

2020 Ghidul ESC pentru managementul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare persistentă de segment ST

Grupul de lucru asupra managementului sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare persistentă de segment ST din cadrul Societății Europene de Cardiologie

Autorii/Membrii grupului de lucru (Task Force): Jean-Philippe Collet (Chairperson) (Franța), Holger Thiele (Chairperson) (Germania), Emanuele Barbato (Italia), Olivier Barthélémy (Franța), Johann Bauersachs (Germania), Deepak L. Bhatt (Statele Unite ale Americii), Paul Dendale (Belgia), Maria Dorobanțu (România), Thor Edvardsen (Norvegia), Thierry Folliguet (Franța), Chris P. Gale (Regatul Unit), Martine Gilard (Franța), Alexander Jobs (Germania), Peter Jüni (Canada), Ekaterini Lambrinou (Cipru), Basil S. Lewis (Israel), Julinda Mehilli (Germania), Emanuele Meliga (Italia), Béla Merkely (Ungaria), Christian Mueller (Elveția), Marco Roffi (Elveția), Frans H. Rutten (Olanda), Dirk Sibbing (Germania), George C.M. Sionthis (Elveția)

***Autori corespondenti:** Jean-Philippe Collet, Universitatea Sorbona, grup ACTION, INSERM UMRS 1166, Institut de Cardiologie, Spital Pitié-Salpêtrière (Spital de asistență generală din Paris) (AP-HP), 83, boulevard L'Hôpital, 75013 Paris, Franța. Tel. + 33 01 42 16 29 62, E-mail: jean-philippe.collet@aphp.fr

Holger Thiele, Departamentul de Medicină Internă/Cardiologie, Centrul Inimii Leipzig la Universitatea din Leipzig, Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig, Germania. Tel. +49 341 865 1428, Fax: + 49 341 865 1461, E-mail: holger.thiele@medizin.uni-leipzig.de]

Afilierile Comitetului ESC pentru Ghiduri de practică medicală, cei care revizuiesc documentul din cadrul Societăților Naționale de Cardiologie cât și Autorii/Task Force: listate în supliment.

Entități ESC care au participat la dezvoltarea acestui document:

Asociații: Asociația Acute Cardiovascular Care (ACVC), Asociația Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară (EACVI), Asociația pentru Cardiologie Preventivă (EAPC), Asociația Europeană pentru Intervenții Coronariene Percutane (EAPCI), Asociația Europeană a Ritmului Cardiac (EHRA), Asociația Insuficienței Cardiace (HFA)

Consilii: Consiliul pentru Practică Cardiologică

Grupuri de lucru: Farmacoterapie Cardiovasculară, Chirurgie Cardiovasculară, Fiziopatologie Coronariană și a Microcirculației, Tromboză.

Conținutul acestor Ghiduri ale Societății Europene de Cardiologie a fost publicat pentru a fi folosit în scop personal și educațional. Uzul comercial nu este autorizat. Nicio secțiune a ghidurilor ESC nu poate fi tradusă sau reprodusă fără acordul ESC. Acordul poate fi obținut de la Oxford University Press, care publică European Heart Journal, cu acordul ESC. Ghidurile ESC reprezintă punctul de vedere al ESC și a fost conceput după analiză atentă a dovezilor disponibile la momentul elaborării. ESC nu e responsabil în eventualitatea unei contradicții, discrepanțe și/sau ambiguități între Ghidurile ESC și orice altă recomandare oficială sau ghiduri emise de autoritățile sanitare publice, în particular în legătură cu folosirea unor strategii terapeutice. Medicii sunt încurajați să folosească Ghidurile ESC în decizia clinică ca și în determinarea și implementarea sa în strategiile medicale preventive, diagnostice sau terapeutice; însă Ghidurile ESC nu absolvă responsabilitatea individuală a medicilor de a lua decizii legate de afecțiunile fiecărui pacient în parte sau de noile recomandări oficiale.

Au revizuit documentul: Adnan Kastrati (Coordonator CPG) (Germania), Mamas A. Mamas (Coordonator CPG) (Regatul Unit), Victor Aboyans (Franța), Dominick J. Angiolillo (Statele Unite ale Americii), Hector Bueno (Spania), Raffaele Bugiardini (Italia), Robert A. Byrne (Irlanda), Silvia Castelletti (Italia), Alaide Chieffo (Italia), Veronique Cornelissen (Belgia), Filippo Crea (Italia), Victoria Delgado (Olanda), Heinz Drexel (Austria), Marek Gierlotka (Polonia), Sigrun Halvorsen (Norvegia), Kristina Hermann Haugaa (Norvegia), Ewa A. Jankowska (Polonia), Hugo A. Katus (Germania), Tim Kinnaird (Regatul Unit), Jolanda Kluin (Olanda), Vijay Kunadian (Regatul Unit), Ulf Landmesser (Germania), Christophe Leclercq (Franța), Maddalena Lettino (Italia), Leena Meinila (Finlanda), Darren Mylotte (Irlanda), Gjin Ndrepepa (Germania), Elmir Omerovic (Suedia), Roberto F.E. Pedretti (Italia), Steffen E. Petersen (Regatul Unit), Anna Sonia Petronio (Italia), Gianluca Pontone (Italia), Bogdan A. Popescu (România), Tatjana Potpara (Serbia), Kausik K. Ray (Regatul Unit), Flavio Luciano Ribichini (Italia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Iain A. Simpson (Regatul Unit), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Robert F. Storey (Regatul Unit), Rhian M. Touyz (Regatul Unit), Marco Valgimigli (Elveția), Pascal Vranckx (Belgia), Robert W. Yeh (Statele Unite ale Americii).

Formulare pentru declarațiile de interese ale autorilor implicați în concepția acestui ghid sunt disponibile pe site-ul ESC www.escardio.org/guidelines.

Traducere efectuată de către: Dr. Alexandru Cotoban, Dr. Cosmin Stuparu, Dr. Adrian Stoica, Dr. Radu Mitrut, Dr. Alexandru Secara, Dr. Andrei Issa, Dr. Mihai Iamandi, Dr. Cristian Ene, Dr. Mircea Bajdechi, Dr. Silvia Alexandra Bota, Dr. Gabriel Crasmariu, Dr. Iulia Cirstea, Dr. Anca Aniculaesei.

Cuvinte cheie: Ghiduri • îngrijire cardiacă acută • sindrom coronarian acut • angioplastie • anticoagulare • antiagregant • apixaban • aspirină • aterotromboză • betablocante • sângerări • bivalirudină • chirurgie de bypass • cangrelor • unitate durere toracică • clopidogrel • dabigatran • diabet • terapie duală antitrombotică • strategie invazivă precoce • edoxaban • enoxaparină • Societatea Europeană de Cardiologie • fondaparinux • inhibitori de glicoproteină IIb/IIIa • heparină • troponină înalt sensibilă • MINOCA • ischemie miocardică • infarct miocardic • nitrați • infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST • inhibiție plachetară • prasugrel • recomandări • revascularizare • monitorizarea ritmului • rivaroxaban • stent • ticagrelor • triplă terapie • angină instabilă

CUPRINS

Abrevieri	645
1. Preambul.....	648
2. Introducere	649
2.1 Definiții	649
2.1.1 Definiția universală a infarctului miocardic....	649
2.1.1.1 Infarctul miocardic de tip 1	649
2.1.1.2 Infarctul miocardic de tip 2.....	650
2.1.1.3 Tipuri 3-5 de infarct miocardic.....	650
2.1.2 Angina instabilă în era testelor de troponină cu sensibilitate înaltă.....	650
2.2 Epidemiologie	650
2.3 Ce este nou?.....	650
3. Diagnostic.....	651
3.1 Prezentare clinică (vezi date suplimentare).....	651
3.2 Examen fizic (vezi date suplimentare).....	651
3.3 Metode diagnostice.....	651
3.3.1 Electrocardiograma.....	651
3.3.2 Biomarkeri: troponina cardiacă înalt sensibilă.....	653
3.3.2.1 Laborator central vs aparate individuale	654
3.3.2.2 Alți biomarkeri	654
3.3.3 Algoritmi de excludere sau includere rapidă.....	655
3.3.4 Supraveghere	657
3.3.4.1 Limitările folosirii algoritmilor rapizi.....	657
3.3.4.2 Modificatori ai concentrației troponinei cardiace.....	658
3.3.4.3 Ghid practic privind modalitatea de implementare a algoritmului 0 h/1 h al Societății Europene de Cardiologie.....	659
3.3.4.4 Evitarea erorilor: timpul până la decizie = timpul alocat recoltării + timpul până la rezultat.....	659
3.3.5 Imagistica non-invazivă	659
3.3.5.1 Evaluarea funcțională	659
3.3.5.2 Evaluarea anatomică	660
3.4 Diagnostic diferențial	661
4. Evaluarea riscului și prognostic.....	662
4.1 Indicatori electrocardiografici.....	662
4.2 Biomarkeri.....	662
4.3 Scoruri clinice pentru evaluarea riscului	663
4.4 Evaluarea riscului de sângerare.....	663
4.5 Integrarea riscurilor de ischemie și sângerare	664
5. Tratamente farmacologice	666
5.1 Tratamentul antitrombotic	666
5.1.1 Medicamente antiagregante și premedicație.....	667
5.1.1.1 Medicamente antiplachetare și terapia antiagregantă dublă.....	667
5.1.1.2 Premedicația.....	668
5.1.2 Tratamentul anticoagulant peri-intervențional.....	670
5.1.3 Tratamentul antiagregant peri-intervențional.....	671
5.1.4 Tratamentul post-intervențional și de întreținere	672
5.2 Tratamentul farmacologic al ischemiei (Date suplimentare).....	675
5.2.1 Tratamentul farmacologic suportiv (Date suplimentare).....	675
5.2.2 Nitrații și beta-blocantele.....	675
5.3 Gestionarea agenților antiagreganți orali la pacienții care necesită anticoagulante orale de lungă durată	676
5.3.1 Pacienți cu fibrilație atrială fără proteze mecanice valvulare sau stenoză mitrală moderată până la severă, care suferă angioplastie sau sunt tratați medicamentos (Date suplimentare).....	676
5.3.2 Pacienți care necesită antagoniști ai vitaminei K sau care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de by-pass coronarian.....	678
5.4 Managementul sângerărilor acute (Date suplimentare).....	680
6. Tratamente invazive.....	680
6.1 Angiografia coronariană invazivă și revascularizare.....	680
6.1.1 Abordarea invazivă de rutină vs abordarea invazivă selectivă (Date suplimentare)	680
6.1.2 Calendarul strategiei invazive	681
6.1.2.1 Strategie invazivă imediată	681
6.1.2.2 Strategia invazivă timpurie.....	681
6.1.2.3 Strategia selectivă invazivă.....	682
6.1.3 Pattern-ul bolii coronariene în sindromul	

coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (Date suplimentare)	683	8.8 Disparități sexuale.....	695
6.1.4 Cum se identifică leziunea responsabilă? (Date suplimentare).....	683	9. Managementul pe termen lung al sindromului coronarian acut fără supradenivelare de segment ST.....	696
6.1.5 Disecția coronariană spontană.....	683	9.1 Managementul stilului de viață.....	696
6.1.6 Rezerva fracțională a fluxului, instantaneous wave-free ratio, și alți indici de repaus (Date suplimentare).....	684	9.1.1 Fumatul	696
6.1.6.1 Rezerva fracțională a fluxului.....	684	9.1.2 Dieta și consumul de alcool.....	697
6.1.6.2 Instantaneous wave-free ratio și alți indici de repaus.....	684	9.1.3 Managementul greutateii corporale.....	697
6.1.6.3 Activitatea fizică.....	697	9.1.4 Reabilitarea cardiacă	698
6.1.7 Imagistica intracoronariană	684	9.1.5 Factorii psihosociali.....	698
6.2 Tratatamentul conservativ	684	9.1.6 Factorii de mediu.....	698
6.2.1 Pacienți ce nu sunt candidați pentru angiografie coronariană invazivă.....	685	9.1.7 Activitatea sexuală.....	698
6.2.2 Pacienți cu boală coronariană neeligibili pentru revascularizare.....	685	9.1.8 Aderența și susținabilitatea	699
6.3 Aspecte tehnice	685	9.1.9 Vaccinarea antigripală	699
6.3.1 Aspecte tehnice și provocări	685	9.2 Managementul farmacologic.....	700
6.3.2 Abordul vascular.....	685	9.2.1 Medicația antiischemică.....	700
6.3.3 Strategii de revascularizare	686	9.2.1.1 Beta-blocante	700
6.4 By-passul coronarian.....	686	9.2.2 Tratatament antitrombotic	701
6.5 Intervenția coronariană percutană vs operația de bypass coronarian.....	686	9.2.3 Inhibitorii de pompă de protoni.....	701
6.6 Situații speciale.....	687	9.2.4 Statinele și alți agenți hipolipemianți	701
6.6.1 Managementul pacienților cu ischemie în curs de desfășurare.....	687	9.2.5 Terapia hipoglicemiantă la pacienții cu diabet zaharat.....	701
6.6.2 Managementul pacienților cu stop cardiac	687	9.2.6 Blocanții sistemului renină-angiotensină- aldosteron	702
6.7 Recomandări pentru revascularizare coronariană	688	9.2.7 Blocanții de receptori de mineralocorticoid.....	702
7. Infarctul miocardic cu artere coronare neobstructive și diagnostice alternative.....	688	9.2.8 Terapia antihipertensivă	702
8. Populații speciale.....	691	9.2.9 Tratatamentul de substituție hormonală	702
8.1 Insuficiența cardiacă și șocul cardiogen	691	10. Indicatorii de calitate	702
8.2 Diabetul zaharat.....	692	11. Strategia de management.....	707
8.3 Boala cronică renală.....	693	12. Mesaje cheie.....	708
8.4 Anemia.....	694	13. Deficite de evidență în asistența sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST și cercetări viitoare.....	710
8.5 Trombocitopenia (Date suplimentare).	694	14. „Ce să facem” și „Ce să nu facem”	711
8.5.1 Trombocitopenia legată de inhibitorii glicoproteinei IIb / IIIa (Date suplimentare)...	694	15. Date suplimentare	715
8.5.2 Trombocitopenia indusă de heparină (Date suplimentare).....	694	16. Apendice.....	715
8.6 Persoanele în vârstă.....	694	Referințe.....	717
8.7 Fragilitatea	695		

Tabele de Recomandări

Recomandări privind diagnosticul, stratificare riscului, imagistica și monitorizarea ritmului cardiac la pacienți cu suspiciune de sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Recomandări privind măsurarea biomarkerilor pentru stratificarea prognostică

Recomandări privind tratamentul antitrombotic la pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST supuși intervenției coronariene percutane

Recomandări privind tratamentul post-intervențional și a celui de menținere la pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Recomandări privind tratamentul antiischemic în faza acută a sindromului coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Recomandări privind combinarea terapiilor antiagregante plachetare și anticoagulante în sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST la pacienți ce necesită tratament anticoagulant oral pe termen lung

Recomandări privind managementul sângerărilor și a transfuziilor sanguine la pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST sub tratament anticoagulant

Recomandări privind revascularizarea coronariană

Recomandări privind infarctul miocardic cu artere coronare fără stenoze semnificative

Recomandări privind sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST la pacienți cu insuficiență cardiacă sau șoc cardiogen

Recomandări privind diabetul zaharat la pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Recomandări privind pacienții cu boală renală cronică și sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Recomandări privind vârstnicii cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Recomandări privind managementul stilului de viață după sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Recomandări privind terapia farmacologică pe termen lung după sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (excluzând terapia anti-trombotică)

Tabele

Tabel 1 Clase de recomandare

Tabel 2 Nivel de dovadă

Tabel 3 Implicații clinice ale troponinelor cardiace înalt sensibile

Tabel 4 Patologii asociate cu injuria cardiomiocitară altele decât infarctul miocardic tip I (= creșterea troponinei cardiace)

Tabel 5 Nivel cut-off în ng/l în algoritmi 0h/1h și 0h/2h

Tabel 6 Diagnostic diferențial al sindroamelor coronariene acute în contextul durerii toracice acute

Tabel 7 Criterii majore și minore privind riscul de sângerare potrivit Consorțiului Academic de Cercetare pentru Risc Crescut de Sângerare în timpul intervenției coronariene percutane (se consideră risc crescut de sângerare dacă se îndeplinește cel puțin 1 criteriu major sau 2 minore)

Tabel 8 Doze ale agenților antiplachetari și anticoagulanți în sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Tabel 9 Inhibitori ai receptorului P2Y₁₂ folosiți în sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Tabel 10 Opțiuni de tratament pe termen lung pentru tratament dual antiplachetar

Tabel 11 Criterii de risc pentru tratamentul anti-trombotic dual pe termen lung

Tabel 12 Sugestii de strategii pentru reducerea riscului de sângerare după intervenția coronariană percutană

Tabel 13 Trialuri randomizate controlate (RCT) la pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST ce necesită asocierea terapiilor anticoagulante și antiagregante plachetare

Tabel 14 Criterii diagnostice pentru infarctul miocardic cu artere coronare fără stenoze semnificative

Tabel 15 Indicatori calitativi în managementul sindromului coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Figuri

Figura 1 Algoritm de diagnostic și de triaj în sindromul coronarian acut

Figura 2 Valoarea troponinelor cardiace înalt sensibile

Figura 3 Algoritm de “rule-in” și “rule-out” folosind troponinele înalt sensibile la pacienți stabili hemodinamici care se prezintă la departamentul de urgențe cu suspiciune de sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Figura 4 Intervalul de timp dintre momentul recoltării de sânge și decizia clinică folosind algoritmul 0h/1h al Societății Europene de Cardiologie

Figura 5 Determinanții tratamentului antitrombotic în boala coronariană

Figura 6 Tratament antitrombotic la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST: ținte terapeutice

Figura 7 Algoritmul terapiei antitrombotice la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST fără fibrilație atrială ce vor fi supuși intervenției coronariene percutane sau managementului medicamentos

Figura 8 Algoritmul terapiei antitrombotice la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST și fibrilație atrială ce vor fi supuși intervenției coronariene percutane sau managementului medicamentos

Figura 9 Selectarea strategiei de tratament și a intervalului de timp conform stratificării inițiale a riscului la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Figura 10 Intervalul de timp până la coronarografie în grupurile invazive precoce/imediat sau la distanță ale trialurilor incluse

Figura 11 Diagnostic și tratament în sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST secundar disecției coronariene spontane

Figura 12 Algoritm de diagnostic al infarctului miocardic cu artere coronare fără stenoze semnificative folosind schema "traffic light"

Figura 13 Ilustrație centrală. Strategie de management la pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

