler G, Zeymer U, Thiele H. Thrombus aspiration in non-ST-elevation myocardial infarction 12-month clinical outcome of the randomised TATORT-NSTEMI trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;**6**:10-17.
 330. Thiele H, de Waha S, Zeymer U, Desch S, Scheller B, Lauer B, Geisler T, Gawaz M, Gunkel O, Bruch L, Klein N, Pfeiffer D, Schuler G, Eitel I. Effect of aspiration thrombectomy on microvascular obstruction in NSTEMI patients: the TATORT-NSTEMI trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:1117-1124.
 331. Doyle BJ, Rihal CS, Gastineau DA, Holmes DR, Jr. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:2019-2027.
 332. Kwok CS, Khan MA, Rao SV, Kinnaird T, Sperrin M, Buchan I, de Belder MA, Ludman PF, Nolan J, Loke YK, Mamas MA. Access and non-access site bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality and major adverse cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;**8**:e001645.
 333. Ndrepepa G, Neumann FJ, Richardt G, Schulz S, Tolg R, Stoyanov KM, Gick M, Ibrahim T, Fiedler KA, Berger PB, Laugwitz KL, Kastrati A. Prognostic value of access and non-access sites bleeding after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;**6**:354-361.
 334. Rao SV, Cohen MG, Kandzari DE, Bertrand OF, Gilchrist IC. The transradial approach to percutaneous coronary intervention: historical perspective, current concepts, and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2187-2195.
 335. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR, RIVAL trial group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;**377**:1409-1420.
 336. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Vranckx P, Rothenbuehler M, Tebaldi M, Varbella F, Calabro P, Garducci S, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Ferrario M, Limbruno U, Garbo R, Sganzerla P, Russo F, Nazzaro M, Lupi A, Cortese B, Ausiello A, Ierna S, Esposito G, Ferrante G, Santarelli A, Sardella G, de Cesare N, Tosi P, van 't Hof A, Omerovic E, Brugaletta S, Windecker S, Heg D, Juni P, MATRIX Investigators. Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;**392**:835-848.
 337. Ferrante G, Rao SV, Juni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, Anzuini A, Jolly SS, Bertrand OF, Krucoff MW, Windecker S, Valgimigli M. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:1419-1434.
 338. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E, TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;**344**:1879-1887.
 339. Poole-Wilson PA, Pocock SJ, Fox KA, Henderson RA, Wheatley DJ, Chamberlain DA, Shaw TR, Clayton TC. Randomised Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment in acute non-ST elevation coronary syndrome: time course of patient management and disease events over one year in the RITA 3 trial. *Heart* 2006;**92**:1473-1479.
 340. Wallentin L, Lindhagen L, Arnstrom E, Husted S, Janzon M, Johnsen SP, Kontny F, Kempf T, Levin LA, Lindahl B, Stridsberg M, Stahle E, Venge P, Wollert KC, Swahn E, Lagerqvist B, FRISC-II study group. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISCII): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2016;**388**:1903-1911.
 341. Rathod KS, Koganti S, Jain AK, Astrouklakis Z, Lim P, Rakhit R, Kalra SS, Dalby MC, O'Mahony C, Malik IS, Knight CJ, Mathur A, Redwood S, Sirker A, MacCarthy PA, Smith EJ, Wragg A, Jones DA. Complete versus culprit-only lesion intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:1989-1999.
 342. Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, Hofsten DE, Klovgaard L, Holmvang L, Jorgensen E, Pedersen F, Saunamaki K, Clemmensen P, De Backer O, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aaroe J, Jensen SE, Raungaard B, Kober L, DANAMI3—PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;**386**:665-671.
 343. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, Piroth Z, Horak D, Wlodarczak A, Ong PJ, Hambrecht R, Angeras O, Richardt G, Omerovic E, Compare-Acute Investigators. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;**376**:1234-1244.
 344. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Baine KR, Nguyen H, Meeks B, Di Pasquale G, Lopez-Sendon J, Faxon DP, Mauri L, Rao SV, Feldman L, Steg PG, Avezum A, Sheth T, Pinilla-Echeverri N, Moreno R, Campo G, Wrigley B, Kedev S, Sutton A, Oliver R, Rhodes-Cabau J, Stankovic G, Welsh R, Lavi S, Cantor WJ, Wang J, Nakamya J, Bangdiwala SI, Cairns JA, COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1411-1421.
 345. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, Pennacchi M, Cavallo E, Stio RE, Calcagno S, Ugo F, Boccuzzi G, Fedele F, Mancone M. Single-staged compared with multi-staged PCI in multivessel NSTEMI patients: the SMILE trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:264-272.
 346. Thiele H, Akin I, Sandri M, de Waha-Thiele S, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Jobs A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Hunziker L, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Zeymer U, Desch S, Investigators CULPRIT-SHOCK. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2018;**379**:1699-1710.
 347. Ranasinghe I, Alprandi-Costa B, Chow V, Elliott JM, Waites J, Counsell JT, Lopez-Sendon J, Avezum A, Goodman SG, Granger CB, Brieger D. Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999-2007. *Am J Cardiol* 2011;**108**:617-624.
 348. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;**145**:1577-1583, 1583 e1571.
 349. Malm CJ, Hansson EC, Akesson J, Andersson M, Hesse C, Shams Hakimi C, Jeppsson A. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2016;**117**:309-315.
 350. Chang M, Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, Han M, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Serruys PW, Park SJ. Comparison of outcome of coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2017;**120**:380-386.

351. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, Fung A, Mathew V, Taylor CM, Mancini GBJ, Gao M, Ding L, Verma S, Humphries KH, Farkouh ME. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:2995-3006.
352. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S, 3rd, Bertrand M, Fuster V, FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;**367**:2375-2384.
353. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Jr., Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;**381**:629-638.
354. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, Siletta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen PM, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head S, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter D, Schauerte P, Sousa Uva M, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Kolh P, Juni P. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014;**348**:g3859.
355. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, Dangas G, Lazar D, Sanchez R, Fahy M, Xu K, Stone GW. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:2389-2397.
356. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, Rich JB. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;**46**:400-408; discussion 408.
357. Deharo P, Ducrocq G, Bode C, Cohen M, Cuisset T, Mehta SR, Pollack C, Jr., Wiviott SD, Elbez Y, Sabatine MS, Steg PG. Timing of angiography and outcomes in high-risk patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction managed invasively: insights from the TAO trial (Treatment of Acute Coronary Syndrome With Otamixaban). *Circulation* 2017;**136**:1895-1907.
358. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, Jewbali LSD, Dubois EA, Meuwissen M, Rijpsma TA, Bosker HA, Blans MJ, Bleeker GB, Baak R, Vlachojannis GJ, Eikemans BJW, van der Harst P, van der Horst ICC, Voskuil M, van der Heijden JJ, Beishuizen A, Stoel M, Camaro C, van der Hoeven H, Henriques JP, Vlaar APJ, Vink MA, van den Bogaard B, Heestermans T, de Ruijter W, Delnoij TSR, Crijns H, Jessurun GAJ, Oemrawsingh PV, Gosselink MTM, Plomp K, Magro M, Elbers PWG, van de Ven PM, Oudemans-van Straaten HM, van Royen N. Coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2019;**380**:1397-1407.
359. Desch S, Freund A, Graf T, Fichtlscherer S, Haake H, Preusch M, Hammer F, Akin I, Christ M, Liebetrau C, Skurk C, Steiner S, Voigt I, Schmitz R, Mudra H, Ledwoch J, Menck N, Horstkotte J, Pels K, Lahmann AL, Otto S, Lenk K, Ohlow MA, Hassager C, Nordbeck P, Zeymer U, Jobs A, de Waha-Thiele S, Olbrich D, König I, Klinge K, Thiele H. Immediate unselected coronary angiography versus delayed triage in survivors of out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation: design and rationale of the TOMAHAWK trial. *Am Heart J* 2019;**209**:20-28.
360. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ, ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;**35**:2873-2926.
361. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svtil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M, Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;**35**:3033-3069, 3069a-3069k.
362. Janssens GN, van der Hoeven NW, Lemkes JS, Everaars H, van de Ven PM, Marques KMJ, Nap A, van Leeuwen MAH, Appelman Y, Knaapen P, Verouden NJW, Allaart CP, Brinckman SL, Saraber CE, Plomp KJ, Timmer JR, Kedhi E, Hermanides RS, Meuwissen M, Schaap J, van der Weerd AP, van Rossum AC, Nijveldt R, van Royen N. 1-year outcomes of delayed versus immediate intervention in patients with transient ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;**12**:2272-2282.
363. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1319-1325.
364. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, McCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C, European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Stent for Life (SFL) Group. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/ stent for life (SFL) groups. *EuroIntervention* 2014;**10**:31-37.
365. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, Kimura T, Briguori C, Sabate M, Kim HS, De Waha A, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Sardella G, Marullo A, Kirtane AJ, Leon MB, Stone GW. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012;**379**:1393-1402.
366. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, Joner M, Oktay S, Juni P, Kastrati A, Sianos G, Stefanini GG, Wijns W, Windecker S. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J* 2015;**36**:2608-2620.
367. Gross H, Sternberg WH. Myocardial infarction without significant lesions of coronary arteries. *Arch Intern Med (Chic)* 1939;**64**:249-267.
368. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med* 2006;**166**:1391-1395.
369. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Joint tWGobot, Myocardial EAAWTFftUDo, Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;**33**:2551-2567.
370. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): the past, present, and future management. *Circulation* 2017;**135**:1490-1493.
371. Pizzi C, Xhyheri B, Costa GM, Faustino M, Flacco ME, Gualano MR, Fragassi G, Grigioni F, Manzoli L. Nonobstructive versus obstructive coronary artery disease in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e004185.
372. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, Reynolds HR, Geda M, Bueno H, Dziura JD, Krumholz HM, D'Onofrio G. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e009174.