ABREVIERI

ACCOAST	Comparația Prasugrel în momentul intervenției coronariene percutane sau ca pretratament în momentul diagnosticului la pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST
IECA	Inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei
SCA	Sindrom coronarian acut
ACUITY	Strategia de cateterizare și intervenție urgentă (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy)
ACVC	Asociația pentru patologia cardiovasculară acută
ADP	Adenozin difosfat
FA	Fibrilație atrială
AGRS	Australian GRACE Risk score Inter-

	vention Study
AHA	Asociația Americană a Inimii
IMA	Infarct miocardic acut
BRA	Blocant de receptori de angiotensină
ARC-HBR	Consortiul de cercetare academică pentru risc ridicat de sângerare
ATLAS ACS 2–	TIMI 51 Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome–Thrombolysis In Myocardial Infarction 51
AUGUSTUS	Studiu pentru Terapia antitrombotică după sindromul coronarian acut sau angioplastie coronariană percutană în fibrilația atrială
BARC	Consortiul de cercetare academică pentru riscul de sângerare
BEST	Studiu randomizat pentru chirurgie bypass aorto-coronarian vs implantare de stent farmacologic activ cu Everolimus în tratamentul pacienților cu boală arterială coronariană multi-vasculară
b.i.d	Bis in die (de 2 ori pe zi)
BNP	Peptid natriuretic de tip B
CABG	By-pass aorto-coronarian
CAD/BCA	Boală coronariană aterosclerotică
CCS	Sindroame coronariene cronice
CCTA –	angioCT coronarian
	Angiografie coronariană prin tomografie computerizată
CCU (TIC/UTIC)	Terapie intensivă coronarieni
CFR	Rezerva de flux coronarian
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)
CHAMPION	Cangrelor versus terapie standard pentru a obține o gestionare optimă a antiagregării plachetare
CI	Interval de încredere
CK	Creatinkinaza
BRC	Boală renală cronică
CK-MB	Izoenzima MB a creatinkinazei
CMR	Imagistică cardiacă prin rezonanță magnetică
COACT	Angiografie coronariană după stopul cardiac
COMPASS	Studiu care a urmărit rezultatele

	cardiovasculare la pacienții la care se utilizează terapia anticoagulantă (Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies)		la sângerare, INR labil, vârstnic (>65 ani), medicație cu risc de sângerare sau consum de etanol (1 punct pentru fiecare).
GPC	Ghiduri de practică clinică	HBR	Risc crescut de sângerare
RCP	Resuscitare cardio-pulmonară	h-FABP	Proteină de legare a acizilor grași de tip cardiac
CICr	Clearance-ul creatininei	HIT	Trombocitopenia indusă de heparină
CRUSADE	Poate stratificarea rapidă a riscului pacienților cu angină pectorală instabilă să suprimă rezultatele adverse cu implementarea timpurie a ghidurilor ACC / AHA	HR	Hazard ratio
SC	Soc cardiogen	hs-cTn	Troponină cardiac cu înaltă sensibilitate
CT	Tomografie computerizată	IABP	Balon de contrapulsăție intraaortică
CULPRIT- SHOCK	Revascularizarea leziunii coronariene culprit versus revascularizare multi-vasculară în șoc cardiogen	IABP-SHOCK II	Balon de contrapulsăție intraaortică în șoc cardiogen II
CVD	Boală cardiovasculară	ICA	angiografie coronariană invazivă
CYP	Citocromul P450	iFR	Instantaneous wave-free ratio
DAPT	Terapie antiagregantă dublă	IMR	Indice de rezistență microcirculatorie
DAT	Terapie antitrombotică dublă	INR	International normalized ratio
DES	Stent activ farmacologic	ISAR-REACT	Intracoronary stenting and Anti-thrombotic regimen—Rapid Early Action for Coronary Treatment
EACTS	Societatea Europeană a chirurgiei cardiotoracice	ISAR-TRIPLE	Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation
ECG	Electrocardiogramă	i.v.	Intravenos
Echo	Ecocardiografie	IVUS	Ultrasonografie Intravasculara
eGFR	Rata estimată a filtrării glomerulare	BRS	Bloc de ramură stângă
ELISA	Intervenția precoce sau tardivă în angina instabilă	LD	Doză de încărcare
ENTRUST- AF PCI	Terapia cu Edoxaban versus AVK la pacienții cu fibrilație atrială și angioplastie coronariană	LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie	LIPSIA-NSTEMI	Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI
FAMOUS- NSTEMI	Rezerva de flux coronarian versus angiografie în ghidarea managementului pentru optimizarea rezultatelor în infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST	HGMM	heparina cu greutate moleculară mică
FFR	Rezerva de flux coronarian	VS	Ventricul stâng
FFR-CT	Tomografie computerizată utilizând rezerva de flux coronarian	FEVS	Fracție de ejeție a VS
GDF-15	Factorul de diferențiere a creșterii 15	MACE	Evenimente adverse cardiovasculare majore
GP	Glicoproteină	MATRIX	Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX
GRACE	Registrul global al evenimentelor acute coronariene	MD	Doză de menținere
HAS-BLED	Hipertensiune, Funcție renală sau hepatică anormală (1 punct pentru fiecare), AVC, istoric sau predispoziție	MDCT	Tomografie computerizată multidetector
		IM	Infarct miocardic
		MINOCA	Infarct miocardic cu artere coronare fără stenoze semnificative (Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries)

ARM	Antagonist de receptor mineralocorticoid	versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention
NOAC	Anticoagulant oral non-vitamină K	
NPV	Valoare predictivă negativă	
SCA – non ST / NSTEMI-ACS	Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST	REDUCE-IT Trial interventional ce a urmărit reducerea riscului evenimentelor cardiovasculare cu Icosapent Ethyl
NSTEMI	Infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST	RFR Resting full-cycle ratio
NT-proBNP	Porțiunea N-terminală a peptidului natriuretic tip B	RIDDLE-NSTEMI Studiul randomizat al intervenției invazive imediate vs întârziate la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST
OAC	Anticoagulant oral	RIVAL Abord radial vs femural pentru intervenția coronariană
OASIS-5	Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes	RR Risc relativ
OCT	Optical coherence tomography	SAPT Terapie antiplachetară simplă
o.d.	o dată pe zi (once daily)	SCAAR Registrul suedez de angiografie și angioplastie coronariană
OR	rata cotelor (odds ratio)	SCAD Disecție coronariană spontană
P	Prasugrel	SISCA Compararea a două strategii de tratament la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST
PAD / BAP	Boală arterială periferică	SMILE Impactul tratamentului diferit la pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST: PCI într-o singură ședință sau stadializat (one staged vs multi staged PCI)
PCI	Intervenție coronariană percutană	SPECT Tomografie cu emisie unică de fotoni
PCSK9	Proteine convertase subtilisin kexin 9	STEMI Infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST
Pd/Pa	Raportul presiunii coronariene și aortice	STS Societatea de Chirurgie Toracică
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	SYNTAX Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery
PLATO	PLATelet inhibition and patient Outcomes	TAT Triplă terapie antitrombotică
POCT	Point-of-care test	TIMACS Momentul intervenției la pacienții cu sindroame coronariene acute
PPV	Valoare predictivă pozitivă	TIMI Tromboliză în infarct miocardic
PRECISE-DAPT	PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy	TRITON-TIMI 38 Trial de evaluare a îmbunătățirii rezultatelor terapeutice prin optimizarea inhibiției trombocitelor cu Prasugrel – TIMI 38
PRECOMBAT	Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease	TROPICAL-ACS Testarea răspunsului la inhibarea plachetară în tratamentul cronic antiplachetar pentru sindroamele coronariene acute
PROMs	Patient-reported outcome measures	TWILIGHT Ticagrelor cu aspirină sau în monoterapie la pacienții cu risc crescut după
QI	Indicator de calitate	
BRD	Bloc de ramura dreaptă	
TRC	Trial randomizat controlat	
RE-DUAL PCI	Randomized Evaluation of Dual Anti-thrombotic Therapy with Dabigatran	

HNF	intervenție coronariană percutană
UKGRIS	Heparină nefracționată
ULTIMATE	Studiul pentru scorul intervențional GRACE UK
VALIDATE- SWEDEHEART	Implantarea de stenturi active farmacologic ghidată cu ultrasonografia intravasculară în leziunile coronare neselectionate
VERDICT	Sistem web suedez pentru îmbunătățirea și dezvoltarea asistenței bazate pe dovezi în bolile de inimă evaluat în conformitate cu terapiile recomandate
AVK	Evaluare invazivă precoce vs evaluare invazivă amânată folosind tomografia computerizată
WOEST	Antagonist de vitamina K
	Care este terapia antiagregantă și anticoagulantă optimă la pacienții cu anticoagulare orală și stentare coronariană

I. PREAMBUL

Ghidurile rezumă și evaluează dovezile disponibile cu scopul de a asista profesioniștii din domeniul sănătății în propunerea celui mai bun management și strategii individualizate pentru un pacient cu o anumită condiție dată. Ghidurile și recomandările lor ar trebui să faciliteze luarea deciziilor profesioniștilor din domeniul sănătății în practica lor de zi cu zi. Cu toate acestea, deciziile finale referitoare la un pacient individual trebuie luate de către profesionist (i) responsabil (i) în sănătate în consultare cu pacientul și/sau îngrijitor, după caz.

Un număr mare de ghiduri au fost emise în ultimii ani de către Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), precum și de alte societăți și organizații. Datorită impactului lor asupra practicii clinice, au fost stabilite criterii de calitate în elaborarea ghidurilor pentru

ca toate deciziile să fie transparente pentru utilizator. Recomandările pentru formularea și emiterea ghidurilor ESC pot fi găsite pe site-ul ESC ([https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines / Guidelines-development / Writing ESCGuidelines](https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines)). Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC pe un subiect dat și sunt actualizate periodic.

Pe lângă publicarea Ghidurilor de practică clinică, ESC desfășoară Programul EurObservational de Cercetare a registrelor internaționale de boli cardiovasculare și intervenții care sunt esențiale pentru evaluare, procesele de diagnostic / terapeutic, utilizarea resurselor și respectarea ghidurilor. Aceste registre urmăresc să ofere o mai bună înțelegere a practicii medicale din Europa și în întreaga lume, pe baza datelor de înaltă calitate colectate în timpul rutinei de practica clinică.

Mai mult, ESC a dezvoltat și a încorporat în acest document un set de indicatori de calitate (QI), care sunt instrumente pentru evaluarea nivelului de implementare a ghidurilor și poate fi utilizat de către ESC, spitale, furnizori de servicii medicale și profesioniști pe măsură în practica clinică, precum și utilizate în programe educaționale, alături de mesajele cheie din ghiduri, pentru a îmbunătăți calitatea îngrijirii și rezultatele clinice.

Membrii acestui grup de lucru au fost selectați de CES, inclusiv reprezentarea din grupurile sale relevante de sub-specialitate ESC, pentru a reprezenta profesioniștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Experții selectați în domeniu au întreprins o revizuire cuprinzătoare a dovezilor publicate pentru management al unei condiții date în conformitate cu Comitetul ESC pentru Politica privind Ghidurile de practică medicală (CPG).

S-a realizat o evaluare critică a diagnosticului și a procedurilor terapeutice, inclusiv evaluarea raportul risc-beneficiu. Nivelul dovezilor și puterea recomandărilor anumitor opțiuni particulare de management au fost cântărite și clasificate în conformitate cu evaluări predefinite, așa cum este subliniat de mai jos.

Tabelul I. Clase de recomandări

Clasele de recomandare	Definiție	Termenii sugerați pentru a fi utilizați
Clasa I	Dovezi și/sau consensus general că tratamentul/procedura este benefică, utilă, eficace	Este recomandat sau indicat
Clasa II	Dovezi conflictuale și/sau divergențe de opinie legat de utilitatea/eficacitatea	respectivului tratament / procedură
Clasa IIa	Raportul dovezilor/opiniilor este în favoare utilității/eficacității	Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/eficacitatea mai puțin bine stabilite de dovezi/opinii	Poate fi luat în considerare
Clasa III	Dovezi sau consensus general că respectivul tratament sau procedură nu este util/eficace, și în unele cazuri poate face rău	Nu este recomandat

Tabelul 2. Niveluri de evidență

Nivel de evidență A	Date derivate din multiple trialuri clinice randomizate de tip control sau meta-analize
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur trial clinic randomizat de tip control sau studii mari non-randomizate
Nivel de evidență C	Consensus de opinie de experți și/sau trialuri clinice mici, analize retrospective, registre

2. INTRODUCERE

2.1 Definiții

Prezentarea clinică a sindroamelor coronariene acute (SCA) este vastă. Acesta variază de la stop cardiac, instabilitate electrică sau hemodinamică cu șoc cardiogen (SC) din cauza ischemiei persistente sau complicații mecanice, cum ar fi insuficiența mitrală severă, la pacienții care sunt fără durere în momentul prezentării.¹ Simptomul principal care inițiază cascada diagnostică și terapeutică la pacienții cu suspiciune de SCA este disconfortul toracic acut descris ca durere, presiune, și/sau arsură. Simptomele echivalente cu durerea toracică pot include dispneea, durerea epigastriacă și durerea în brațul stâng.

Pe baza electrocardiogramelor (ECG), două grupuri de pacienți trebuie diferențiate:

- Pacienți cu dureri toracice acute și persistență supradenivelării segmentului ST (> 20 min). Această afecțiune este denumită SCA cu supradenivelare a segmentului ST și reflectă în general o ocluzie coronariană acută totală sau subtotală. Majoritatea pacienților vor dezvolta în cele din urmă infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI). Tratatamentul principal de bază la acești pacienți este reperfuzia miocardică imediată prin intervenție coronariană percutană primară (PCI) sau, dacă nu este disponibilă într-un timp util, prin terapie fibrinolitice.
- Pacienți cu disconfort acut toracic, dar fără persistență a supradenivelării de segment ST [SCA fără supradenivelare de segment ST (SCA non-ST)], prezintă modificări ale ECG care pot include supradenivelarea tranzitorie a segmentului ST, subdenivelarea persistentă sau tranzitorie a segmentului ST, inversiunea undei T, unde T plate sau pseudonormalizarea undelor T, sau ECG poate fi normal.

Morfopatologic, la nivel miocardic se evidențiază necroza cardiomiocitară [infarctul miocardic non-ST (NSTEMI)] sau, mai rar, ischemie miocardică fără leziuni celulare (angină instabilă). O mică proporție de

pacienți se poate prezenta cu ischemie miocardică în curs, caracterizată prin una sau mai multe dintre următoarele: dureri toracice recurente sau în curs, segment ST cu subdenivelare marcată pe ECG cu 12 derivații, insuficiență cardiacă și instabilitate hemodinamică sau electrică.¹

Din cauza cantității de miocard în pericol și riscul de a dezvolta șoc cardiogen și / sau aritmii ventriculare maligne, sunt indicate angiografia coronariană imediată și, dacă este cazul, revascularizarea (vezi secțiunea 6)

2.1.1 Definiția universală a infarctului miocardic

Infarctul miocardic acut (IMA) definește necroza cardiomiocitară într-un cadru clinic compatibil cu ischemia miocardică acută.^{1,3} Este necesară o combinație de criterii pentru a îndeplini diagnosticul de IMA, și anume detectarea unei creșteri și / sau scăderi a unui biomarker cardiac, de preferință troponină cardiacă cu sensibilitate ridicată (hs-cTn) T sau I, cu cel puțin o valoare peste percentila 99 a limitei superioare de referință și cel puțin una dintre următoarele:

- (1) Simptomele ischemiei miocardice.
- (2) Noi modificări ischemice ale ECG.
- (3) Dezvoltarea undelor Q patologice pe ECG.
- (4) Dovezi imagistice ale pierderii miocardului viabil sau a modificărilor de cinetică parietală localizată compatibilă cu o etiologie ischemică.
- (5) Trombul intracoronarian detectat pe angiografie sau autopsie.

2.1.1.1 Infarctul miocardic de tip I

Infarctul miocardic de tip I (IM) se caracterizează prin ruptura, ulcerarea, fisura sau eroziunea aterosclerotică a plăcii rezultând în prezența trombului intraluminal într-una sau mai multe artere coronare și conducând la scăderea fluxului sanguin miocardic și / sau embolizare distală și necroză miocardică ulterioară. Pacientul poate avea o boală arterială coronariană severă (CAD) subiacentă, dar, ocazional (5-10% din cazuri), poate exista ateroscleroză coronariană non-obstructivă sau nu există dovezi angiografice de CAD, în special la femei.^{1,3-5}

2.1.1.2 Infarctul miocardic de tip 2

IM de tip 2 este reprezentat de necroza miocardică în care o afecțiune, alta decât instabilitatea plăcii coronare, determină un dezechilibru între cererea și furnizarea miocardică de oxigen³. Mecanismele includ hipotensiunea, hipertensiune arterială, tahiaritmii, bradiaritmii, anemie, hipoxemie, dar și prin definiție, spasm al arterei coronare, disecția spontană a arterei coronare (SCAD), embolia coronariană și disfuncția microvasculară coronariană.

2.1.1.3 Tipuri 3-5 de infarct miocardic

Definiția universală a IM include, de asemenea, IM de tip 3 (IM fatal, fără ca biomarkerii cardiaci să fie) și tipurile 4 și 5 de IM [legat de PCI și, respectiv, de grefa de bypass a arterei coronare (CABG)].³

2.1.2 Angina instabilă în era testelor de troponină cu sensibilitate înaltă

Angina instabilă este definită ca ischemie miocardică în repaus sau la efort minim în absența leziunii / necrozei acute a cardiomiocitelor.

Dintre pacienții neselectați care se prezintă la camera de gardă cu suspiciune de SCA non-ST, introducerea măsurătorilor hs-cTn în locul testelor standard de troponină a dus la o creștere semnificativă în detectarea IM (4% creștere absolută și 20% relativă) și scăderea reciprocă a diagnosticului de angină instabilă.⁹⁻¹³

În comparație cu pacienții cu NSTEMI, cei cu angină instabilă nu prezintă lezare / necroză cardiomiocitară acută, prezintă un risc substanțial mai scăzut de deces și par să obțină mai puține beneficii de la terapia antiplachetară potentă, precum și de o strategie invazivă în primele 72 h.^{1,3-5,9-19} Fiziopatologia și epidemiologia sunt discutate în detaliu în alt document.¹

2.2 Epidemiologie

Proporția pacienților cu NSTEMI în registrele cu IM a crescut de la o treime în 1995 la mai mult de jumătate în 2015, în principal contabilizate din cauza rafinării diagnosticului de NSTEMI²⁰.