373. Ciliberti G, Coiro S, Tritto I, Benedetti M, Guerra F, Del Pinto M, Finocchiaro G, Cavallini C, Capucci A, Kaski JC, Ambrosio G. Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA). *Int J Cardiol* 2018;**267**:41-45.
374. Baine KR, Welsh RC, Alemayehu W, Westerhout CM, Traboulsi D, Anderson T, Brass N, Armstrong PW, Kaul P. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study. *Int J Cardiol* 2018;**264**:12-17.
375. Planer D, Mehran R, Ohman EM, White HD, Newman JD, Xu K, Stone GW. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensity-matched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;**7**:285-293.
376. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, Hur SH, Seong IW, Hong TJ, Choi DH, Cho MC, Kim CJ, Seung KB, Chung WS, Jang YS, Rha SW, Bae JH, Cho JG, Park SJ, Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol* 2011;**146**:207-212.
377. Andersson HB, Pedersen F, Engstrom T, Helqvist S, Jensen MK, Jorgensen E, Kelbaek H, Rader S, Saunamaki K, Bates E, Grande P, Holmvang L, Clemmensen P. Long-term survival and causes of death in patients with ST-elevation acute

- coronary syndrome without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018;**39**:102-110.
378. Grodzinsky A, Arnold SV, Gosch K, Spertus JA, Foody JM, Beltrame J, Maddox TM, Parashar S, Kosiborod M. Angina frequency after acute myocardial infarction in patients without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2015;**1**:92-99.
 379. Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML, APPROACH Investigators. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2005;**95**:261-263.
 380. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen S, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P. WG on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;**38**:143-153.
 381. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, Lerman A, Cushman M, Kumbhani DJ, Arslanian-Engoren C, Bolger AF, Beltrame JF, American Heart Association Interventional Cardiovascular Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;**139**:e891-e908.
 382. Redfors B, Ramunddal T, Shao Y, Omerovic E. Takotsubo triggered by acute myocardial infarction: a common but overlooked syndrome? *J Geriatr Cardiol* 2014;**11**:171-173.
 383. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, Sheppard MN, Figtree GA, Parodi G, Akashi YJ, Ruschitzka F, Filippatos G, Mebazaa A, Omerovic E. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:8-27.
 384. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, Francone M, Desch S, Gutberlet M, Strohm O, Schuler G, Schulz-Menger J, Thiele H, Friedrich MG. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 2011;**306**:277-286.
 385. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:3158-3176.
 386. Lurz P, Luecke C, Eitel I, Fahrenbach F, Frank C, Grothoff M, de Waha S, Rommel KP, Lurz JA, Klingel K, Kandolf R, Schuler G, Thiele H, Gutberlet M. comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:1800-1811.
 387. Eitel I, Behrendt F, Schindler K, Kivelitz D, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H. Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2008;**29**:2651-2659.
 388. Pathik B, Raman B, Mohd Amin NH, Mahadavan D, Rajendran S, McGavigan AD, Grover S, Smith E, Mazhar J, Bridgman C, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: incremental diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;**17**:1146-1152.
 389. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, Chopard R, Collste O, Laraudogoitia E, Leurent G, Meneveau N, Montaudon M, Perez-David E, Sorensson P, Agewall S. Myocarditis or „true“ infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: a meta-analysis of individual patient data. *Atherosclerosis* 2015;**241**:87-91.
 390. Ciliberti G, Seshasai SRK, Ambrosio G, Kaski JC. Safety of intracoronary provocative testing for the diagnosis of coronary artery spasm. *Int J Cardiol* 2017;**244**:77-83.
 391. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Camma G, Lanza GA, Crea F. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* 2018;**39**:91-98.
 392. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tsuda K, Tomobuchi Y, Akasaka T. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:933-939.
 393. Di Vito L, Prati F, Arbustini E, Crea F, Maseri A. „stable“ coronary plaque rupture documented by repeated OCT studies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:835-836.
 394. Takahashi T, Okayama H, Matsuda K, Yamamoto T, Hosokawa S, Kosaki T, Kawamura G, Shigematsu T, Kinoshita M, Kawada Y, Hiasa G, Yamada T, Kazatani Y. Optical coherence tomography-based diagnosis in a patient with ST-elevation myocardial infarction and no obstructive coronary arteries. *Int J Cardiol* 2016;**223**:146-148.
 395. Gerbaud E, Harcaut E, Coste P, Erickson M, Lederlin M, Labeque JN, Perron JM, Cochet H, Dos Santos P, Durrieu-Jais C, Laurent F, Montaudon M. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;**28**:783-794.
 396. Bugiardini R, Cenko E. A short history of vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:2359-2362.
 397. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjold A, Gard A, Jernberg T. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation* 2017;**135**:1481-1489.
 398. Arrigo M, Gayat E, Parenica J, Ishihara S, Zhang J, Choi DJ, Park JJ, Alhabib KF, Sato N, Miro O, Maggioni AP, Zhang Y, Spinar J, Cohen-Solal A, Iwashyna TJ, Mebazaa A, GREAT Network. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:201-208.