Spre deosebire de STEMI, nu se observă modificări semnificative în caracteristicile de bază ale populației NSTEMI în ceea ce privește vârsta și fumatul, în timp ce diabetul, hipertensiunea și obezitatea au crescut substanțial. Utilizarea angiografiei precoce (la mai puțin de 72 h de la internare) a crescut de la 9% în 1995 la 60% în 2015 (OR ajustată 16,4, 95% CI 12,0-22,4, p<0,001) și PCI în timpul internării index în spital de la 12,5% la 67%. Principalele consecințe ale acestor modificări sunt reducerea mortalității la 6 luni de la 17,2%

la 6,3%, iar raportul de risc ajustat (HR) a scăzut la 0,40 (95% CI 0,30-0,54) în 2010, rămânând stabil la 0,40 (0,30-0,52) în 2015.²⁰

2.3 CE ESTE NOU?

Noi recomandări cheie
Diagnostic
Ca alternativă la algoritmul ESC 0 h / 1 h, se recomandă utilizarea algoritmului ESC 0 h / 2 h cu prelevare de sânge la 0 h și 2 h, dacă un test hs-cTn validat pentru algoritmul 0 h / 2 h este disponibil
În scop diagnostic, nu este recomandat să se măsoare în mod uzual biomarkeri suplimentari precum CK, CK-MB, h-FABP sau coceptină, pe lângă hs-cTn
Stratificarea riscului
Măsurarea concentrațiilor plasmatiche de BNP sau NT-proBNP trebuie luată în considerare pentru prognostic
Terapia antitrombotică
Prasugrelul trebuie luat în considerare ca inhibitor P2Y12 preferat față de ticagrelor la pacienții cu SCA non-ST care beneficiază de PCI
Nu se recomandă preîncărcarea de rutină cu un inhibitor al receptorului P2Y12 la pacienții la care anatomia coronariană nu este cunoscută și la care se are în plan tratamentul invaziv precoce
La pacienții cu SCA non-ST care nu pot fi supuși unei strategii invazive precoce, pre-tratamentul cu un inhibitor al receptorului P2Y12 poate fi luat în considerare în funcție de riscul de sângerare
De-escaladarea tratamentului cu inhibitori P2Y12 (de exemplu, cu trecerea de la prasugrel sau ticagrelor la clopidogrel) poate fi considerată o strategie alternativă DAPT, în special pentru pacienții cu SCA considerat nepotrivit pentru inhibiția potentă a trombocitelor. De-escaladarea poate fi făcută pe baza judecății clinice sau ghidată de testarea funcției trombocitelor sau de genotiparea CYP2C19 în funcție de profilul de risc al pacientului și disponibilitatea analizelor respective
La pacienții cu FiA (scor CHA2DS2-VASc ≥1 la bărbați și ≥2 la femei), după o perioadă scurtă de TAT (până la 1 săptămână de la evenimentul acut), DAT este recomandat ca strategie implicită folosind un NOAC la doza recomandată pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și un agent antiplachetar oral unic (de preferință clopidogrel)
Se recomandă întreruperea tratamentului antiplachetar la pacienții tratați cu OAC după 12 luni
DAT cu OAC și fie ticagrelor, fie prasugrel poate fi considerat o alternativă la TAT cu OAC, aspirină și clopidogrel la pacienții cu risc moderat sau ridicat de tromboză de stent, indiferent de tipul de stent utilizat
Tratamentul invaziv
<ul style="list-style-type: none"> O strategie invazivă precoce în termen de 24 de ore este recomandată pacienților cu oricare dintre următoarele criterii de risc ridicat: <ul style="list-style-type: none"> Diagnosticul NSTEMI. Modificări în dinamică sau probabil noi de segment ST-T care sugerează ischemie în curs Supradenivelare tranzitorie a segmentului ST Scorul de risc GRACE >140 O strategie invazivă selectivă după testarea adecvată a ischemiei sau detectarea BCI obstructivă prin angio CT coronarian este recomandată la pacienții considerați cu risc scăzut

Angiografia întârziată, spre deosebire de cea imediată, trebuie luată în considerare la pacienții stabili din punct de vedere hemodinamic, fără supradenivelarea segmentului ST, resuscitați cu succes după un stop cardiac în mediu extrahospitalicesc		
Revascularizarea miocardică completă trebuie luată în considerare la pacienții cu SCA non-ST fără șoc cardiogen și cu boală coronariană multivasculară		
Revascularizarea completă în timpul PCI index poate fi luată în considerare la pacienții cu SCA non-ST cu boală multivasculară		
Revascularizarea ghidată de FFR a leziunilor SCA non-ST non-culprit poate fi realizată în timpul index PCI		
Modificări majore în recomandări		
2015	2020	
Diagnostic		
Un protocol de excludere rapidă la 0 h și 3 h este recomandat dacă sunt disponibile teste hs-cTn	Un protocol de excludere rapidă și de includere cu prelevarea de probe de sânge la 0 h și 3 h ar trebui să fie luat în considerare dacă un test hs-cTn cu algoritmul 0 h / 3 h validat este disponibil	
Angiografia coronariană MDCT ar trebui să fie considerată ca o alternativă la angiografia invazivă pentru a exclude SCA atunci când există o probabilitate scăzută până la intermediară de BCI și când troponina cardiacă și/sau ECG sunt neconcludente	Angio CT coronarian este recomandat ca alternativă la angiografia invazivă pentru a exclude SCA când probabilitatea de BCI este scăzută sau medie și când troponina cardiacă și / sau ECG sunt normale sau neconcludente	
Monitorizarea ritmului până la 24 de ore sau până la PCI (oricare ar fi primul) ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu NSTEMI cu risc scăzut pentru aritmii cardiace	Monitorizarea ritmului până la 24 de ore sau la PCI (oricare dintre acestea este primul) este recomandată la pacienții cu NSTEMI cu risc scăzut de aritmii cardiace	
Monitorizarea ritmului pentru >24 de ore ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu NSTEMI cu risc intermediar-crescut pentru aritmii cardiace	Monitorizarea ritmului pentru >24 de ore este recomandată la pacienții cu NSTEMI cu risc crescut de aritmii cardiace	
Stratificarea riscului		
Se recomandă utilizarea de scoruri stabilite ale riscului pentru estimarea prognosticului	Modelul de scor de risc GRACE ar trebui să fie luat în considerare pentru estimarea prognosticului	
Tratament farmacologic		
Bivalirudina (0,75 mg / kg i.v. bolus, urmată de 1,75 mg / kg / h până la 4 ore după procedură) este recomandată ca alternativă la HNF plus inhibitori de GP IIb / IIIa în timpul PCI	Bivalirudina poate fi considerată ca o alternativă la HNF	
Administrarea inhibitorului P2Y12 în plus la aspirină peste 1 an poate fi luată în considerare după o evaluare atentă a riscurilor ischemice și hemoragice ale pacientului	Adăugarea unui al doilea agent antitrombotic la aspirină în prevenția secundară pe termen lung ar trebui luată în considerare la pacienții cu risc crescut de evenimente ischemice și fără risc de sângerare majoră	
Clasa I	Clasa IIa	Clasa IIb

Secțiuni noi

- MINOCA
- SCAD (disecția coronariană spontană)
- Indici de calitate în tratamentul SCA non-ST

Concepte noi / revizuite

- Algoritmi de includere și de excludere
- Stratificarea riscului pentru o abordare invazivă precoce
- Definiția riscului crescut de sângerare
- Definiții ale riscului ischemic mare și foarte mare
- Lacune în dovezi și trialurile randomizate controlate corespunzătoare care ar trebui efectuate

SCA = sindroame coronariene acute; FiA = fibrilație atrială; BNP = peptid natriuretic de tip B; BCI = boala cardiacă ischemică; AngioCT = angiografie coronariană prin tomografie computerizată; CHA₂DS₂-VASc = Insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥75 ani (2 puncte), Diabet, accident vascular cerebral (2 puncte), boală vasculară, vârstă 65-74, categoria sex (feminin); CK = creatinază; CK-MB = izoenzima MB a creatinazei; DAPT = terapia antiplachetară duală; DAT = terapie antitrombotică duală; ECG = electrocardiogramă / electrocardiografie; ESC = Societatea Europeană de Cardiologie; FFR = rezervă flux fracționat; GP = glicoproteină; GRACE = Registrul global al evenimentelor coronariene acute; h-FABP = proteină de legare a acidului gras de tip cardiac; hs-cTn = troponină cardiacă de înaltă sensibilitate; MDCT = tomografie computerizată multi-detector; MINOCA = infarct miocardic cu artere coronare fără stenoze semnificative; NOAC = anticoagulant oral non-vitamină K; SCA non-ST = sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST; NSTEMI = infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST; NT-proBNP = porțiunea N-terminală a peptidului natriuretic de tip B; OAC = anticoagulant oral; PCI = intervenție coronariană percutană; QI = indicator de calitate; TRC = trial randomizat controlat; SCAD = disecție spontană a arterei coronare; TAT = tripla terapie antitrombotică; HNF = heparină nefracționată

3. DIAGNOSTIC

3.1 Prezentare clinică (vezi date suplimentare)

3.2 Examen fizic (vezi date suplimentare)

3.3 Metode diagnostice

3.3.1 Electrocardiograma

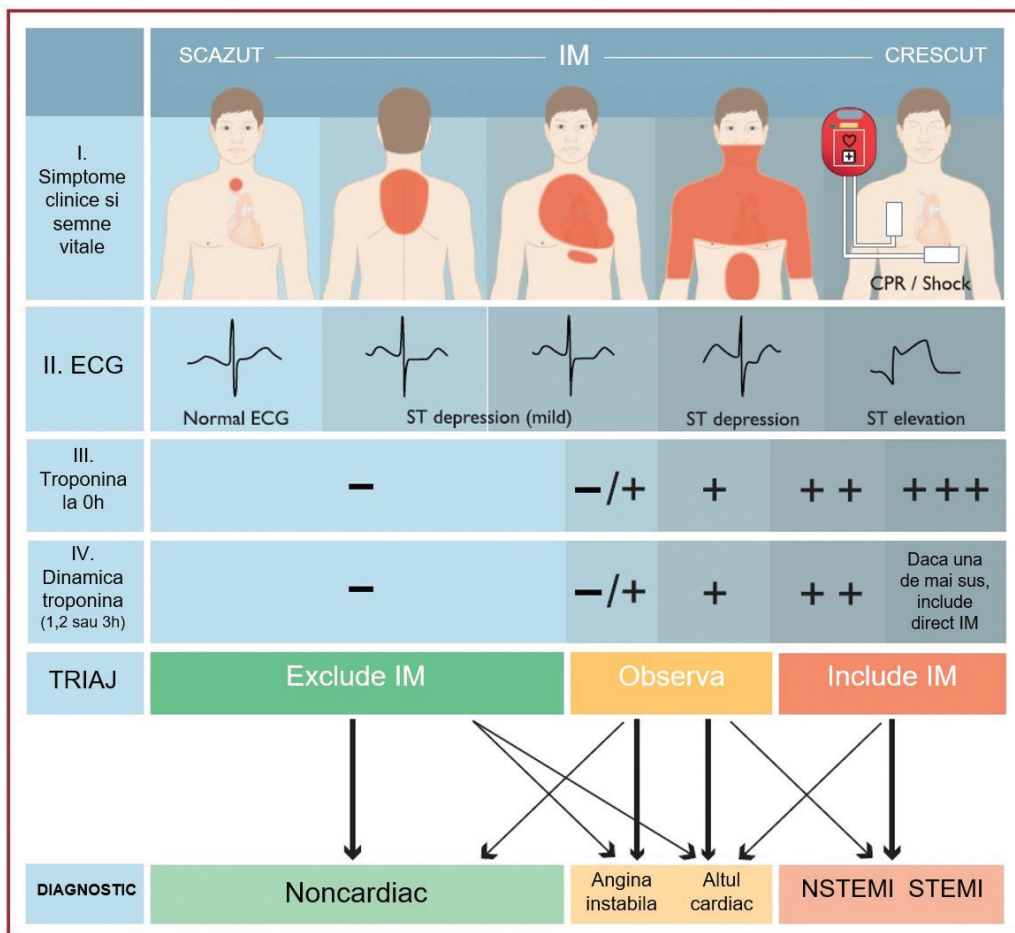
ECG-ul cu 12 derivații, în repaus, este primul instrument de diagnosticare în evaluarea pacienților cu suspiciune de SCA (Figura 1). Este recomandat să fie efectuată în termen de 10 minute de la sosirea pacientului în camera de gardă sau, în mod ideal, la primul contact cu serviciile medicale de urgență pre-spital, și să fie interpretată imediat de către un medic calificat.²¹ În timp ce ECG-ul în cadrul SCA non-ST poate fi normal la mai mult de 30% dintre pacienți, modificările caracteristice includ subdenivelarea segmentului ST, supradenivelarea tranzitorie a segmentului ST și modificări ale unde T.^{6,8,10,13,22}

Dacă derivațiile standard sunt neconcludente și pacientul are semne sau simptome sugestive de ischemie miocardică în curs, ar trebui înregistrate derivații suplimentare; ocluzia arterei circumflexe stânga poate fi evidențiată uneori în derivațiile V7-V9, iar IM de ventricul drept doar în V3R și V4R.³ La pacienții cu semne și simptome sugestive, supradenivelarea persistentă a segmentului ST indică STEMI impune reperfuție imediată.² Compararea cu trasee anterioare este utilă, în special la pacienții cu anomalii ECG preexistente. Sunt recomandate ECG-uri suplimenta-

re cu 12 derivații în caz de persistență sau recurență a simptomelor, respectiv incertitudine în diagnostic. La pacienții cu bloc de ramură stângă (BRS), criteriile ECG specifice (Criteriile Sgarbossa) pot ajuta la identificarea candidaților pentru angiografie coronariană imediată.^{23,24} Pacienții cu suspiciune clinică ridicată de ischemie miocardică în curs și BRS ar trebui gestionați într-un mod similar cu pacienții cu STEMI, indiferent dacă BRS-ul este cunoscut anterior.² Pe de altă parte, pacienții stabili hemodinamic care prezintă durere în piept și BRS au doar un risc ușor mai mare de IM comparativ cu pacienții fără BRS. Prin urmare, în decizia privind angiografia coronariană imediată trebuie integrat și rezultatul dozării hs-cTn T / I la prezentare.²⁴

La pacienții cu bloc de ramură dreaptă (BRD), supradenivelarea ST este indicator pentru STEMI, în timp ce subdenivelarea segmentului ST în derivațiile I, aVL și V5-6 este sugestivă pentru SCA non-ST.²⁵ La pacienții cu ritm ventricular stimulat, adesea, ECG-ul nu este de ajutor pentru diagnosticarea SCA non-ST. Sunt în curs de dezvoltare algoritmi ECG noi care utilizează date ECG digitale.^{26,28} În general, este recomandată interpretarea ECG folosind tehnologii la distanță în faza pre-spital.

Este important de subliniat faptul că peste 50% dintre pacienții care se prezintă cu durere toracică acută și BRS la unitatea de primiri urgențe vor avea alt diagnostic decât IM.²⁴ În mod similar, mai mult de 50%



©ESC 2020

Figura 1 Algoritm de diagnosticare și triaj în sindromul coronarian acut. Evaluarea inițială se bazează pe integrarea probabilității (reduse sau ridicate) cu caracteristici din statusul clinic (de exemplu, simptome, semne vitale), ECG cu 12 derivații și troponina cardiacă determinată la prezentarea în departamentul de urgență și, ulterior, în dinamică. „Altul cardiac” include printre altele miocardita, sindromul Takotsubo sau insuficiența cardiacă congestivă. „Non cardiac” se referă la boli toracice precum pneumonia sau pneumotoraxul. Troponina cardiacă și modificarea acesteia prin determinări seriate ar trebui interpretate ca marker cantitativ: cu cât este mai mare nivelul de 0 h sau diferența absolută în timpul determinărilor seriate, cu atât este mai mare probabilitatea de IM. La pacienții care prezintă stop cardiac sau instabilitate hemodinamică presupusă de origine cardiovasculară, ecocardiografia trebuie efectuată / interpretată imediat după ECG-ul cu 12 derivații de către medici instruiți. Dacă evaluarea inițială sugerează disecția aortică sau embolia pulmonară, se recomandă dozarea D-dimerilor și angiografia CCTA conform algoritmilor dedicați.^{1,29-33} CPR = resuscitare cardiopulmonară; ECG = electrocardiogramă / electrocardiografie; IM = infarct miocardic; NSTEMI = infarct miocardic fără supradenivelare ST; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare ST. Ascultați ghidul audio online al acestei figuri.

dintre pacienții care se prezintă cu durere toracică acută și BRD la unitatea de primiri urgențe vor avea alt diagnostic decât IM și ar trebui, prin urmare, așteptat și rezultatul dozării hs-cTn T / I la prezentare.²⁵

3.3.2 Biomarkeri: troponina cardiacă înalt sensibilă

Biomarkerii completează evaluarea clinică și ECG-ul cu 12 derivații în diagnosticul, stratificarea riscului și tratamentul pacienților cu suspiciune de SCA non-ST. Măsurarea unui biomarker al injuriei cardiomiocitelor, de preferință hs-cTn, este obligatorie la toți pacienții cu suspiciune de SCA non-ST.^{1,3,10-13} Troponinele cardiace sunt markeri mai sensibili și specifici ai injuriei cardiomiocitelor decât creatinkinaza (CK), izoenzima acesteia de bandă miocardică (CK-MB) și mioglobina.^{1,3,4,10-13,29,30} Dacă prezentarea clinică este

compatibilă cu ischemia miocardică, o creștere în dinamică a troponinei cardiace peste percentila 99 a indivizilor sănătoși indică infarctul miocardic. La pacienții cu IM, nivelurile de troponină cardiacă cresc rapid (de exemplu, în decurs de 1 oră de la debutul simptomatologiei dacă se folosesc teste de înaltă sensibilitate) după apariția simptomelor și rămân crescute pentru o perioadă de timp variabilă (de obicei mai multe zile).^{1,3,4,10,13,29,30} Progresele tehnologice au dus la o evoluție a testelor de troponină cardiacă și au îmbunătățit capacitatea de detectare și cuantificare a leziunilor cardiomiocitelor.^{1,3,4,6-8,10-13,29,30,34-36} Date din mari studii multicentrice au arătat în mod constant că testele hs-cTn cresc precizia diagnosticului pentru IM în momentul prezentării, comparativ cu testele convenționale (Figura 2), în special la pacienții care