 399. Bahit MC, Lopes RD, Clare RM, Newby LK, Pieper KS, Van de Werf F, Armstrong PW, Mahaffey KW, Harrington RA, Diaz R, Ohman EM, White HD, James S, Granger CB. Heart failure complicating non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: timing, predictors, and clinical outcomes. *JACC Heart Fail* 2013;**1**:223-229.
 400. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Seferovic PM, Anker SD, Ferrari R, Ruschitzka F, Lopez-Fernandez S, Miani D, Filippatos G, Maggioni AP, Heart ESC Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:1242-1254.
 401. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA, Jr., Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004;**109**:494-499.
 402. Harjola VP, Parissis J, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Bueno H, Celutkiene J, Chioncel O, Coats AJS, Collins SP, de Boer RA, Filippatos G, Gayat E, Hill L, Laine M, Lassus J, Lommi J, Masip J, Mebazaa A, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Peacock WF, Pentikainen M, Piepoli MF, Polyzogopoulou E, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sionis A, Teerlink JR, Thum T, Varpula M, Weinstein JM, Yilmaz MB. Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;doi:10.1002/ehf.1831.
 403. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:544-558.
 404. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:891-975.

405. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;**37**:2129-2200.
406. Holmes DR, Jr., Berger PB, Hochman JS, Granger CB, Thompson TD, Califf RM, Vahanian A, Bates ER, Topol EJ. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. *Circulation* 1999;**100**:2067-2073.
407. Kolte D, Khera S, Dabhadkar KC, Agarwal S, Aronow WS, Timmermans R, Jain D, Cooper HA, Frishman WH, Menon V, Bhatt DL, Abbott JD, Fonarow GC, Panza JA. Trends in coronary angiography, revascularization, and outcomes of cardiogenic shock complicating non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2016;**117**:1-9.
408. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelme O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U, CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2017;**377**:2419-2432.
409. Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM, Henriques JPS, Seyfarth M, Desch S, Eitel I, Poss J, Fuernau G, de Waha S. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative metaanalysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2017;**38**:3523-3531.
410. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, Werner N, Sinning JM, Pappalardo F, Pieri M, Skurk C, Lauten A, Landmesser U, Westenfeld R, Horn P, Pauschinger M, Eckner D, Twerenbold R, Nordbeck P, Salinger T, Abel P, Empen K, Busch MC, Felix SB, Sieweke JT, Moller JE, Pareek N, Hill J, MacCarthy P, Bergmann MW, Henriques JPS, Mobius-Winkler S, Schulze PC, Ouarrak T, Zeymer U, Schneider S, Blankenberg S, Thiele H, Schafer A, Westermann D. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 2019;**139**:1249-1258.
411. Amin AP, Spertus JA, Curtis JP, Desai N, Masoudi FA, Bach RG, McNeely C, Al-Badarin F, House JA, Kulkarni H, Rao SV. The evolving landscape of impella use in the United States among patients undergoing percutaneous coronary intervention with mechanical circulatory support. *Circulation* 2020;**141**:273-284.
412. Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, Hurley NC, Krumholz HM, Curtis JP, Berkowitz A, Masoudi FA, Messenger JC, Parzynski CS, Ngufo C, Girotra S, Amin AP, Shah ND, Desai NR. Association of use of an intravascular microaxial left ventricular assist device vs intra-aortic balloon pump with in-hospital mortality and major bleeding among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 2020;**323**:734-745.
413. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K, IABPSHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;**367**:1287-1296.
414. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Werdan K, Schuler G, Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;**382**:1638-1645.
415. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann FJ, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Hambrecht R, Bohm M, Werdan K, Felix SB, Hennersdorf M, Schneider S, Ouarrak T, Desch S, de Waha-Thiele S, IABPSHOCK II Trial (Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II) Investigators. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized IABPSHOCK II trial. *Circulation* 2019;**139**:395-403.
416. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, Col J, White HD, SHOCK Investigators. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006;**295**:2511-2515.
417. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, Lejemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;**341**:625-634.
418. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Ryden L, Wallentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:585-591.
419. Alabas OA, Hall M, Dondo TB, Rutherford MJ, Timmis AD, Batin PD, Deanfield JE, Hemingway H, Gale CP. Long-term excess mortality associated with diabetes following acute myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2017;**71**:25-32.
420. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, Rasmussen L, Storey RF, Nielsen T, Eikelboom JW, Sabe-Affak G, Husted S, Kereiakes DJ, Henderson D, Patel DV, Tantry US. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010;**121**:1188-1199.
421. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L, PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATOlet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;**31**:3006-3016.
422. Study Investigators NICE-SUGAR, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;**360**:1283-1297.
423. Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE ITTIMI 22 trial. *Eur Heart J* 2006;**27**:2323-2329.
424. ORIGIN Trial Investigators Mellbin LG, Ryden L, Riddle MC, Probstfeld J, Rosenstock J, Diaz R, Yusuf S, Gerstein HC. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013;**34**:3137-3144.