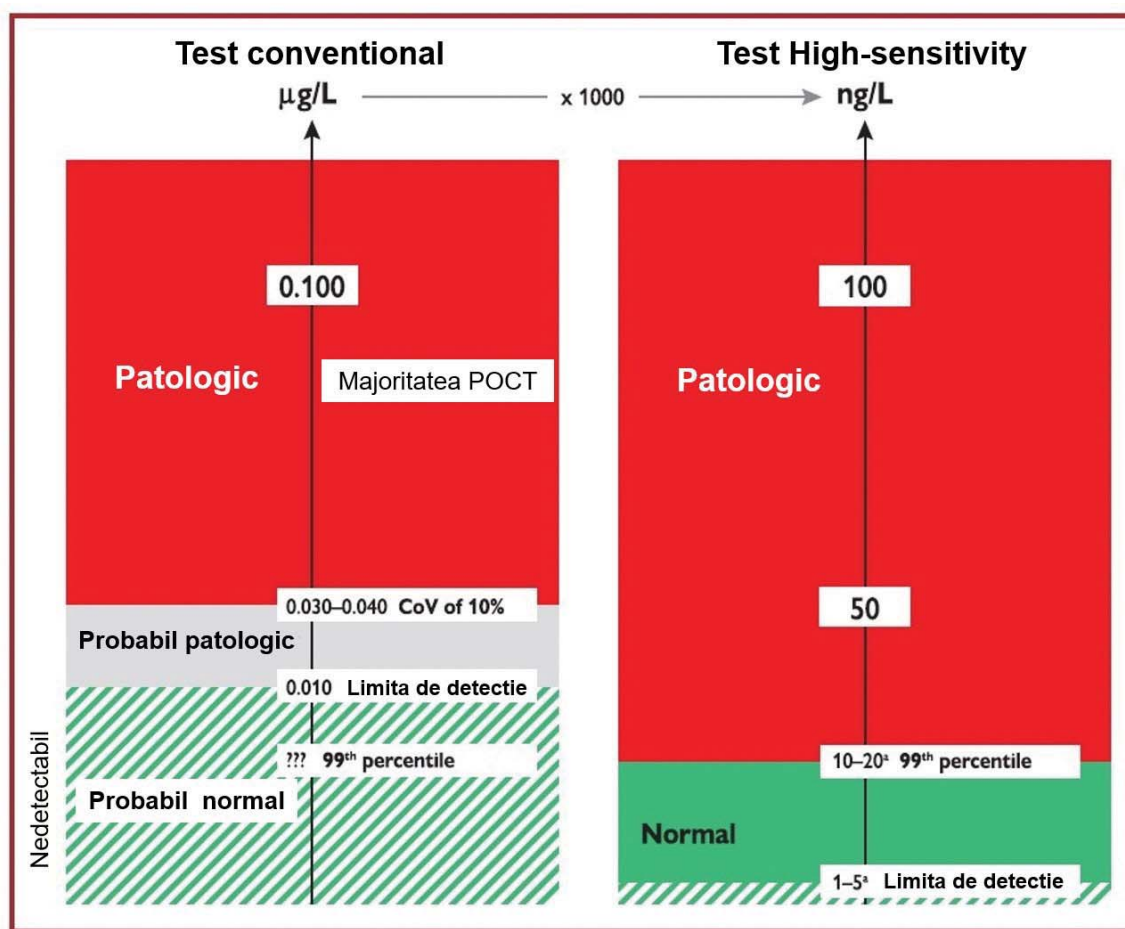


Figura 2 Valoarea troponinei cardiace de înaltă sensibilitate. Testele hs-cTn (dreapta) sunt raportate în ng / L și oferă informații identice cu testele convenționale (stânga, raportat în µg / L) dacă concentrația este substanțial crescută, de ex. peste 100 ng / L. În schimb, numai hs-cTn permite o diferențiere precisă între „Normal” și ușor crescut. Prin urmare, hs-cTn detectează o proporție considerabilă de pacienți cu concentrații de troponină cardiacă nedetectabile anterior cu testul convențional care au concentrații de hs-cTn peste percentila 99, posibil legate de IMA. ??? = necunoscut din cauza incapacității testului de a măsura în intervalul normal;^{6-8,10-13,29-31} IMA = infarct miocardic acut; CoV = coeficient de variație; hs-cTn = troponină cardiacă de înaltă sensibilitate; POCT = test la punctul de îngrijire. a Limita de detecție variază între diferitele teste hs-cTn între 1 ng / L și 5 ng / L. În mod similar, percentila 99 variază între diferitele teste hs-cTn, în principal fiind între 10 ng / L și 20 ng / L. Ascultați online ghidul audio al acestei figuri.

se prezintă devreme după apariția durerii toracice și permit o mai rapidă „inclusiune” și „excluziune” a IM (vezi secțiunea 3.3.3 și Tabelul 3).^{1,3,4,6-8,10-13,29,30,35,36} În general, testele hs-cTn T și hs-cTn I par să ofere o precizie comparabilă în diagnosticul precoce al IM.³⁷⁻⁴⁰

3.3.2.1 Laborator central vs aparate individuale

Marea majoritate a testelor de troponină cardiacă care se lucrează în aparatele automate din laboratorul central sunt sensibile (adică permit detectarea troponinei cardiace la ~20-50% dintre indivizii sănătoși) sau teste de înaltă sensibilitate (detectare la ~50-95% dintre persoanele sănătoase). Testele de înaltă sensibilitate sunt recomandate în comparație cu cele mai puțin sensibile, ele oferind o precizie diagnostică mai mare la același cost scăzut.^{1,3,4,6-8,10-13,29,30,33,35,36}

Majoritatea testelor rapide (POCT) utilizate în prezent nu pot fi considerate analize sensibile sau înalt sensibile⁴¹. De aceea, avantajul evident al POCT-urilor, și anume timpul scurt de efectuare, este contrabalansat de sensibilitatea mai mică, precizia de diagnostic mai mică și valoare predictivă negativă mai mică (VPN). Per total, testele automatizate din laboratoarele centrale au fost evaluate mai amănunțit decât POCT și par să fie de preferat în acest moment.^{1,3,4,6-8,10-13,29,30,33,35,36}

Pe măsură ce aceste tehnici continuă să se îmbunătățească, iar caracteristicile de performanță sunt dependente atât de spital, cât și de test, este important de reevaluat această preferință atunci când POCT-urile cu sensibilitate ridicată vor fi disponibile.⁴² Primele POCT-uri cu hs-cTn I au demonstrat recent că oferă caracteristici de performanță comparabile cu cele ale testelor hs-cTn I / T dintr-un laborator central.^{43,44}

Multiple patologii cardiace, altele decât IM, asociază injurie cardiomiocitară și, prin urmare, determină creșteri ale troponinei cardiace (Tabelul 4). Tahiaritmiile, insuficiența cardiacă, urgențele hipertensive, bolile grave, miocardita, sindromul Takotsubo și boala cardiacă valvulară sunt cele mai frecvente. Cel mai adesea, la pacienții vârstnici cu disfuncție renală, creșterea troponinei cardiace nu ar trebui să fie atribuită per primam clearance-ului scăzut și considerată inofensivă, deoarece, patologii precum sindromul coronarian cronic (SCC) sau boala hipertensivă par a fi cel mai important factor care contribuie la creșterea troponinei în acest context.^{35,45} Alte afecțiuni amenințătoare de viață care se prezintă cu durere toracică, cum ar fi disecția aortică și embolia pulmonară, pot duce la creșterea concentrației troponinei cardiace și ar trebui luate în considerare ca diagnostice diferențiale (Tabelul 4).

3.3.2.2 Alți biomarkeri

Printre multitudinea de biomarkeri suplimentari evaluați pentru diagnosticul SCA non-ST, numai CK-MB, proteina C de legare a miozinei⁴⁶ și copeptina⁴⁷⁻⁵⁸ par a avea relevanță clinică, în situații specifice, atunci când sunt utilizați în asocieră cu troponina cardiacă T / I. Comparativ cu troponina cardiacă, CK-MB prezintă un declin mai rapid după IM și poate aduce informații suplimentare despre momentul producerii leziunii miocardice și detectarea reinfarctizării precoce.¹ Cu toate acestea, este important de subliniat lipsa informațiilor precise legate de testul diagnosticul potrivit în reinfarctizarea precoce. Se recomandă anamneza detaliată, inclusiv caracteristicile durerii toracice (aceleași caracteristici ca evenimentul anterior), ECG cu

Tabel 3 Implicații clinice ale testelor de troponină cardiacă cu sensibilitate ridicată

Comparativ cu testele standard de troponină cardiacă, testele hs-cTn:
<ul style="list-style-type: none"> ● Au VPN mai mare pentru IMA. ● Reduc intervalul de așteptare al troponinei, ducând la diagnosticarea mai rapidă a IMA. ● Creștere absolută de 4% și relativă de 20% în detectarea IM de tip 1 și o scădere corespunzătoare a diagnosticului de angină pectorală instabilă. ● Sunt asociate cu o creștere de 2 ori a diagnosticului de IM tip 2.
Nivelul de hs-cTn trebuie interpretat ca marker cantitativ al afectării cardiomiocitelor (ex. cu cât este mai mare nivelul, cu atât este mai mare probabilitatea de IM):
<ul style="list-style-type: none"> ● Creșterea de peste 5 ori limita superioară de referință are VPP ridicată (> 90%) pentru IMA de tip 1. ● Creșterea de până la 3 ori limita superioară de referință au VPP limitată (50-60%) pentru IMA și poate fi asociată cu un spectru larg de patologii. ● Este frecventă detectarea unui nivel circulant de troponină cardiacă la persoanele sănătoase.
Creșterea și / sau scăderea nivelului de troponină cardiacă diferențiază afectarea acută a cardiomiocitelor (ca în IM) de cea cronică (cu cât este mai mare diferența, cu atât este mai mare probabilitatea de IMA).

IMA = infarct miocardic acut; hs-cTn = troponină cardiacă de înaltă sensibilitate; IM = infarct miocardic; VPN = valoare predictivă negativă; VPP = valoare predictivă pozitivă.

Tabelul 4 Condiții, altele decât infarctul miocardic acut de tip 1, asociate cu injurie cardiomiocitară (= creșterea troponinei cardiace)

Tahiaritmii
Insuficiența cardiacă
Urgențe hipertensive
Boală critică (ex. șoc / sepsis / arsuri)
Miocardita ^a
Sindromul Takotsubo
Boală cardiacă valvulară (ex. stenoză aortică)
Disecția de aortă
Embolie pulmonară, hipertensiune pulmonară
Disfuncție renală și boală cardiacă asociată
Patologie neurologică acută (ex accident vascular cerebral sau hemoragie subarahnoidiană)
Contuzie cardiacă sau proceduri cardiace (CABG, PCI, ablație, stimulare, cardioversie sau biopsie endomiocardică)
Hipo- și hipertiroidism
Boli infiltrative (ex. amiloidoză, hemocromatoză, sarcoidoză, sclerodermie)
Toxicitate miocardică medicamentoasă sau intoxicație (ex. doxorubicină, 5-fluorouracil, herceptin, veninuri de șarpe)
Efort fizic extrem
Rabdomioliza

© ESC 2020

Bold = cele mai frecvente patologii.

CABG = bypass aorto-coronarian; PCI = intervenție coronariană percutană

^a Include extensia miocardică a endocarditei sau pericarditei.

12 derivații pentru detectarea noilor modificări de segment ST sau inversarea undei T, precum și măsurarea în dinamică a troponinei cardiace T / I și CK / CK-MB. Proteina C de legare a miozinei este mai abundentă decât troponina cardiacă și, prin urmare, poate aduce un plus ca alternativă la /sau în combinație cu troponina cardiacă.⁴⁶ Determinarea copeptinei, partea C-terminală a prohormonului vasopresinei, poate cuantifica nivelul de stres endogen în multiple afecțiuni medicale, inclusiv IM. Având în vedere că nivelul de stres endogen pare a fi ridicat la debutul IM la majoritatea pacienților, valoarea adăugată de copeptină la testele convenționale (mai puțin sensibile) de troponină cardiacă este substanțială.^{49,50,53} Prin urmare, utilizarea de rutină a copeptinei ca biomarker suplimentar pentru excluderea precoce a IM este recomandată în situația în care testele hs-cTn nu sunt disponibile. Cu toate acestea, copeptina nu are valoare adăugată relevantă în centrele care folosesc un protocol rapid, validat, bazat pe hs-cTn, în diagnosticul precoce al IM.^{47,48,51,52,54-58} Alte variabile disponibile pe scară largă, cum ar fi rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR), glicemia, și peptidul natriuretic de tip B (BNP) oferă un plus de informații pentru prognostic și, prin urma-

re, pot contribui la stratificarea riscului.⁵⁹ Determinarea D-dimerilor este recomandată în ambulatoriu / urgență la pacienți cu probabilitate clinică scăzută sau intermediară sau cei la care embolia pulmonară este puțin probabilă, pentru a reduce nevoia de explorare imagistică și iradiere. D-dimerii sunt elemente cheie de diagnostic ori de câte ori se suspectează embolia pulmonară.^{32,60}

3.3.3 Algoritmi de excludere sau includere rapidă

Datorită sensibilității și preciziei diagnostice mari în detectarea IM la prezentare a testelor hs-cTn, intervalul de timp până la a doua troponină cardiacă poate fi scurtat. Acest lucru pare să reducă substanțial timpul de diagnostic, cu o ședere mai scurtă în unitatea de urgență și costuri mai mici.^{11,56,61-66} Se recomandă utilizarea algoritmului 0 h / 1 h (cea mai bună opțiune, cu prelevarea sângelui la 0 h și 1 h) sau algoritmul 0 h / 2 h (opțiunea a doua, cu prelevarea sângelui la 0 h și 2 h) (Figura 3). Acestea au fost bine validate în studii multicentrice mari cu adjudecarea diagnosticului final la nivel central pentru toate testele hs-cTn disponibile în prezent.^{33,35,36,39,67-69} Au fost selectate praguri optime de excludere pentru a permite o sensibilitate și VPN minime de 99%. Pragurile optime de includere au fost selectate pentru a permite un valoare predictivă pozitivă (VPP) minimă de 70%. Algoritmul a fost dezvoltat în cohorte cu derivații mari și apoi validat în mari cohorte de validare independente. Ca alternativă, ar trebui luat în considerare precedentul algoritm 0 h / 3 h al Societății Europene de Cardiologie (ESC).^{1,70} Cu toate acestea, recent, trei mari studii de diagnostic au sugerat că algoritmul ESC 0 h / 3 h pare să echilibreze mai puțin bine eficacitatea și siguranța, în comparație cu protocoalele mai rapide, care folosesc excluderea la concentrații mai mici, inclusiv algoritmul ESC 0 h / 1 h.⁷¹⁻⁷³ În plus, siguranța foarte mare și eficacitatea ridicată a algoritmului ESC 0 h / 1 h au fost confirmate recent în trei studii cu implementări în viața reală, inclusiv un trial randomizat controlat (TRC).^{66,73,74}

Algoritmii 0 h / 1 h și 0 h / 2 h se bazează pe două concepte: primul, hs-cTn este o variabilă continuă și probabilitatea IM crește odată cu creșterea valorilor hs-cTn,^{35,36,39,68,69,75,76} și cel de-al doilea, modificările timpurii absolute ale nivelului în decurs de 1 oră sau 2 ore pot fi utilizate ca substitut pentru modificările absolute peste 3 h sau 6 h și oferă valoare de diagnostic crescută pentru evaluarea troponinei cardiace la prezentare.^{33,35,36,39,68,69,75,76} Concentrațiile limită în

cadrul algoritmilor 0 h / 1 h și 0 h / 2 h sunt specifice testului (Tabelul 5).^{33,35,36,39,68,69,75,76} VPN pentru IM la pacienții cărora li s-a atribuit „excluderea” a depășit 99% în mai multe cohorte de validare mari.^{35,36,39,68,69,77} Utilizat împreună cu simptomatologia clinică și ECG, algoritmul 0 h / 1 h și 0 h / 2 h va permite identificarea candidaților pentru externare rapidă și management ambulatoriu. Chiar și după excluderea IM, poate fi indicată imagistica electivă neinvazivă sau invazivă conform evaluării clinice. Angiografia coronariană invazivă (ICA) va fi în continuare cea mai bună opțiune la pacienții cu probabilitate clinică foarte mare de angină instabilă, chiar și după ce NSTEMI a fost exclus. În

contrast, testul de stres cu imagistică sau angiografia coronariană prin tomografie computerizată (ACCT) va fi cea mai bună opțiune la pacienții cu probabilitate clinică scăzută-moderată de angina instabilă. Nu sunt necesare teste la pacienții cu un diagnostic alternativ clar.

VPP pentru IM la pacienții care îndeplinesc criteriile de „incluere” este de aproximativ 70-75%.^{35,36,39,69} Cei mai mulți dintre pacienții „incluși” cu alt diagnostic decât IM au avut patologii care au necesitat totuși ICA sau cardio-RM (rezonanță magnetică) pentru diagnostic precis, inclusiv sindromul Takotsubo și miocardita.^{35,36,39,68,69,75,76} Prin urmare, marea majoritate a

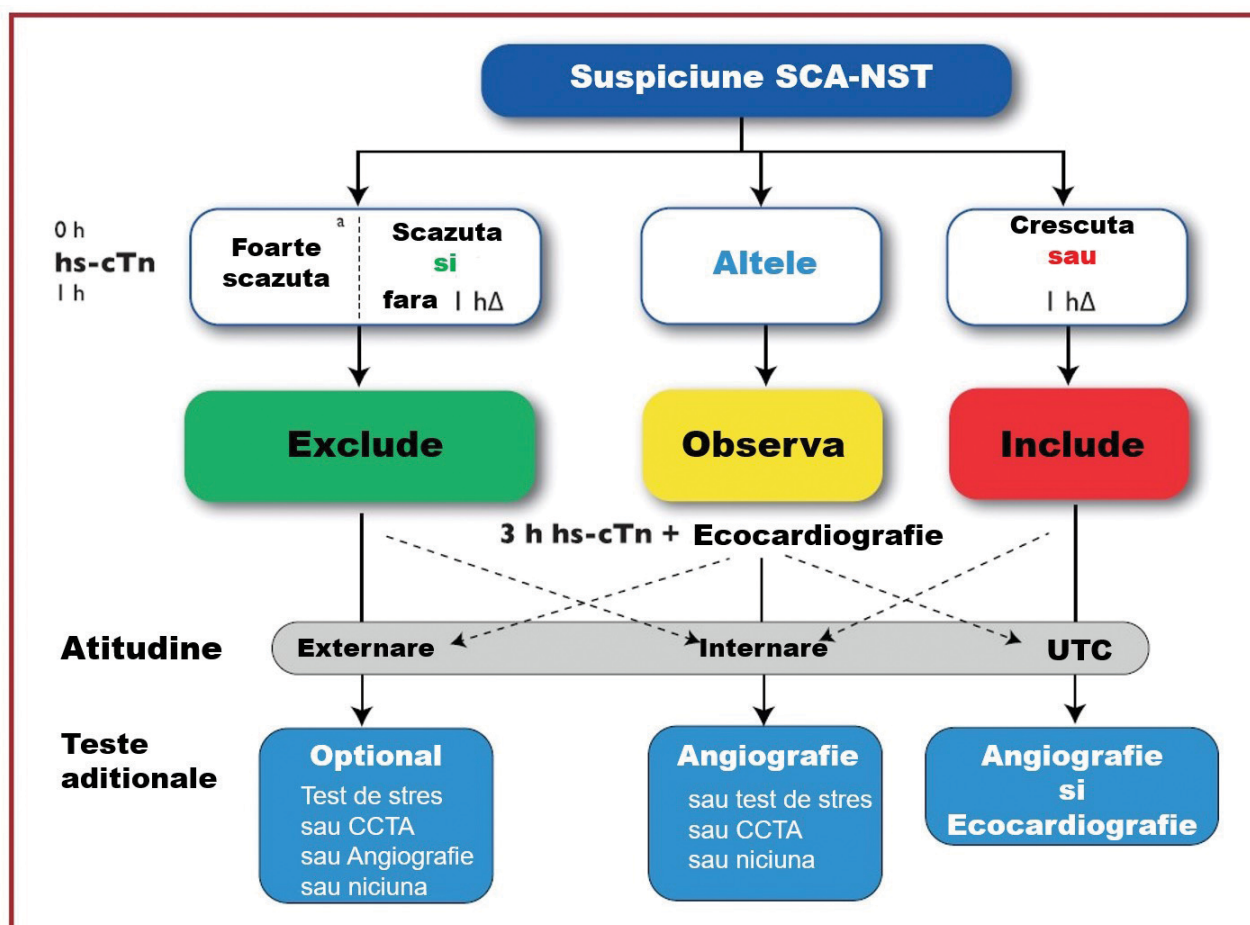


Figura 3 Algoritm de excludere și includere la 0 h / 1 h folosind teste de troponină cardiacă de înaltă sensibilitate la pacienți stabili hemodinamic care se prezintă cu suspiciune de sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST. 0 h și 1 h se referă la timpul de la primul test de sânge. NSTEMI poate fi exclus la prezentare dacă concentrația hs-cTn este foarte scăzută. NSTEMI poate fi, de asemenea, exclus prin combinația dintre un nivel de bază scăzut și lipsa unei creșteri relevante în decurs de 1 oră (fără 1hΔ). Pacienții au o probabilitate ridicată de NSTEMI dacă hs-cTn la prezentare este cel puțin moderat crescută sau hs-cTn are o creștere clară în prima oră (1hΔ).^{1,6-8,10-13,29-31,33} Valorile de referință sunt specifice testului (vezi Tabelul 3) și derivate pentru a îndeplini criteriile predefinite pentru sensibilitate și specificitate în NSTEMI. UTC = unitate de terapie coronariană; CCTA = angiografie coronariană tomografică computerizată; DDT = debutul durerii toracice; hs-cTn = troponină cardiacă de înaltă sensibilitate; SCA-NST = sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST; NSTEMI = Infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST. aSe aplică numai dacă DDT >3 h. Ascultați ghidul audio online al acestei figuri.

Tabelul 5 Limita specifică a testelor în ng/l și algoritmi 0 h/1 h, 0 h/2 h

Algoritm 0 h / 1 h	Foarte scăzută	Scăzută	Fără 1h Δ	Crescută	1h Δ
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
Algoritm 0 h / 2 h	Foarte scăzută	Scăzută	Fără 2h Δ	Crescută	2h Δ
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

© ESC 2020

Aceste limite se aplică indiferent de vârstă și funcția renală. Au fost evaluate limite optimizate pentru pacienții cu vârsta peste 75 de ani și pacienții cu disfuncție renală, dar nu au demonstrat în mod consecvent un echilibru mai bun între siguranță și eficacitate în comparație cu aceste limite universale.^{35,36,69} Algoritmi pentru teste suplimentare sunt în dezvoltare. hs-cTn = troponină cardiacă de înaltă sensibilitate; TBD = de determinat.^{35-37,39,40,68,69,75-84}

pacienților triați către grupul de „incluere” sunt candidași pentru ICA precoce și internare într-o unitate de îngrijire coronariană (UIC).

Acești algoritmi ar trebui să fie întotdeauna integrați cu evaluarea clinică detaliată și ECG-ul cu 12 derivații, iar prelevarea de probe repetate de sânge este obligatorie în caz de durere toracică în curs sau recurentă.

Același concept se aplică și algoritmului 0 h / 2 h. Valorile limită sunt specifice analizei și sunt prezentate în Tabelul 5. Valorile limită pentru alte teste hs-cTn sunt în curs de dezvoltare.

3.3.4 Supraveghere

Pacienții care nu se califică pentru “excludere” sau “incluere” sunt alocați supravegherii. Ei reprezintă un grup heterogen ce necesită, de obicei, ca și pași următori, o a treia determinare a troponinei cardiace la 3 ore și ecocardiografie.⁸⁵ ICA ar trebui luată în considerare la pacienții la care există o suspiciune clinică înaltă de NSTEMI (ex. creștere semnificativă a troponinei cardiace la 3 ore față de prezentare), în timp ce la pacienții cu probabilitate scăzută-intermediară pentru această patologie potrivit raționamentului clinic, imagistica non-invazivă folosind angioCT coronarian sau testare de stres [(ecocardiografie de stres, tomografie cu emisie de pozitroni (SPECT), tomografie cu emisie de fotoni individuali sau RM cardiac pentru de-

tecția caracteristicilor SCA (edem, captare tardivă de gadolinium, defect de perfuzie etc.)] ar trebui luate în considerare după transferul din departamentul de urgență către secție. Nu sunt indicate teste de diagnostic suplimentare când condiții alternative, precum fibrilația atrială (FiA) cu răspuns ventricular rapid sau urgența hipertensivă, au fost identificate.

3.3.4.1 Limitările folosirii algoritmilor rapizi

Când se folosește oricare dintre algoritmi, se aplică trei limitări principale

- i. Algoritmii trebuie folosiți doar coroborat cu toate datele clinice disponibile, incluzând analiza amănunțită a caracteristicilor durerii toracice și a ECG.
- ii. Algoritmii ESC 0 h/1 h și 0 h/2 h se aplică tuturor pacienților indiferent de debutul durerii toracice. Siguranța (cuantificată prin valoarea predictivă negativă) și sensibilitatea sunt foarte înalte (>99%), inclusiv în subgrupul de pacienți ce se prezintă la spital foarte devreme (ex. < 2 ore)⁶⁹. Totuși, din cauza dependenței de timp a obținerii rezultatului troponinei și al numărului limitat de pacienți ce se prezintă la < 1 h de la debutul durerii în studiile anterioare, determinarea unei troponine cardiace adiționale la 3 ore la pacienții ce se prezintă la < 1 h și triajul către excludere ar trebui luat în considerare.

iii. Dat fiind faptul că au fost descrise creșteri tardive ale troponinei cardiace în ~1% din pacienți, testarea seriată a troponinei cardiace ar trebui urmărită dacă suspiciunea clinică rămâne înaltă sau oricând pacientul dezvoltă durere toracică recurentă.^{35,36,39,68,69,75,76,86}

3.3.4.2 Modificatori ai concentrației troponinei cardiace

La pacienții ce se prezintă cu suspiciune de NSTEMI, indiferent de prezența sau absența IM, patru variabile

clinice afectează concentrația hs-cTn:

- i. Vârsta (în mare măsură ca un surrogat pentru boala cardiacă pre-existentă).
- ii. Disfuncția renală (în mare măsură ca un surrogat pentru boala cardiacă pre-existentă).
- iii. Durata de la debutul durerii toracice.
- iv. Sexul.

Efectul vârstei (diferențe în concentrație între indivizi sănătoși foarte tineri și foarte vârstnici de până la 300%), disfuncției renale (diferențe în concentrație

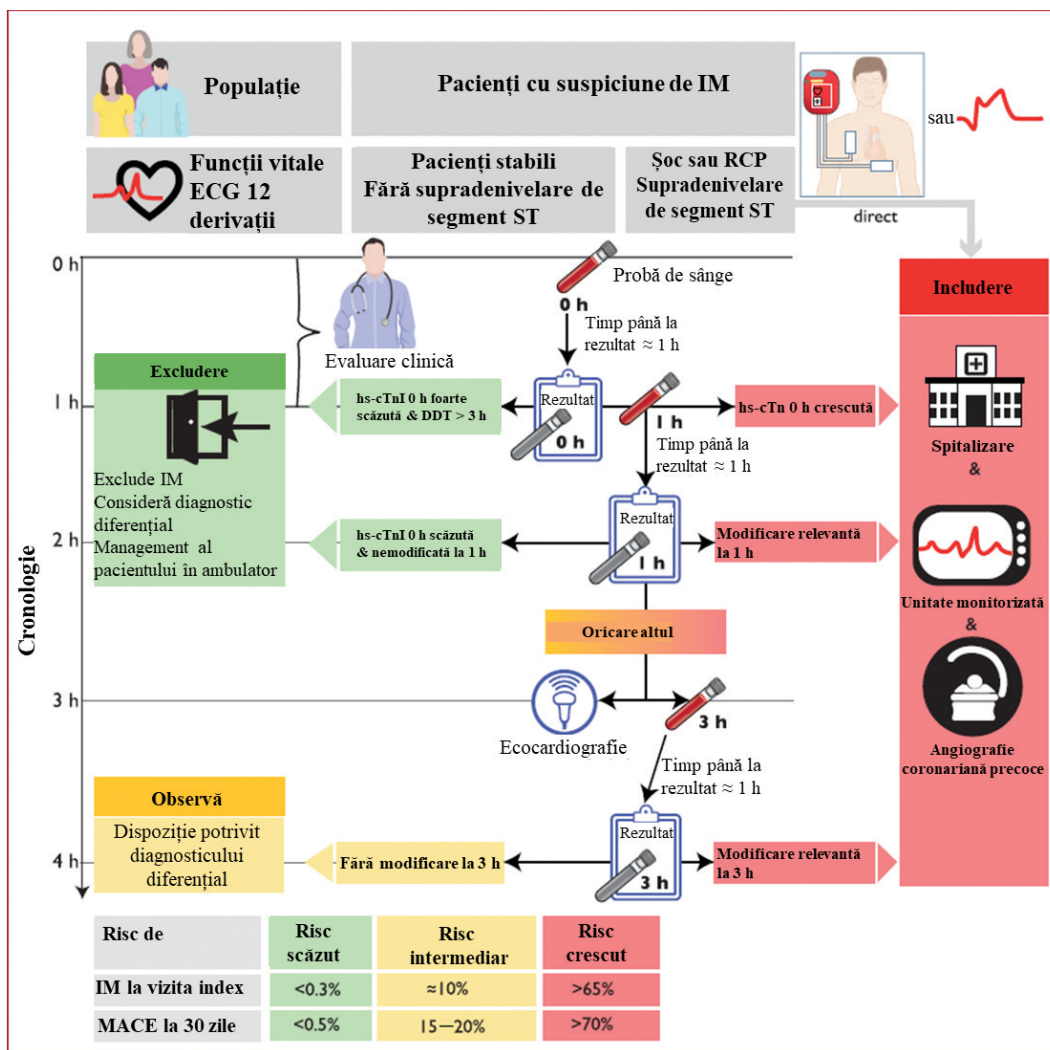


Figura 4 Momentul recoltării probelor de sânge și deciziile clinice când se utilizează algoritmul 0 h/1 h al Societății Europene de Cardiologie. 0 h și 1 h se referă la momentele de timp când se recoltează sângele. Timpul până la rezultat este perioada de timp de la recoltarea sângelui până la aflarea rezultatului de către clinician. Este de obicei 1 h folosind o platformă automată în laboratorul central. Include transportul probei de sânge la laborator, scanarea probei, centrifugarea, punerea plasmii pe platforma automată, analiza propriu-zisă și raportarea rezultatului testului în programul informatic al spitalului/registrul electronic al pacientului. Timpul până la rezultat este identic indiferent dacă se folosește proba hs-cTn sau proba convențională, atâta timp cât ambele sunt prelucrate pe o platformă automată. Adăugarea timpului local până la rezultat la timpul prelevării sângelui determină cel mai precoce moment pentru decizia clinică bazată pe concentrațiile hs-cTn. De exemplu, pentru momentul de timp 0 h, timpul până la decizie este de 1 h dacă timpul local până la rezultat este de 1 h. Pentru proba recoltată la 1 h, rezultatele sunt raportate la 2 h (1 h + 1 h) dacă timpul local până la rezultat este de 1 h. Modificările relevante la 1 h sunt dependente de probă și sunt enumerate în Tabelul 3. DDT = debut durere toracică; RCP = resuscitare cardio-pulmonară; ECG = electrocardiogramă/electrocardiografie; hs-cTn = troponină cardiacă înalt sensibilă; MACE = evenimente adverse majore cardiovasculare; IM = infarct miocardic. Ascultă ghidul audio al acestei figuri online.

între pacienți de altfel sănătoși dar cu eGFR foarte înaltă vs. foarte scăzută de până la 300%) și al debutului durerii toracice (>300%) este substanțial, și modest pentru sex ($\approx 40\%$).^{11,35,36,39,69,78,88-93} Până când instrumente ale tehnologiei informației ce permit încorporarea efectului celor patru variabile vor fi disponibile, utilizarea unor valori-limită uniforme ale concentrațiilor ar trebui să rămână standardul de îngrijire în diagnosticul precoce al IM.^{35,36,39,68,69,75,76}

3.3.4.3 Ghid practic privind modalitatea de implementare a algoritmului 0 h/1 h al Societății Europene de Cardiologie

Cu scopul de a maximiza siguranța și aplicabilitatea acestui proces, echipa de asistență medicală ar trebui, în general, să obțină probe de sânge pentru hs-cTn la 0 h și la 1 h indiferent de alte detalii clinice sau alte rezultate în așteptare. Aceasta determină măsurători nenecesare ale troponinei cardiace la probabil 10-15% din pacienții cu concentrații foarte scăzute la 0 h și debut al durerii toracice de > 3 h, dar facilitează substanțial procesul și, în acest fel, crește suplimentar siguranța pacientului. Documentarea momentului recoltării probei de sânge de la 0 h permite determinarea exactă a ferestrei de timp (± 10 min) pentru recoltarea probei de sânge de la 1 h. Dacă recoltarea de sânge de la 1 h (± 10 min) nu este fezabilă, atunci trebuie recoltat sânge la 2 h și să fie aplicat algoritmul ESC 0 h/2 h.

3.3.4.4 Evitarea erorilor: timpul până la decizie = timpul alocat recoltării + timpul până la rezultat

Utilizarea algoritmului ESC 0 h/1 h este independentă de timpul local până la obținerea rezultatului. 0 h și 1 h se referă la momentul în care probele de sânge sunt recoltate (Figura 4). Beneficiul economic și clinic al algoritmului ESC 0 h/1 h vs. 0 h/3 h sau alți algoritmi cu a doua probă de sânge recoltată mai târziu de 1 h este așadar independent de timpul local până la rezultat.⁶¹

3.3.5 Imagistica non-invazivă

3.3.5.1 Evaluarea funcțională

Ecocardiografia transtoracică trebuie să fie disponibilă de rutină în camerele de gardă și în unitățile dedicate durerii toracice și să fie efectuate/interpretate de medici antrenați, pentru toți pacienții în timpul spitalizării pentru SCA non-ST. Această evaluare imagistică este utilă pentru a identifica modificări sugestive pentru ischemie sau necroză miocardică (de exemplu, hipokinezie sau akinezie segmentară). În absența tulburărilor semnificative de cinetică, al-

terarea perfuziei miocardice detectate prin ecocardiografie de contrast sau scăderea funcției regionale folosind tehnicile de tip strain și imagistică strain rate pot îmbunătăți valoarea diagnostică și prognostică a ecocardiografiei convenționale.⁹⁴⁻⁹⁶ În plus, ecocardiografia poate ajuta la detecția altor patologii asociate cu durerea toracică, precum disecția acută de aortă, revărsatul pericardic, stenoza aortică, cardiomiopatia hipertrofică, prolapsul de valvă mitrală sau dilatația de ventricul drept sugestive pentru embolia pulmonară acută. În mod similar, ecocardiografia este instrumentul diagnostic de elecție pentru pacienții cu instabilitate hemodinamică de cauză presupus cardiovasculară.^{96,97} Evaluarea funcției sistolice a ventriculului stâng (VS), cel mai târziu la momentul externării din spital, este importantă pentru estimarea prognosticului, și ecocardiografia (ca și alte metode imagistice) poate să ofere această informație.

La pacienții fără modificări ischemice pe ECG I2 derivații și hs-cTn normală, ce nu prezintă durere toracică pentru mai multe ore, imagistica de stres poate fi efectuată în timpul spitalizării sau la scurt timp după externare. Imagistica de stres este preferată în detrimentul testului ECG de efort datorită acurateții diagnostice mai mari.⁹⁸ Diverse studii au arătat că ecocardiografiile de efort sau de stres la dobutamină sau dipiridamol au valoare predictivă negativă înaltă pentru ischemie și sunt asociate cu o evoluție excelentă a pacientului.^{99,100}

În plus, ecocardiografia de stres a demonstrat o valoare prognostică superioară testului ECG de efort.¹⁰¹ Dacă fereastra ecografică nu este adecvată evaluării tulburărilor de cinetică regională, utilizarea contrastului pentru ecocardiografie este recomandată pentru a îmbunătăți acuratețea acestei evaluări și a facilita detecția ischemiei.^{98,101-103}

Rezonanța magnetică cardiacă poate evalua atât perfuzia cât și tulburările de cinetică segmentară, și pacienții ce se prezintă pentru durere toracică acută și au RM cardiac de stres normal au un prognostic pe termen scurt și mediu excelent.¹⁰⁴ În plus, RM-ul cardiac permite detecția țesutului cicatricial (folosind secvența de captare tardivă a gadoliniumului) și îl poate diferenția de infarctul recent (folosind secvența T2-concentrată pentru delimitarea edemului miocardic).⁹⁸ Totodată, RM-ul cardiac poate facilita diagnosticul diferențial dintre infarct, miocardită sau sindrom Takotsubo, pe lângă altele.⁹⁸ Într-un studiu randomizat recent cu pacienți cu diagnostic neclar de NSTEMI, evaluarea imagistică inițială prin RM cardiac a redus necesitatea de angiografie coronariană invazi-

vă și a oferit un diagnostic alternativ într-o proporție relevantă de pacienți.¹⁰⁵

În mod similar, SPECT s-a dovedit util în stratificarea riscului pacienților cu durere toracică acută sugestivă pentru SCA. Scintigrafia miocardică de repaus, prin detecția defectelor fixe de perfuzie sugesive pentru necroza miocardică, poate fi utilă pentru triajul inițial al pacienților cu durere toracică fără modificări ECG sau troponine cardiace crescute.⁹⁸ Imagistica de repaus combinată cu cea de stres și/sau doar imagistica de stres poate îmbunătăți suplimentar evaluarea ischemiei, în timp ce o examinare normală este asociată cu un prognostic excelent.^{106,107} Metodele de imagistică de repaus - de stres nu sunt de obicei disponibile pe scară largă într-un serviciu de 24 ore și unele (de exemplu SPECT) sunt asociate cu expunere semnificativă la radiații.