425. ORIGIN Trial Investigators. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care* 2015;**38**:22-28.
426. Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;**30**:413-430.
427. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pratley RE, Woo V, Heller S, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Barner Lekkord J, Lehmann L, Kvist K, Buse JB, DEVOTE Study Group. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia* 2018;**61**:58-65.
428. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;**314**:1512-1515.
429. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;**26**:57-65.
430. Ritsinger V, Malmberg K, Martensson A, Ryden L, Wedel H, Norhammar A. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:627-633.
431. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A, European Society

- of Cardiology (ESC), European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), Council on Cardiovascular Nursing, European Association for Study of Diabetes (EASD), International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe), European Stroke Initiative (EUSI), International Society of Behavioural Medicine (ISBM), European Society of Hypertension (ESH), European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA), European Heart Network (EHN). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;**14** Suppl 2:E1-E40.
432. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;**358**:580-591.
 433. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryden L, Amouyel P, Bruthans J, Conde AC, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaides E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglul L, Volic D, EUROASPIRE Investigators. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2015;**14**:133.
 434. Ueki K, Sasaki T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T, J-DOIT3 Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (JDOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**:951-964.
 435. Oellgaard J, Gaede P, Rossing P, Rorth R, Kober L, Parving HH, Pedersen O. Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. *Diabetologia* 2018;**61**:1724-1733.
 436. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftitaj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;**379**:633-644.
 437. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, Knudtson ML, APPROACH Investigators. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:1587-1592.
 438. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T, SWEDEHEART. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med* 2010;**268**:40-49.
 439. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, Walukiewicz A, Gugala M, Krivoshei L, Marti N, Moreno Weidmann Z, Hillinger P, Puelacher C, Rentsch K, Honegger U, Schumacher C, Zurbriggen F, Freese M, Stelzig C, Campodarve I, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* 2015;**131**:2041-2050.
 440. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T, SWEDEHEART. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation* 2009;**120**:851-858.
 441. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, Ree M, Shah AI, Burchette RJ. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008;**300**:1038-1046.
 442. Giaccopo D, Gargiulo G, Buccheri S, Aruta P, Byrne RA, Cassese S, Dangas G, Kastrati A, Mehran R, Tamburino C, Capodanno D. Preventive strategies for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary procedures: evidence from a hierarchical bayesian network metaanalysis of 124 trials and 28 240 patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;**10**:e004383.
 443. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA, 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**291**:2328-2334.
 444. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;**162**:329-336.
 445. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, Ommen VV, Wildberger JE. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;**389**:1312-1322.
 446. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, Conner TA, Chertow GM, Bhatt DL, Shunk K, Parikh CR, McFall EO, Brophy M, Ferguson R, Wu H, Androsenko M, Myles J, Kaufman J, Palevsky PM, PRESERVE Trial Group. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med* 2018;**378**:603-614.
 447. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Morrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;**122**:1056-1067.
 448. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, Moore N, Shen AY, Jorgensen M, Dua A, Short L, Kane K. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet* 2014;**383**:1814-1823.
 449. Chang TI, Shilane D, Kazi DS, Montez-Rath ME, Hlatky MA, Winkelmayer WC. Multivessel coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2012;**23**:2042-2049.
 450. Zheng H, Xue S, Lian F, Huang RT, Hu ZL, Wang YY. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;**43**:459-467.
 451. Younge JO, Nauta ST, Akkerhuis KM, Deckers JW, van Domburg RT. Effect of anemia on short- and long-term outcome in patients hospitalized for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012;**109**:506-510.
 452. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, Wallentin L, Peters R, Budaj A, Fox KA, Joyner CD, Chrolavicius S, Granger CB, Mehta S, Yusuf S, OASIS 5 and OASIS 6 Investigators. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010;**31**:50-58.
 453. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, Klinke WP, Carere RG, Pi D, Berry B, Hilton JD. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart* 2008;**94**:1019-1025.
 454. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Louvard Y, Hamon M. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures: systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:349-356.
 455. Ariotti S, Adamo M, Costa F, Patialiakas A, Briguori C, Thury A, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Ferlini M, Vranckx P, Valgimigli M, ZEUS Investigators. Is bare-metal stent implantation still justifiable in high bleeding risk patients undergoing percutaneous coronary intervention?: a pre-specified analysis from the ZEUS trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:426-436.
 456. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G, GRACE Investigators. Acute coronary syndromes without chest pain, an under-diagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;**126**:461-469.
 457. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J* 2006;**27**:789-795.
 458. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, Hochholzer W, Stelzig C, Freese M, Heinisch C, Breidhardt T, Freidank H, Winkler K, Campodarve I, Gea J, Mueller C. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2011;**32**:1379-1389.

459. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Lofmark R, Lindenberg M, Carlsson P. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011;**124**:2397-2404.
460. Afialo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L, Forman DE. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:747-762.
461. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM, American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on clinical cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;**115**:2549-2569.
462. Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, Zahn R, Senges J, Zeymer U, Acute Coronary Syndromes Registry (ACOS) Investigators. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;**28**:2873-2878.
463. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004;**141**:186-195.
464. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P, Aakhus S, Gjertsen E, Dahl-Hofseth O, Ranhoff AH, Gullestad L, Bendz B, After Eighty study investigators. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2016;**387**:1057-1065.
465. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Pollack CV, Jr., Ohman EM, Rumsfeld JS, Gibler WB, Peterson ED, Cohen DJ. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age > or =90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:1790-1797.
466. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Bohula EA, Califf RM, Braunwald E, Blazing MA. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2019;**4**:846-854.
467. Damman P, Clayton T, Wallentin L, Lagerqvist B, Fox KA, Hirsch A, Windhausen F, Swahn E, Pocock SJ, Tijssen JG, de Winter RJ. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II - ICTUS - RITA-3 (FIR) trials. *Heart* 2012;**98**:207-213.
468. McDermid RC, Stelfox HT, Bagshaw SM. Frailty in the critically ill: a novel concept. *Crit Care* 2011;**15**:301.
469. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;**381**:752-762.
470. Bell SP, Saraf AA. Epidemiology of multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. *Clin Geriatr Med* 2016;**32**:215-226.
471. Singh M, Rihal CS, Lennon RJ, Spertus JA, Nair KS, Roger VL. Influence of frailty and health status on outcomes in patients with coronary disease undergoing percutaneous revascularization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;**4**:496-502.
472. Gu SZ, Qiu W, Batty JA, Sinclair H, Veerasamy M, Brugaletta S, Neely D, Ford G, Calvert PA, Mintz GS, Kunadian V. Coronary artery lesion phenotype in frail older patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing invasive care. *EuroIntervention* 2019;**15**:e261-e268.
473. White HD, Westerhout CM, Alexander KP, Roe MT, Winters KJ, Cyr DD, Fox KA, Prabhakaran D, Hochman JS, Armstrong PW, Ohman EM, TRILOGY ACS investigators. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the TArgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGY to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;**5**:231-242.
474. Batty J, Qiu W, Gu S, Sinclair H, Veerasamy M, Beska B, Neely D, Ford G, Kunadian V, ICON-1 Study Investigators. One-year clinical outcomes in older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing coronary angiography: an analysis of the ICON1 study. *Int J Cardiol* 2019;**274**:45-51.
475. Bebb O, Smith FG, Clegg A, Hall M, Gale CP. Frailty and acute coronary syndrome: a structured literature review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;**7**:166-175.
476. de Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, Hobbelen JS, Olde Rikkert MG, Nijhuis-van der Sanden MW. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2011;**10**:104-114.
477. Gargiulo G, Ariotti S, Santucci A, Piccolo R, Baldo A, Franzone A, Magnani G, Marino M, Esposito G, Windecker S, Valgimigli M. Impact of sex on 2-year clinical outcomes in patients treated with 6-month or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: a pre-specified analysis from the PRODIGY trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:1780-1789.
478. Alabas OA, Gale CP, Hall M, Rutherford MJ, Szummer K, Lawesson SS, Alfredsson J, Lindahl B, Jernberg T. Sex differences in treatments, relative survival, and excess mortality following acute myocardial infarction: national cohort study using the SWEDEHEART Registry. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e007123.
479. Gudnadottir GS, Andersen K, Thrainsdottir IS, James SK, Lagerqvist B, Gudnason T. Gender differences in coronary angiography, subsequent interventions, and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2017;**191**:65-74.
480. Araujo C, Pereira M, Laszczynska O, Dias P, Azevedo A. Sex-related inequalities in management of patients with acute coronary syndrome-results from the EURHOBOP study. *Int J Clin Pract* 2018;**72**:e13049.
481. Langabeer JR, 2nd, Champagne-Langabeer T, Fowler R, Henry T. Gender-based outcome differences for emergency department presentation of non-STEMI acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med* 2019;**37**:179-182.
482. Rashid M, Fischman DL, Gulati M, Tamman K, Potts J, Kwok CS, Ensor J, Shoib A, Mansour H, Zaman A, Savage MP, Mamas MA. Temporal trends and inequalities in coronary angiography utilization in the management of non-ST-Elevation acute coronary syndromes in the U.S. *Sci Rep* 2019;**9**:240.
483. Wilkinson C, Bebb O, Dondo TB, Munyombwe T, Casadei B, Clarke S, Schiele F, Timmis A, Hall M, Gale CP. Sex differences in quality indicator attainment for myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Heart* 2019;**105**:516-523.
484. Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N, Berman DS, Gerber TC, Hayes SN, Kramer CM, Min JK, Newby LK, Nixon JV, Srichai MB, Pellikka PA, Redberg RF, Wenger NK, Shaw LJ, American Heart Association Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology, Cardiovascular Imaging and Intervention Committee of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;**130**:350-379.
485. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED, CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of nonST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;**294**:3108-3116.
486. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;**39**:3165-3241.
487. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD001800.
488. Booth JN, 3rd, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, per-cutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol* 2014;**113**:1933-1940.