3.3.5.2 Evaluarea anatomică

AngioCT-ul coronarian permite vizualizarea arterelor coronare și o examinare normală exclude bolii coronariene aterosclerotice (BCA). AngioCT-ul coronarian are o valoare predictivă negativă mare pentru excluderea SCA (prin excluderea BCA) și un prognostic excelent la pacienții ce se prezintă la camera de gardă cu probabilitate pre-test scăzută-intermediară pentru SCA și angioCT coronarian cu rezultat normal.¹⁰⁸ Șapte studii clinice randomizate au testat angioCT-ul coronarian vs. îngrijirea obișnuită în triajul pacienților cu risc scăzut-intermediar prezentându-se la camera de gardă pentru durere toracică acută fără semne de ischemie pe ECG și troponine cardia-

ce normale.¹⁰⁹ Totuși, majoritatea studiilor au folosit doar teste convenționale, mai puțin sensibile.¹¹⁰⁻¹¹³ La urmărirea de la 1-6 luni, nu s-au înregistrat decese, și o meta-analiză a demonstrat evoluții comparabile între cele două abordări (de exemplu, fără diferențe în incidența IM, vizite la camera de gardă post-externare sau respitalizări) și a arătat că angioCT-ul coronarian s-a asociat cu o reducere a costurilor departamentelor de urgență și a duratei spitalizării.¹¹⁴ Totuși, niciunul dintre aceste studii nu a folosit teste hs-cTn, care de asemenea reduc spitalizarea. Într-un studiu randomizat, în care standardul de îngrijire a inclus hs-cTn, angioCT-ul coronarian nu a reușit să îmbunătățească circuitul pacientului.¹¹⁵ De asemenea, s-a observat că angioCT-ul coronarian s-a asociat cu o creștere a efectuării de angiografii invazive.¹¹⁴ În schimb, într-un studiu randomizat recent asupra diagnosticului incert de NSTEMI, evaluarea imagistică inițială prin angioCT coronarian a redus necesarul de ICA¹⁰⁵. Rezultate similare au fost observate într-o sub-analiză a studiului “*Very EaRly vs Deffered Invasive evaluation using Computerized Tomography*” (VERDICT), unde evaluarea inițială prin angioCT coronarian la pacienți cu SCA non-ST a avut o VPN de 90,9%.¹¹⁶ Totuși, un grup de pacienți relativ mare a trebuit să fie exclus din motive specifice și o VPN de 90,9% nu este chiar perfectă.¹¹⁶ Prin urmare, angioCT-ul coronarian poate fi folosit pentru a exclude BCA și este astfel mai puțin utilă la pacienții cu BCA cunoscută. Alți factori ce limitează angioCT-ul coronarian includ calcificările severe (scor de calciu ridicat) și frecvența cardiacă înaltă sau nere-

Tabel 6. Diagnostiche diferențiale ale sindroamelor coronariene acute în contextul durerii toracice acute

Cardiac	Pulmonar	Vascular	Gastro-intestinal	Ortopedic	Altele
Miopericardită	Embolie pulmonar	Disecție aortică	Esofagită, reflux sau spasm	Patologii musculoscheletale	Tulburări anxioase
Cardiomiopatii	Pneumotorax (în tensiune)	Anevrism de aortă simptomatic	Ulcer peptic, gastrită	Traumă toracică	Herpes zoster
Tahiaritmii	Bronșită, pneumonie	Accident vascular cerebral	Pancreatită	Injurie musculară/inflamație	Anemie
Insuficiență cardiacă acută	Pleurezie		Colecistită	Costocondrită	
Urgențe hipertensive				Patologii ale coloanei cervicale	
Stenoză valvulară aortică					
Sindrom Takotsubo					
Spasm coronarian					
Traumă cardiacă					

Caractere cu bold = diagnostice diferențiale comune și/sau importante

^a Cardiomiopatiile dilatative, hipertrofice și restrictive pot provoca angină sau disconfort toracic.

gută; în plus, un serviciu ce acoperă 24 ore nu este larg disponibil. În final, utilizarea angioCT-ului coronarian în context acut la pacienți cu stenturi sau cu antecedente de BCA nu a fost validată. Important, imagistica prin computer tomograf (CT) poate exclude eficient alte cauze de durere toracică acută, care, dacă nu sunt tratate, sunt asociate cu mortalitate

înalță, spre exemplu anume embolia pulmonară sau disecția de aortă.

3.4 Diagnostic diferențial

În rândul pacienților neselectați ce se prezintă la departamentul de urgență cu durere toracică acută, prevalența bolii se preconizează a fi după cum urmează:

Recomandări pentru diagnosticul, stratificarea riscului, imagistica și monitorizarea ritmului la pacienții cu suspiciune de sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Diagnostic și stratificarea riscului		
Se recomandă stabilirea diagnosticului și stratificarea inițială a riscului pe termen scurt pe baza unei combinații între istoricul clinic, simptome, semne vitale, alte constatări ale examenului fizic, ECG și rezultate de laborator, inclusiv hs-cTn. ³	I	B
Se recomandă măsurarea troponinelor cardiace cu sensibilitate înaltă imediat după prezentare și obținerea rezultatului în 60 minute de la recoltarea probei de sânge. ^{3,10-13,29-31,34}	I	B
Se recomandă efectuarea unui ECG cu 12 derivații în primele 10 minute de la primul contact medical și obținerea imediată a unei interpretări de către un medic experimentat. ²¹	I	B
Se recomandă obținerea unui ECG cu 12 derivații adițional în situația recurenței simptomelor sau a incertitudinii diagnosticului.	I	C
Algoritmul ESC 0 h/1 h cu recoltarea probelor la 0 h și la 1 h este recomandat dacă un test hs-cTn cu algoritmul validat 0 h/1 h este disponibil. ^{30,33,35,36,39,68,69,75,76}	I	B
Testarea suplimentară peste 3 ore este recomandată dacă primele două măsurători ale troponinei cardiace din algoritmul 0 h/1 h nu sunt concludente și starea clinică este încă sugestivă pentru SCA. ⁸⁵	I	B
Ca o alternativă la algoritmul ESC 0 h/1 h, se recomandă utilizarea algoritmului ESC 0 h/2 h cu recoltarea probelor de sânge la 0 h și 2 h, dacă un test hs-cTn cu algoritmul validat 0 h/2 h este disponibil. ^{33,39,75,78,84}	I	B
Derivații ECG suplimentare (V3R, V4R, V7-V9) sunt recomandate dacă se suspicionează ischemie persistentă, atunci când derivațiile standard sunt neconcludente.	I	C
Ca o alternativă la algoritmul ESC 0 h/1 h, un protocol rapid de excludere și includere cu recoltarea probelor la 0 h și 3 h ar trebui luat în considerare, dacă un test cu troponină cardiacă înalt sensibilă (sau sensibilă) cu un algoritmul validat 0 h/3 h este disponibil. ⁷⁰⁻⁷³	IIa	B
Ar trebui să se ia în considerare utilizarea scorurilor de risc pentru estimarea prognosticului.	IIa	C
Pentru scopul diagnosticului inițial, nu este recomandată determinarea de rutină a biomarkerilor adiționali precum h-FABP sau copeptina, în plus față de hs-cTn. ^{47,47,51,52,54,118}	III	B
Imagistică		
La pacienții ce se prezintă cu stop cardiac sau instabilitate hemodinamică de cauză presupus cardiovasculară, ecocardiografia este recomandată și ar trebui efectuată de către medici experimentați imediat după ECG cu 12 derivații.	I	C
Pacienții ce nu prezintă recurența durerii toracice, cu ECG normal și valori normale ale troponinei cardiace (preferabil cu sensibilitate înaltă), dar la care încă se suspicionează SCA, un test de stres non-invaziv (preferabil imagistic) pentru inducerea ischemiei sau ACTC este recomandat înainte de a lua decizia abordării invazive. ^{91,92,98,101,105-108}	I	B
Ecocardiografia este recomandată pentru evaluarea funcției VS regionale și globale și pentru a include/exclude diagnostice diferențiale.c	I	C
ACTC este recomandat ca o alternativă la ACI pentru a exclude SCA unde există o probabilitate scăzută-intermediară pentru BAC și când troponina cardiacă și/sau ECG sunt normale sau neconcludente. ^{105,108,110-114}	I	A
Monitorizare		
Monitorizarea continuă a ritmului este recomandată până când diagnosticul de NSTEMI a fost stabilit sau exclus.	I	C
Se recomandă admiterea pacienților cu NSTEMI într-o unitate monitorizată.	I	C
Monitorizarea ritmului până la 24 h sau până la PCI (oricare ar fi prima) se recomandă la pacienții cu NSTEMI cu risc scăzut de aritmii cardiace. ^d	I	C
Monitorizarea ritmului pentru > 24 h este recomandată la pacienții cu NSTEMI și risc crescut de aritmii cardiace. ^e	I	C
În absența semnelor și simptomelor de ischemie persistentă, monitorizarea ritmului în angina instabilă poate fi luată în considerare la pacienți selecționați (ex. suspiciune de spasm coronarian sau simptome asociate sugestive pentru evenimente ischemice).	IIb	C

0 h = momentul primului test de sânge; 1 h, 2 h, 3 h = 1, 2 sau 3 h de la primul test de sânge.

SCA = sindrom coronarian acut; BAC = boală aterosclerotică coronariană; ACTC = angiografie coronariană prin tomografie computerizată; ECG = electrocardiogramă/electrocardiografie; ESC = Societatea Europeană de Cardiologie; GRACE = Registrul Global al Evenimentelor Coronariene Acute; h-FABP = proteină de tip cardiac de legare a acizilor grași; hs-cTn = troponină cardiacă cu sensibilitate înaltă; ACI = angiografie coronariană invazivă; VS = ventricul stâng; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului stâng; NSTEMI = infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST; PCI = intervenție coronariană percutană.

^a Clasă de recomandare.

^b Nivel de evidență.

^c Nu se aplică pacienților externți în aceeași zi în care NSTEMI a fost exclus.

^d Dacă nu există niciunul dintre următoarele criterii: instabilitate hemodinamică, aritmii majore, FEVS <40%, reperfuție eșuată, stenoze critice coronariene adiționale la nivelul vaselor mari, complicații legate de revascularizarea percutană sau scor de risc GRACE >140 dacă este calculat.

^e Dacă unul sau mai multe din criteriile de mai sus sunt prezente.

ză: 5-10% STEMI, 15-20% NSTEMI, 10% angină instabilă, 15% alte patologii cardiace și 50% boli non-cardiace.^{35,36,39,69,79,87-93} Multiple patologii cardiace și non-cardiace pot mima un SCA non-ST (Tabel 6).

Patologiile ce trebuie luate întotdeauna în considerare în diagnosticul diferențial al SCA non-ST pentru că sunt potențial amenințătoare de viață, dar totodată tratabile, includ disecția de aortă, embolia pulmonară și pneumotoraxul în tensiune. Ecocardiografia ar trebui efectuată urgent la toți pacienții cu instabilitate hemodinamică de cauză presupus cardiovasculară. Sindromul Takotsubo a fost recent observat din ce în ce mai frecvent ca și diagnostic diferențial și de obicei necesită angiografie coronariană pentru excluderea SCA.¹¹⁷

Radiografia toracică este recomandată la toți pacienții unde SCA non-ST este considerat improbabil cu scopul de a identifica pneumonie, pneumotorax, fracturi costale sau alte patologii toracice. Accidentul vascular cerebral poate fi însoțit de modificări ECG, tulburări de cinetică miocardică și injurie miocardică (= creștere a concentrației troponinei cardiace). Majoritatea pacienților ce se prezintă la camera de gardă cu durere toracică acută prezintă o afecțiune non-cardiacă ca și cauză de disconfort toracic.^{35,36,39,69,79,87-93} În multe situații, durerea este musculo-scheletală și implicit benignă, auto-limitantă, și nu necesită spitalizare. Caracteristicile durerii toracice ajută – într-o oarecare măsură – la identificarea precoce a acestor pacienți.

4. EVALUAREA RISCULUI ȘI PROGNOSTIC

4.1 Indicatori electrocardiografici (Vezi anexa cu date suplimentare)

4.2 Biomarkeri

Dincolo de utilitatea diagnostică, valorile inițiale ale troponinei cardiace aduc un plus de informație cu valoare prognostică, în plus față de variabilele clinice și electrocardiografice, din punct de vedere al mortalității

pe termen scurt și lung. În timp ce hs-cTnT și I au acuratețe diagnostică similară, hs-cTnT are acuratețe prognostică mai mare.^{38,119} Determinările seriate sunt utile în a identifica nivelurile de vârf ale troponinei cardiace cu scopul stratificării riscului la pacienții diagnosticați cu IM. Cu cât sunt mai mari valorile hs-cTnI, cu atât crește riscul de deces.^{12,76,120} Cu toate acestea, există dovezi limitate în privința intervalelor de timp optime pentru dozarea seriată a hs-cTnI. Creatinina serică și eGFR ar trebui de asemenea determinate la toți pacienții cu SCA non-ST pentru că influențează prognosticul și sunt elemente cheie ale scorului de risc Registrul Global al Evenimentelor Coronariene Acute (GRACE) (vezi secțiunea 4.3). Similar, peptidele natriuretice [BNP și N-terminal pro-BNP (NT-proBNP)] oferă informații cu valoare prognostică în ceea ce privește riscul de deces, insuficiență cardiacă acută, cât și al riscului de apariție a FiA alături de troponina cardiacă.¹²¹ În plus, cuantificarea prezenței și severității stresului hemodinamic și a insuficienței cardiace folosind concentrațiile de BNP sau NT-proBNP la pacienții cu BAC cu afectare a trunchiului comun sau trivasculară fără SCA non-ST poate ajuta echipa multidisciplinară în alegerea între PCI sau CABG ca și strategie de revascularizare de elecție.¹²²⁻¹²⁴ Cu toate acestea, această abordare are nevoie de confirmare în studii randomizate și nu a fost testată la pacienții cu SCA non-ST până în prezent. Totodată, peptidele natriuretice oferă informații prognostice alături de troponina cardiacă.^{121,125,126} Alți biomarkeri, precum proteina C reactivă înalt sensibilă, fracțiunea medie a pro-adrenomedulinei, factorul de diferențiere de creștere I5 (GDF-15), proteina de tip cardiac de legare a acizilor grași (h-FABP), și coceptina pot avea o oarecare valoare prognostică.^{50,118,127-132} Cu toate acestea, determinarea acestor factori nu a arătat până în prezent o îmbunătățire a managementului pacientului și valoarea lor în evaluarea riscului, pe lângă calcularea scorului GRACE și/sau a BNP/NT-proBNP, pare limitată. În prezent, utilizarea de rutină a acestor biomarkeri în scop prognostic nu este recomandată.

4.3 Scoruri clinice pentru evaluarea riscului

(Vezi anexa cu date suplimentare)

Un număr de modele de prognostic menite să estimeze riscul viitor de mortalitate de orice cauză sau riscul combinat de mortalitate de orice cauză și IM au fost dezvoltate. Aceste modele au fost elaborate în scoruri clinice de risc și, între acestea, scorul de risc GRACE oferă cea mai bună performanță discriminativă.¹³³⁻¹³⁵ Este important totuși a se cunoaște că există mai multe scoruri de risc GRACE, și fiecare se referă la un grup diferit de pacienți și fiecare prezice o evoluție diferită.¹³⁶⁻¹³⁹ Modelele scorurilor de risc GRACE au fost validate pe plan extern folosind date observaționale.¹⁴⁰ Informații suplimentare privind scorurile de risc GRACE sunt prezentate în Date Suplimentare secțiunea 4.3, Tabel Suplimentar 1 și Figura Suplimentară 3. Nomograma pentru calcularea scorului de risc GRACE original, ce estimează riscul de deces intraspitalicesc, este prezentată în Figura Suplimentară 3 și calculatoare de risc online sunt disponibile pentru alte scoruri de risc GRACE: https://www.outcomes-umassmed.org/risk_models_grace_orig.aspx pentru scorul de risc GRACE 1.0 și www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html pentru scorul de risc GRACE 2.0.

Având în vedere că scorul de risc GRACE prezice evoluția clinică, este posibilă stratificarea pacienților în funcție de riscul lor estimat de evenimente ischemice viitoare. O evaluare a riscului bazată pe scorul de risc GRACE s-a dovedit a fi superioară evaluării (subiective) a medicului asupra incidenței decesului sau IM.^{141,142} În plus, este bine cunoscut faptul că asigurarea îngrijirii orientate de către ghid se corelează în sens invers cu riscul estimat al pacientului cu SCA non-ST¹⁴³ – așa numitul “paradox risc-tratament”.^{144,145} Îngrijirea direcționată de ghid este asociată cu o supraviețuire proporțional crescută printre cei cu risc inițial mai înalt, și astfel, evaluarea obiectivă a riscului poate ajuta la identificarea pacienților cu SCA non-ST ce ar beneficia de pe urma intervențiilor în privința îngrijirii determinate de risc.^{144,145} Studiul australian privind intervenția scorului de risc GRACE (AGRIS)¹⁴⁶ și studiul, aflat încă în desfășurare, din Marea Britanie privind intervenția scorului de risc GRACE (UKGRIS)¹⁴⁷ investighează pentru prima dată impactul utilizării scorului de risc GRACE asupra evoluției pacienților cu SCA non-ST într-o manieră randomizată. Studiul randomizat AGRIS nu a reușit să demonstreze un beneficiu adițional, în special pentru tratamentele direcționate de către ghid cu implementarea de rutină a scorului de risc GRACE. Acest lucru a fost explicat

prin performanța peste așteptări a spitalelor control. Având în vedere progresele temporale în mortalitatea precoce cauzată de SCA non-ST¹⁴⁸ predicția riscului pe termen lung este importantă. Decese în faza precoce post-SCA non-ST sunt în principal atribuite evenimentelor ischemice/legate de tromboză, pe când în faza ulterioară, decesele sunt mai degrabă asociate cu progresia aterosclerozei și a cauzelor non-cardiovasculare.¹⁴⁹⁻¹⁵²

4.4 Evaluarea riscului de sângerare

Evenimentele majore hemoragice sunt asociate cu creșterea mortalității în infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI)¹⁵⁷. Pentru a estima riscul de sângerare în acest context, scoruri precum CRUSADE (<https://www.mdcalc.com/crusade-score-post-mibleeding-risk>) și scorul ACUITY au fost dezvoltate.

În general, cele două scoruri au o valoare predictivă rezonabilă pentru sângerările majore la pacienții cu SCA supuși angiografiei coronariene, CRUSADE având cea mai puternică valoare discriminatorie.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷

Modificările în practica intervențională, cum ar fi utilizarea accesului radial pentru angiografia coronariană și PCI, precum și în tratamentul antitrombotic, poate modifica valoarea predictivă a scorurilor de risc. În plus, la pacienții tratați medical sau la cei cu anticoagulante orale (OAC), valoarea predictivă a acestor scoruri nu a fost stabilită. Având în vedere aceste limitări, utilizarea scorului CRUSADE poate fi luat în considerare la pacienții care vor beneficia de angiografie coronariană pentru cuantificarea riscului de sângerare.

O alternativă la aceste scoruri poate fi evaluarea riscului de sângerare conform Consorțiului de Cercetare Academică pentru Riscul Crescut de Sângerare (ARC-HBR) (Tabelul 7).¹⁵⁸ Această definiție de consens a pacienților cu risc crescut de sângerare (HBR) a fost dezvoltată recent pentru a oferi o raportare uniformă pentru studiile clinice care evaluează siguranța și eficacitatea dispozitivelor și regimurilor medicamentoase pentru pacienții supuși intervenției coronariene percutane.¹⁵⁸

Scorul ARC-HBR propus reprezintă o abordare pragmatică care include cele mai recente studii efectuate la pacienții HBR (cu risc crescut de sângerare), care au fost excluși anterior din studiile clinice referitoare la dubla antiagregare plachetară, din punct de vedere al duratei și intensității terapiei antiplachetare duale (DAPT) (Tabelul 7).¹⁵⁹⁻¹⁶¹ Cu toate acestea, evaluarea riscului de sângerare pe baza criteriilor ARC-

Recomandări de dozare a biomarkerilor pentru stratificarea prognostică

Recomandare	Clasa ^a	Nivel ^b
Dincolo de rolul său de diagnostic, se recomandă măsurarea seriată a hs-cTn pentru estimarea prognosticului. ^{12,13,119,120}	I	B
Măsurarea concentrațiilor plasmatiche de BNP sau NT-proBNP ar trebui luată în considerare pentru a obține informații prognostice. ^{121,125,126}	IIa	B
Măsurarea biomarkerilor suplimentari, cum ar fi peptidul natriuretic de tip pro-A de tip mijlociu, cu sensibilitate ridicată: Proteina C-reactivă, pro-adrenomedullina de tip mijlociu, GDF-15, copeptina și h-FABP nu sunt recomandate pentru evaluarea de rutină a riscului sau a prognosticului. ^{50,127,129}	III	B
Stratificarea riscului pe bază de scoruri în SCA non-ST/NSTE-ACS		
Pentru estimarea prognosticului ar trebui luate în considerare modelele de scor de risc GRACE. ¹³⁷⁻¹³⁹	IIa	B
Se poate lua în considerare utilizarea scorurilor de risc concepute pentru a evalua beneficiile și riscurile diferitelor durate DAPT. ^{153,154}	IIb	A
Pentru a estima riscul de sângerare, se poate lua în considerare utilizarea scorurilor la pacienții supuși angiografiei coronariene	IIb	B

BNP = peptid natriuretic de tip B; DAPT = terapia antiplachetară duală; GDF-15 = factor de diferențiere a creșterii I5; GRACE = Registrul global al evenimentelor coronariene acute; h-FABP = proteină de legare a acizilor grași de tip cardiac; hs-cTn = troponină cardiacă de înaltă sensibilitate; NSTE-ACS = sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segmente ST; NT-proBNP = N-terminal peptid natriuretic de tip B.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivel de dovadă.

HBR poate fi dificil de aplicat în practica clinică de rutină, deoarece câteva dintre criteriile sunt destul de detaliate și până acum, acest scor nu a fost validat.

4.5 Integrarea riscurilor de ischemie și sângerare

Evenimentele majore hemoragice influențează negativ prognosticul în mod similar cu complicațiile ischemi-

Tabel 7. Criterii majore și minore pentru riscul crescut de sângerare în conformitate cu Consorțiul de Cercetare Academică pentru Riscul Crescut de Sângerare la momentul intervenției coronariene percutane (riscul de sângerare este crescut dacă sunt îndeplinite cel puțin un criteriu major sau două criterii minore)

Major	Minor
Utilizarea prealabilă a OAC pe termen lung ^a	Vârsta ≥75 de ani
BRC severă sau terminală (eGFR <30 mL/min)	BRC moderată (eGFR 30-59 mL/min)
Hemoglobină <11 g/dL	Hemoglobina 11-12,9 g/dL pentru bărbați sau 11-11,9 g/dL pentru femei
Sângerări spontane care necesită spitalizare și / sau transfuzie în ultimele 6 luni sau în orice moment, dacă este recurentă	Sângerări spontane care necesită spitalizare și / sau transfuzie în ultimele 12 luni care nu îndeplinesc criteriul major
Trombocitopenie de bază moderată sau severă ^b (număr de trombocite <100 x 10 ⁹ /L)	Utilizarea cronică a antiinflamatoarelor nesteroidiene orale sau a steroizilor
Diateza hemoragică cronică	Orice accident vascular cerebral ischemic în orice moment care nu îndeplinește criteriul major
Ciroză hepatică cu hipertensiune portală	
Neoplazie malignă activă ^c (cu excepția cancerului de piele non-melanom) în ultimele 12 luni	
Hemoragie intracraniană spontană în antecedente (în orice punct din istoric)	
Hemoragie intracraniană traumatică în ultimele 12 luni	
Prezența unei malformații arterio-venoase cerebrale	
Accident vascular cerebral moderat sau sever ^d în ultimele 6 luni	
Chirurgie majoră recentă sau traumatism major în termen în ultimele 30 de zile înainte de PCI	
Urgență chirurgicală majoră sub terapie DAPT	

BRC = boală renală cronică; DAPT = terapia antiplachetară duală; eGFR = rata estimată de filtrare glomerulară; OAC = anticoagulare / anticoagulant oral; PCI = intervenție coronariană percutană

^a Aceasta exclude dozele de protecție vasculară.¹⁶²

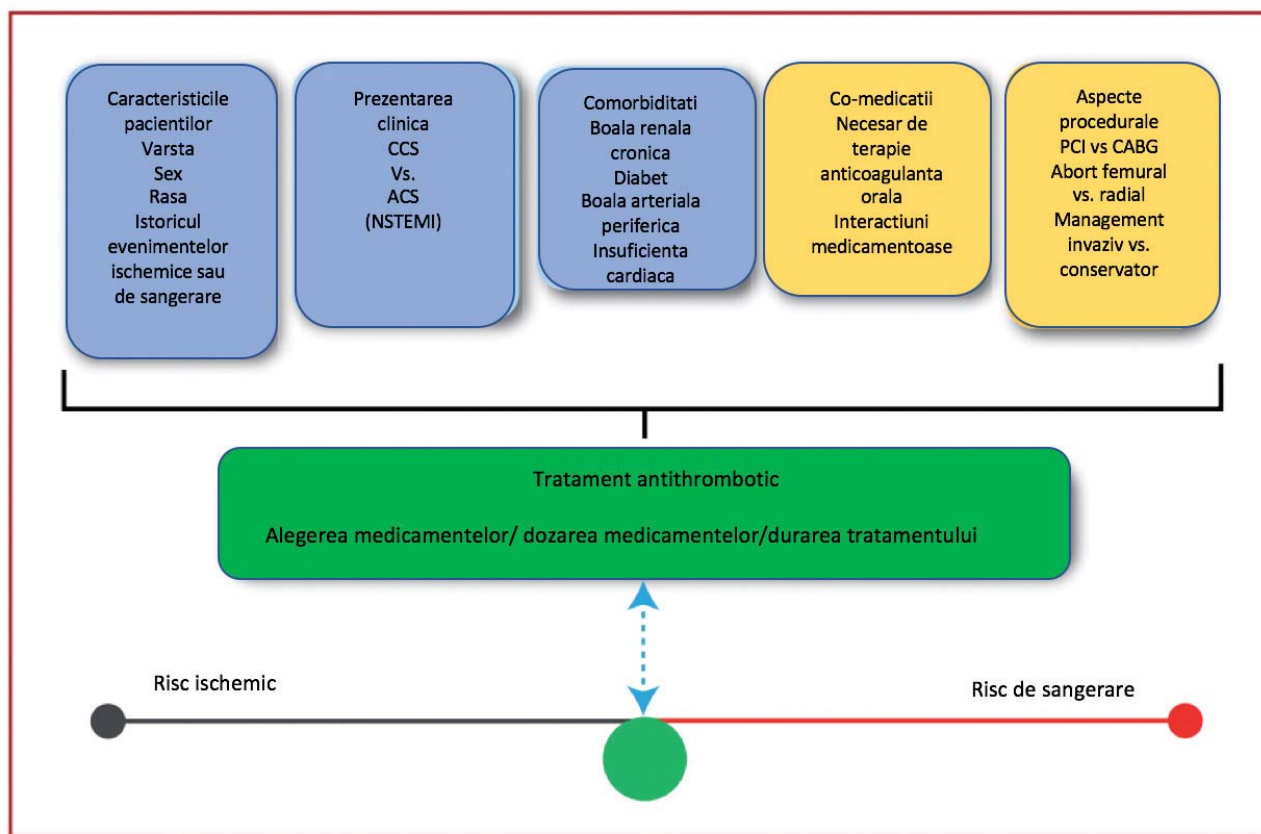
^b Trombocitopenia inițială este definită ca trombocitopenie anterior de PCI.

^c Malignitatea activă este definită ca diagnostic în termen de 12 luni și / sau cerința continuă de tratament (inclusiv intervenții chirurgicale, chimioterapie sau radioterapie).

^d Scor >5 al Institutul National al Accidentelor Vasculare Cerebrale

ce spontane^{163,164}. Având în vedere compromisul dintre riscuri ischemice vs. sângerări pentru orice regim antitrombotic, utilizarea scorurilor s-ar putea dovedi utilă pentru a adapta durata antitrombotică, precum și intensitatea, pentru a maximiza protecția ischemică și a minimiza riscul de sângerare la pacientul individual. Scorurile de risc specifice au fost dezvoltate pentru pacienții cu DAPT după PCI, în contextul sindromului coronarian cronic, cât și al sindromului coronarian acut. Până în prezent, nu a fost validat niciun scor de risc la pacienții care necesită anticoagulare pe termen lung. DAPT și predicția complicațiilor hemoragice la pacienții supuși intervenției coronariene percutane cu implantare de stent ce necesită terapia antitrombotică cu dublă antiagregare plachetară și scorurile DAPT au fost concepute pentru a ghida și informa luarea de-

ciziilor cu privire la durata DAPT.^{153,154} Aplicabilitatea scorului PRECISE-DAPT se face la externarea pacientului, în timp ce scorul DAPT este o estimare a riscului de sângerare care se calculează la 1 an de la evenimentul index. Utilitatea scorului PRECISE-DAPT a fost evaluat retrospectiv la pacienții randomizați cu diferite durate DAPT (n = 10 081) pentru a identifica efectul asupra sângerării și ischemiei cu o durată lungă de tratament (12-24 luni) sau scurtă (3-6 luni) în raport cu riscul inițial de sângerare¹⁵⁴. În baza PRECISE-DAPT (dacă PRECISE-DAPT ≥ 25) s-a demonstrat că pacienții HBR (cu risc crescut de sângerare) care au primit terapie DAPT prelungită nu au avut beneficii în privința evenimentelor ischemice, în schimb au prezentat un risc de sângerare mai mare¹⁵⁴. În schimb, tratamentul mai lung la pacienții fără HBR (scor PRE-



© ESC 2020

Figura 5 Determinanți ai tratamentului antitrombotic în boala coronariană. Variabile intrinseci (în albastru: caracteristicile pacientului, prezentare clinică și comorbidități) și extrinseci (în galben: medicație concomitentă și aspecte procedurale) care influențează alegerea, dozarea și durata tratamentului antitrombotic.

SCA = sindrom coronarian acut; CABG = bypass aorto-coronarian; CCS = sindrom coronarian cronic; BRC = boală renală cronică; NSTEMI-ACS = sindrom coronarian fără supradenivelare de segment ST; PAD = boală arterială periferică; PCI = intervenție coronariană percutană; STEMI = infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST.

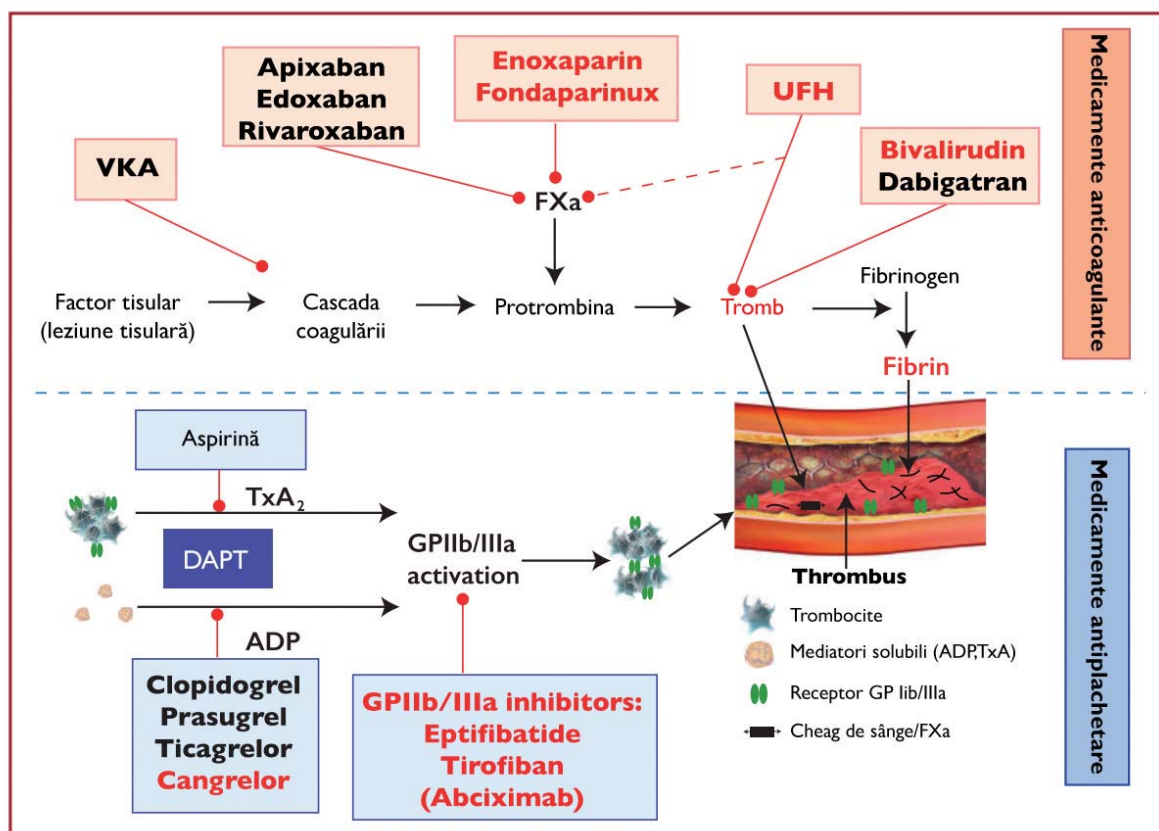


Figura 6 Tratamente antitrombotice la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST: ținte farmacologice. Medicamentele cu administrare orală sunt prezentate cu litere negre și medicamentele cu administrare parenterală preferată în roșu. Abciximab (între paranteze) nu mai este furnizat. ADP = adenosin difosfat; DAPT = terapia antiplachetară duală; FXa = factor Xa; GP = glicoproteină; TxA₂ = tromboxan A₂; UFH = heparină nefracționată; VKA = antagonist al vitaminei K.

CISE-DAPT<25) nu a dus la creșterea riscului de sângerare, în schimb a dus la o reducere semnificativă a evenimentelor ischemice: accident vascular cerebral, tromboză de stent și revascularizarea vasului țintă. Constatările au rămas valabile în analize limitate la pacienții cu SCA. Cu toate acestea, pentru majoritatea pacienților din studiu, DAPT a constat din aspirină și clopidogrel. O validare externă a scorului PRECISE-DAPT în 4424 pacienții cu SCA supuși PCI și tratați cu prasugrel sau ticagrelor a prezentat o valoare predictivă modestă pentru sângerări majore la urmărirea mediană de 14 luni (statistică $c = 0,653$)¹⁶⁵ În plus, niciunul dintre aceste modele de predicție a riscului nu a fost prospectiv testate în trialuri randomizate controlate, și prin urmare, valoarea lor în îmbunătățirea rezultatelor pacienților rămâne neclară. Studiul DAPT a fost mai slab validat, cu o analiză retrospectivă la 1970 pacienți și un calcul al scorului la momente diferite (6 vs. 12 luni) comparativ cu cohorta derivată folosită pentru a genera scorul.¹⁶⁶

5. TRATAMENTE FARMACOLOGICE

5.1 Tratamentul antitrombotic

Tratamentul antitrombotic este obligatoriu la pacienții cu SCA non-ST cu sau fără management invaziv. Alegerea sa, combinația, momentul inițierii și durata tratamentului depind de diverși factori intrinseci și extrinseci (procedurali) (Figura 5). În special, atât complicațiile ischemice, cât și cele hemoragice influențează semnificativ prognosticul pacienților cu SCA non-ST și riscul general de mortalitate al acestora.¹⁶⁷

Astfel, alegerea tratamentului ar trebui să reflecte pe de-o parte riscul ischemic cât și riscul de sângerare al pacientului.

Medicamentele anticoagulante și antiagregante recomandate și dozarea acestora (pentru utilizare în timpul și după infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST sunt rezumate în Figura 6 și Tabelul 8.

Tabelul 8. Schema de dozare a medicamentelor antiagregante și anticoagulante la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

I. Medicamente antiagregante	
Aspirina	Doza de încărcare de 150-300 mg pe cale orală sau 75-250 mg i.v. dacă nu este posibilă ingestia orală, urmată de o administrare orală de 75-100 mg pe zi
Inhibitori ai receptorului P2Y12 (oral sau i.v.)	
Clopidogrel	Doza de încărcare de 300-600 mg pe cale orală, urmat de doza de întreținere de 75 mg pe zi, nicio ajustare specifică a dozei la pacienții cu boala renală cronică.
Prasugrel	Doza de încărcare 60 mg pe cale orală, urmat de doza de întreținere de 10 mg pe zi. La pacienții cu greutatea corporală <60 kg, doza de întreținere de 5 mg pe zi este recomandată. La pacienții cu vârsta ≥75 de ani, prasugrelul trebuie utilizat cu precauție. O doză de 5 mg pe zi ar trebui utilizată dacă tratamentul este considerat necesar. Nu există ajustări specifice ale dozei la pacienții cu boală renală cronică. Istoricul de accident vascular cerebral contraindică tratamentul cu prasugrel.
Ticagrelor	Doza de încărcare de 180 mg pe cale orală, urmată de doza de întreținere de 90 mg b.i.d (2 administrări/zi), fără ajustarea dozei specifice la pacienții cu boală renală cronică.
Cangrelor	Bolus de 30 mg / kg i.v. urmată de perfuzie de 4 mg/kg/min timp de cel puțin 2 ore sau pe durata procedurii (oricare dintre acestea care este mai lungă).
Inhibitori ai receptorilor GP IIb / IIIa (i.v.)	
Abciximab	Bolus de 0,25 mg/kg i.v. și infuzie de 0,125 μg/kg/min (maxim 10 μg/min) timp de 12 ore (medicamentul nu mai este furnizat)
Eptifibatide	Bolus dublu de 180 μg/kg i.v. (administrat la un interval de 10 minute) urmat de o perfuzie de 2,0 μg/kg/min timp de până la 18 ore
Tirofiban	Bolus de 25 μg/kg i.v. peste 3 min, urmată de o perfuzie de 0,15 μg/kg/min timp de până la 18 ore.
II. Medicamente anticoagulante (pentru utilizare înainte și în timpul PCI)	
UFH	70-100 U/kg i.v. bolus atunci când nu se utilizează inhibitor GP IIb/IIIa. 50-70 U/kg i.v. bolus când se utilizează inhibitori GP IIb/IIIa
Enoxaparina	0,5 mg/kg i.v. bolus
Bivalirudina	0,75 mg/kg i.v. bolus urmat de i.v. perfuzie de 1,75 mg/kg/h timp de până la 4 ore după procedură, în funcție de necesitatea clinică
Fondaparinux	2,5 mg/zi subcutanat (numai înainte de PCI)
III. Medicamente anticoagulante orale	
Rivaroxaban	Doza de întreținere foarte scăzută de 2,5 mg b.i.d. (în combinație cu aspirină) pentru tratament antitrombotic prelungit pe termen lung în prevenția secundară a pacienților cu CAD.

FiA = fibrilație atrială; b.i.d. = bis in die (de două ori pe zi); CAD = boala coronariană aterosclerotică; BRC = boală renală cronică; GP = glicoproteină; i.v. = intravenos; NOAC = anticoagulant oral non anti-vitamină K; OAC = anticoagulare orală; o.d. = o dată pe zi; PCI = intervenție coronariană percutană; UFH = heparină nefracționată; VKA = antagonist al vitaminei K;

^a Toate regimurile de dozare se referă la dozele dovedite pentru medicamentele respective cu rol în protecția împotriva trombozei arteriale.