489. Cheng W, Zhang Z, Cheng W, Yang C, Diao L, Liu W. Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: A systematic review and metaanalysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol* 2018;**25**:1864-1872.

490. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;**121**:750-758.
491. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;**290**:86-97.
492. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D, GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008;**168**:2194-2204.
493. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, Aldred H, Ophaug K, Ades PA. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2008;**156**:292-300.
494. Lahtinen M, Toukola T, Junttila MJ, Piira OP, Lepojarvi S, Kaariainen M, Huikuri HV, Tulppo MP, Kiviniemi AM. Effect of changes in physical activity on risk for cardiac death in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2018;**121**:143-148.
495. Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, Kouidi E, Simon A, Abreu A, Pogossova N, Gaita D, Miletic B, Bonner G, Ouarrak T, McGee H, EuroCaReD study group. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol* 2017;**228**:58-67.
496. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, Hagstrom E, Hochman JS, Koenig W, Lonn E, Nicolau JC, Steg PG, Vedin O, Wallentin L, White HD, Investigators STABILITY. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1689-1700.
497. de Vries H, Kemps HM, van Engen-Verheul MM, Kraaijenhagen RA, Peek N. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. *Eur Heart J* 2015;**36**:1519-1528.
498. Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O'Halloran PD. Psychoeducational rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011;**31**:273-281.
499. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, Kumanyika S, Kraus WE, Fleg JL, Redeker NS, Meininger JC, Banks J, Stuart-Shor EM, Fletcher BJ, Miller TD, Hughes S, Braun LT, Kopin LA, Berra K, Hayman LL, Ewing LJ, Ades PA, Durstine JL, Houston-Miller N, Burke LE, American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;**122**:406-441.
500. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013;**20**:620-640.
501. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, Voller H, Jensen K, Schmid JP, 'Cardiac Rehabilitation Section', European Association of Preventive Cardiology (EAPC), in cooperation with the Institute of Medical Biometry and Informatics (IMBI), Department of Medical Biometry, University of Heidelberg, and the Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Institute of General Practice, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies -The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016;**23**:1914-1939.
502. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial. *Br J Gen Pract* 2010;**60**:40-46.
503. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O, EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**371**:1999-2012.
504. Barth J, Jacob T, Doha I, Critchley JA. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD006886.
505. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD008012.
506. Caldeira D, Costa J, Vaz-Carneiro A. [Analysis of the Cochrane Review: influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:CD005050]. *Acta Med Port* 2015;**28**:424-426.
507. Caldeira D, Ferreira JJ, Costa J. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality. *Lancet* 2018;**391**:426-427.
508. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD005050.
509. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart* 2016;**102**:1953-1956.
510. Udeli JA, Farkouh ME, Solomon SD, Vardeny O. Does influenza vaccination influence cardiovascular complications? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;**13**:593-596.
511. Paules CI, Subbarao K. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality -authors' reply. *Lancet* 2018;**391**:427-428.
512. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;**41**:111-188.
513. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E, IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;**137**:1571-1582.
514. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM, IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;**372**:2387-2397.
515. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, Jr., DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC, Jr. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1785-1822.
516. Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E, Brunham LR, Catapano AL, Elam MB, Mancini GBJ, Moriarty PM, Morris PB, Muntner P, Ray KK, Stroes ES, Taylor BA, Taylor VH, Watts GF, Thompson PD. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1290-1301.
517. Silvestris E, Cafforio P, D'Oronzio S, Felici C, Silvestris F, Loverro G. In vitro differentiation of human oocyte-like cells from oogonial stem cells: single-cell isolation and molecular characterization. *Hum Reprod* 2018;**33**:464-473.
518. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P, Eckel RH, Cannon CP. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control. *Circulation* 2016;**134**:1931-1943.
519. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ, ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;**372**:1489-1499.
520. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecroq G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM, ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;**379**:2097-2107.
521. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj AJ, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Lopes RD, Moryusef A, Murin J, Pordy R, Ristic AD, Roe MT, Tunon J, White

- HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG, ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:618-628.
522. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**4**:CD011748.
523. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, Miller K, Kastelein JJ. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:471-482.
524. Arbel R, Hammerman A, Triki N, Greenberg D. PCSK9 inhibitors may improve cardiovascular outcomes-can we afford them? *Int J Cardiol* 2016;**220**:242-245.
525. Zhai C, Cong H, Liu Y, Zhang Y, Liu X, Zhang H, Ren Z. Effect of high-dose statin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: grading the evidence through a cumulative meta-analysis. *Clin Cardiol* 2015;**38**:668-678.
526. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT, Jr., Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM, REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;**380**:11-22.
527. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S, Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;**392**:1519-1529.
528. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T, SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;**375**:1834-1844.
529. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;**375**:311-322.
530. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:644-657.
531. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;**380**:347-357.
532. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:2117-2128.
533. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;**371**:117-125.
534. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;**376**:1670-1681.
535. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;**376**:1713-1722.
536. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;**355**:1575-1581.
537. SOLVD Investigators Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;**325**:293-302.
538. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;**327**:669-677.
539. Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies-CIBIS and CIBIS II. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Am Heart J* 2002;**143**:301-307.
540. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;**334**:1349-1355.
541. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A, Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;**362**:7-13.
542. Hwang D, Lee JM, Kim HK, Choi KH, Rhee TM, Park J, Park TK, Yang JH, Song YB, Choi JH, Hahn JY, Choi SH, Koo BK, Kim YJ, Chae SC, Cho MC, Kim CJ, Gwon HC, Jeong MH, Kim HS, KAMIR Investigators. Prognostic impact of beta-blocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J* 2019;**83**:410-417.
543. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, Montalescot G, Hsu A, Fox KA, Lincoff AM. Beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;**7**:872-881.
544. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, Cottin Y, Aupetit JF, Bonnefoy E, Blanchard D, Cattani S, Steg G, Schiele F, Ferrieres J, Juilliere Y, Simon T, Danchin N. Beta blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016;**354**:i4801.
545. Neumann A, Maura G, Weill A, Alla F, Danchin N. Clinical events after discontinuation of beta-blockers in patients without heart failure optimally treated after acute myocardial infarction: a cohort study on the French healthcare databases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;**11**:e004356.
546. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW, Grines CL. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:1773-1779.
547. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolantonio JJ, Devereaux PJ, Alexander KP, Wetterslev J, Messeri FH. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;**127**:939-953.
548. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**:709-717.
549. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**348**:1309-1321.
550. Spertus JA, Eagle KA, Krumholz HM, Mitchell KR, Normand SL, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Performance Measures. American College of Cardiology and American Heart Association methodology for the selection and creation of performance measures for quantifying the quality of cardiovascular care. *Circulation* 2005;**111**:1703-1712.
551. National Quality Forum. Measure evaluation criteria. http://www.qualityforum.org/Measuring_Performance/Submitting_Standards/Measure_Evaluation_Criteria.aspx#comparison (7 January 2020).
552. Raleigh VS, Root C. Getting the measure of quality: opportunities and challenges. <http://www.kingsfund.org.uk/document.rm?id=8550> (4 February 2020).

553. Lindenauer PK, Remus D, Roman S, Rothberg MB, Benjamin EM, Ma A, Bratzler DW. Public reporting and pay for performance in hospital quality improvement. *N Engl J Med* 2007;**356**:486-496.
554. Forster AJ, van Walraven C. The use of quality indicators to promote accountability in health care: the good, the bad, and the ugly. *Open Med* 2012;**6**:e75-e79.
555. Bhatt DL, Drozda JP, Jr., Shahian DM, Chan PS, Fonarow GC, Heidenreich PA, Jacobs JP, Masoudi FA, Peterson ED, Welke KF. ACC/AHA/STS Statement on the Future of Registries and the Performance Measurement Enterprise: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and The Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:2230-2245.
556. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA* 1988;**260**:1743-1748.
557. Spertus JA, Bonow RO, Chan P, Diamond GA, Drozda JP, Jr., Kaul S, Krumholz HM, Masoudi FA, Normand SL, Peterson ED, Radford MJ, Rumsfeld JS, ACCF/AHA Task Force on Performance Measures. ACCF/AHA new insights into the methodology of performance measurement: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on performance measures. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:1767-1782.
558. Krumholz HM, Normand SL, Spertus JA, Shahian DM, Bradley EH. Measuring performance for treating heart attacks and heart failure: the case for outcomes measurement. *Health Aff (Millwood)* 2007;**26**:75-85.
559. Arnold SV, Grodzinsky A, Gosch KL, Kosiborod M, Jones PG, Breeding T, Towheed A, Beltrame J, Alexander KP, Spertus JA. Predictors of physician under-recognition of angina in outpatients with stable coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;**9**:554-559.
560. Schiele F, Gale CP, Bonnefoy E, Capuano F, Claeys MJ, Danchin N, Fox KA, Huber K, Iakobishvili Z, Lettino M, Quinn T, Rubini Gimenez M, Botker HE, Swahn E, Timmis A, Tubaro M, Vrints C, Walker D, Zahger D, Zeymer U, Bueno H. Quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;**6**:34-59.
561. Schiele F, Gale CP, Simon T, Fox KAA, Bueno H, Lettino M, Tubaro M, Puymirat E, Ferrieres J, Meneveau N, Danchin N. Assessment of quality indicators for acute myocardial infarction in the FAST-MI (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) Registries. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;**10**.
562. Timoteo AT, Mimoso J, Investigators ProACS. Assessment of quality performance measures in patients with acute coronary syndromes: data from the Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes (ProACS), a nationwide registry. *J Eval Clin Pract* 2018;**24**:439-446.
563. Bebb O, Hall M, Fox KAA, Dondo TB, Timmis A, Bueno H, Schiele F, Gale CP. Performance of hospitals according to the ESC ACCA quality indicators and 30-day mortality for acute myocardial infarction: national cohort study using the United Kingdom Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP) register. *Eur Heart J* 2017;**38**:974-982.