^b Secțiunea III enunță modalitățile de dozare a rivaroxabanului în prevenție secundară la pacienții cu boală coronariană aterosclerotică. Pentru un rezumat cuprinzător privind dozarea OAC (NOAC și VKA) într-un cadru de anticoagulare cu doză completă, consultați: Ghidul practic al Asociației Europene a Ritmului Cardiac din 2018 privind utilizarea NOAC la pacienții cu FiA.¹⁶⁸

5.1.1 Medicamente antiagregante și premedicație

5.1.1.1 Medicamente antiplachetare și terapia antiagregantă dublă

Activarea trombocitelor și a cascadei coagulării joacă un rol esențial în faza inițială și în evoluția pacienților cu SCA non-ST. Prin urmare, inhibiția trombocitelor și anticoagularea (temporară) sunt esențiale la pacienții cu SCA non-ST, în special în cazul celor care beneficiază de revascularizare miocardică prin PCI. Aspirina este considerată a fi piatra de temelie în tratamentul pentru inhibarea generării de tromboxan A2 (Figura 6), care în mod normal este îndeplinită printr-o doză ≥75 mg/zi. Tratamentul cu aspirină se începe

cu o doză de încărcare (LD) urmată de un tratament de întreținere (Tabelul 8). Dovezile actuale susțin o doză de întreținere (MD) de 75-100 mg o dată pe zi (o.d.).¹⁶⁹

Pe baza rezultatelor studiilor de fază III PLATO și TRITON-TIMI 38^{170,171}, dubla antiagregare plachetară incluzând aspirină și un inhibitor potent al receptorului P2Y12 (ticagrelor sau prasugrel) este considerat tratamentul standard recomandat pacienților cu SCA non-ST.

Clopidogrelul, caracterizat prin inhibiția trombocitară mai puțin potentă și mai variabilă,^{172,173} ar trebui utilizat numai atunci când prasugrelul sau ticagrelorul sunt contraindicate, nu sunt disponibile sau nu pot fi tolerate din cauza unui risc crescut de sângerare. Inhi-

Tabelul 9. Inhibitorii de receptor P2Y12 utilizați la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

	ADMINISTRARE ORALĂ			Administrare i.v.
	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Clasă	Tienopiridine	Tienopiridine	Ciclopentil-triazolopirimidine	Analog de adenosin trifosfat
Reversibilitate	Ireversibil	Ireversibil	Reversibil	Reversibil
Bioactivare	Da (prodrog, CYP dependent, 2 pași)	Da (prodrog, CYP dependent, 1 pas)	Nu	Nu
Pretratament - Doză	600mg DÎ, 75mg DM	60mg DÎ, 10mg DM	180mg DÎ, 2 x 90(60) DM	30 µg/kg i.v. bolus, 4 µg/kg/min i.v. pentru PCI
Debutul acțiunii	Întârziat: 2 - 6 h	Rapid: 0.5 - 4 h	Rapid: 0.5 - 2h	Imediat: 2 min
Sfârșitul acțiunii	3 - 10 zile	5 - 10 zile	3 - 4 zile	30 - 60 min
Oprire până la operație	5 zile	7 zile	5 zile	Nesemnificativ
Insuficiență renală	Fără ajustare	Fără ajustare	Fără ajustare	Fără ajustare
Dializă sau ClCr <15ml/min	Date limitate	Date limitate	Date limitate	Date limitate

© ESC 2020

ClCr= clearance creatinină; CYP = citocrom P450; i.v. = intravenos; DÎ = doza de încărcare; DM = doza de menținere; PCI = intervenție coronariană percutană.

bitorii receptorilor P2Y12 diferă în funcție de proprietățile lor farmacocinetice și farmacodinamice. Tabelul 9 rezumă caracteristicile esențiale ale medicamentelor orale și intravenoase (i.v.) disponibile. Pentru mai multe detalii despre recente studii DAPT, vă rugăm consultați actualizarea ESC 2017 pentru DAPT în boala coronariană aterosclerotică.¹⁶⁹

Datele obținute din studii privind compararea directă a prasugrelului față de ticagrelor au devenit disponibile cu studiul (ISAR-REACT) 5174. Acest studiu a fost realizat pe 4018 pacienți cu SCA (non-ST și STEMI) pentru care a fost planificată evaluarea invazivă. Studiul a demonstrat că tratamentul cu prasugrel comparativ cu cel cu ticagrelor a redus semnificativ rata de deces, infarct miocardic sau accident vascular cerebral (6,9 vs. 9,3%, P = 0,006) fără creșterea complicațiilor hemoragice (4,8 vs. 5,4%, P = 0,46).

Limitările studiului, printre multe altele, includ faptul că este un studiu open-label și că datele sunt limitate despre pacienții tratați medicamentos sau cei cu CABG, care au fost mult mai proeminente în trialul PLATO. Tratamentul cu ticagrelor a determinat întreruperea medicației de către un număr mare de pacienți din cauza efectelor adverse. Strategia actuală de tratament a fost PCI în >80% din cazurile de pacienți randomizați și, în consecință, prasugrelul ar trebui considerat inhibitorul de receptor P2Y12 preferat pentru pacienții cu SCA non-ST, care urmează să beneficieze de PCI. Efectul benefic al prasugrelului, în comparație cu ticagrelor sau clopidogrel, ar putea fi legat de ameliorarea funcției endoteliale. Algoritmii recomandați de tratament și durata tratamentului, cât

și opțiunile de tratament extins (>12 luni) în SCA non-ST, se regăsesc în Figura 7.

5.1.1.2 Premedicația

Premedicația definește o strategie conform căreia medicația antiplachetară, de obicei un inhibitor P2Y12, este administrată anterior coronarografiei, când anatomia coronariană este necunoscută. Deși raționamentul pentru premedicație în SCA non-ST ar părea evident, pentru obținerea unei inhibiții plachetare suficiente la momentul PCI, trial-uri randomizate mari care să susțină o strategie de premedicație de rutină cu clopidogrel sau un inhibitor potent de receptor de P2Y12 – prasugrel și ticagrelor – sunt reduse ca număr. Trialul randomizat 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*) a demonstrat lipsa oricărui beneficiu în privința ratei evenimentelor ischemice în cazul premedicației pacientului cu SCA non-ST, dar cu un risc de sângerare substanțial la cei care au primit premedicație cu prasugrel. În linie cu aceste rezultate, date observaționale despre premedicația cu ticagrelor, prasugrel și clopidogrel au fost raportate din Registrul Suedez de Angiografie și Angioplastie (SCAAR) la 857 de pacienți cu SCA non-ST. În acest set mare de date despre premedicație, autorii au raportat că premedicația cu inhibitor de receptor de P2Y12 la pacienții cu SCA non-ST nu a fost asociată cu rezultate mai bune în privința evenimentelor ischemice, dar cu risc semnificativ mai mare de sângerare. În legătură cu datele legate de premedica-

ția cu ticagrelor, trialul recent publicat ISAR-REACT 5 a arătat că o strategie bazată pe premedicația cu prasugrel amânată până la momentul cunoașterii anatomiei coronariene la pacienții cu SCA non-ST a fost superioară unei strategii bazată pe ticagrelor care implica o strategie de rutină de premedicație. De notat, faptul că nu a fost obiectivat niciun beneficiu aparent al strategiei de premedicație (care a utilizat ticagrelor) în acel studiu.

Având în vedere dovezile actuale, nu se recomandă administrarea de rutină a premedicației cu un inhibitor de receptor de P2Y12 la pacienții cu SCA non-

ST la care anatomia coronariană nu este cunoscută și pentru care se are în plan un management invaziv precoce. La pacienții cu un management invaziv amânat, premedicația cu un inhibitor de receptor de P2Y12 poate fi luată în plan în cazuri selectate și în funcție de riscul de sângerare al pacientului.

Din fericire, tratamentul standard recomandat cu inhibitori potenți de receptor de P2Y12 (ticagrelor și prasugrel) are un debut rapid al acțiunii. (Tabelul 9), așadar permițând administrarea dozei de încărcare după coronarografia diagnostică și imediat înainte de PCI. De reținut, o strategie de rutină de premedicație

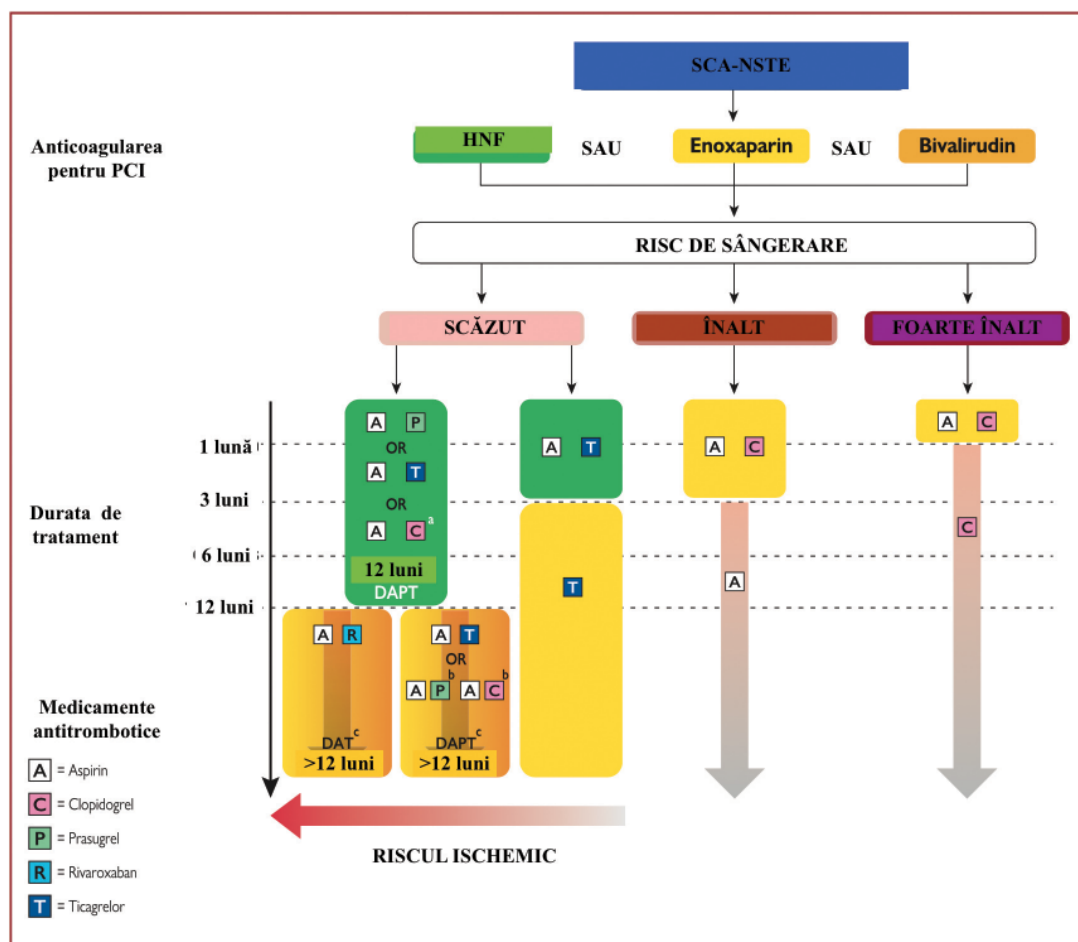


Figura 7 Algoritm pentru terapia antitrombotică în sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST la pacienții fără fibrilație atrială care beneficiază de intervenție coronariană percutană. Riscul de sângerare înalt este definit prin riscul de sângerare spontană sub DAPT (ex. PRECISE – DAPT scor ≥ 25 sau ARC-HBR). Codurile de culori se referă la clasele ESC de recomandare (verde = clasa I; galben = IIa; portocaliu = IIb). Riscul foarte înalt de sângerare se definește prin sângerare în ultima lună și/sau intervenție chirurgicală neamânabilă. A = aspirină, ARC-HBR = Academic Research Consortium – High Bleeding Risk; C = clopidogrel; DAPT = terapie duală antiplacherată; DAT = terapie duală antitrombotică (aspirină + rivaroxaban); HBR = High Bleeding Risk; P = prasugrel; PRECISE-DAPT = PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent, Dual Anti Platelet Therapy; R = rivaroxaban; T = ticagrelor, HFN = heparină nefracționată. Clopidogrel în DAPT timp de 12 luni dacă pacientul nu este eligibil pentru tratament cu prasugrel sau ticagrelor sau în situația unei deescaladări a DAPT cu trecere la clopidogrel (clasă IIb). Clopidogrel sau prasugrel dacă pacientul nu este eligibil pentru tratamentul cu ticagrelor. Indicație clasa IIa pentru DAT sau DAPT >12 luni la pacienții cu risc ischemic crescut (vezi tabelul 9 pentru definiții) și fără risc crescut de sângerare (istoric de hemoragie intracraniană sau AVC ischemic, istoric de alte patologii intracraniene, sângerare gastrointestinală recentă sau anemie din cauza unei sângerări gastrointestinale, alte patologii gastrointestinale asociate cu risc crescut de sângerare, insuficiență hepatică, boală hemoragică sau coagulopatie, vârstă extrem de înaintată sau fragilitate, insuficiență renală cu necesar de dializă sau cu RFG <15 ml/min/1,73 m²); Indicație clasa IIb pentru DAT sau DAPT >12 luni la pacienții cu risc moderat crescut de evenimente ischemice (vezi tabelul 9 pentru definiții) și fără risc crescut de sângerare majoră.

poate fi dăunătoare pentru o proporție relevantă de pacienți cu alte diagnostice în afară de SCA non-ST (ex. disecție de aortă sau complicații hemoragice inclusiv hemoragie intracraniană) și pot crește riscul de sângerare sau amâna proceduri la pacienți cu necesar de CABG după angiografia diagnostică.

DE CERUT TABEL EDITABIL + LEGENDA!

5.1.2 Tratamentul anticoagulant peri-intervențional

Tratamentul peri-intervențional, la pacienții cu SCA non-ST, constă în anticoagulare pentru inhibiția trombinei și a activității trombinei (Figura 6). Anticoagularea este recomandată tuturor pacienților asociați terapiei antiplachetare în timpul managementului

invaziv al SCA non-ST. Tabelul 8 oferă o prezentare generală a medicamentelor relevante și a dozelor lor la pacienții cu SCA non-ST. Heparina nefracționată (HNF) este standardul de tratament în cazul pacienților cu SCA non-ST datorită profilului său risc-beneficiu favorabil. În general, o trecere de la un anticoagulant la altul ar trebui evitată (în special de la HNF la heparină cu greutate moleculară mică (HGMM)), cu excepția adăugării HNF la fondaparinux când un pacient urmează să beneficieze de PCI după tratament cu fondaparinux. Medicația anticoagulantă ar trebui întrerupte imediat după PCI, exceptând situațiile clinice specifice cum ar fi prezența confirmată a unui anevrism de VS cu formare de tromb, sau fibrilație atrială

Recomandări pentru tratamentul antitrombotic al pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST și fibrilație atrială ce beneficiază de angioplastie coronariană percutană

Recomandări	Clasă	Nivel
Tratamentul antiplachetar		
Aspirina este recomandată pentru toți pacienții fără contraindicații cu DÎ orală de 150-300 mg (sau 75-250 mg i.v.) și o DM de 75-100mg/zi pentru tratamentul de lungă durată	I	A
Un inhibitor de receptor de P2Y12 este recomandat în plus la aspirină și menținut peste 12 luni dacă nu există contraindicații sau un risc excesiv de sângerare. Opțiunile sunt:	I	A
Prasugrel la pacienții fără inhibitor de receptor de P2Y12 care urmează să beneficieze de PCI (60 mg DÎ, 10mg/zi standard, 5mg/zi pentru pacienții cu vârsta de cel puțin 75 ani sau cu greutate <60 kg)	I	B
Ticagrelor indiferent de strategia terapeutică (invaziv sau conservator) (180mg DÎ, 2 x 90 mg/zi DM)	I	B
Clopidogrel (300-600 mg DÎ, 75 mg/zi) doar când prasugrel sau ticagrelor nu sunt disponibile, nu pot fi tolerate, sau sunt contraindicate	I	C
Prasugrel ar trebui luat în considerare în fața ticagrelorului la pacienții care vor beneficia de PCI	IIa	B
Inhibitorii de GP IIb/IIIa ar trebui luați în considerare ca terapie de salvare dacă există dovadă de no-reflow sau tromboză	IIa	C
Cangrelor poate fi luat în considerare la pacienții fără inhibitor de receptor de P2Y12 care vor beneficia de PCI	IIb	A
Premedicarea cu inhibitor de receptor de P2Y12 poate fi luată în considerare la pacienții cu SCA non-ST care nu sunt prețzuzi să beneficieze de PCI imediat și nu au risc crescut de sângerare	IIb	C
Tratamentul cu inhibitor de GP IIb/IIIa la pacienții la care anatomia coronariană este necunoscută nu e recomandat	III	A
Nu este recomandată premedicarea de rutină cu inhibitor de receptor de P2Y12 la pacienții cu anatomie coronariană necunoscută și care va beneficia de o strategie invazivă precoce	III	A
Tratamentul anticoagulant peri-intervențional		
Anticoagularea parenterală este recomandată la toți pacienții, în plus la tratamentul antiplachetar, la momentul diagnosticului și în special, în timpul procedurilor de revascularizare în funcție de riscul ischemic și de sângerare	I	A
HNF (bolus i.v. ajustat la greutate în timpul PCI de 70-100 UI/kg, sau 50-70 UI/kg în combinație cu inhibitori de GP IIb/IIIa; ACT 250-350s, sau 200-250s dacă e asociat și un inhibitor GP IIb/IIIa) e recomandată la pacienții ce beneficiază de PCI	I	A
În cazul limitărilor tratamentului medical sau legate de logistica transferului pacientului către PCI în fereastra de timp necesară, fondaparinux este recomandată. În acest caz, un singur bolus de HNF este recomandat la momentul PCI	I	B
Este recomandată adaptarea regimului anticoagulant în funcție de riscul ischemic și de sângerare și în funcție de profilul de eficacitate – siguranță al substanței alese	I	C
Enoxaparina i.v. ar trebui luată în considerare la pacienții pretratați cu enoxaparină subcutanat.	IIa	B
Întreruperea anticoagulării parenterale ar trebui luată în considerare imediat după o procedura invazivă	IIa	C
Bivalirudina poate fi considerată ca o alternativă la HNF	IIb	A
Schimbul între HNF și HGMM nu este recomandat	III	B

GP = glicoproteină; i.v. = intravenos; DÎ = doză de încărcare; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; DM = doză de menținere; SCA non-ST = sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST; o.d. = o dată pe zi; PCI = intervenție coronariană percutană; HNF = heparină nefracționată

care necesită anticoagulare, care de obicei e realizată cu HNF în situațiile acute.

Tratamentul adjuvant (ex. inhibitorii de glicoproteină (GP) II/IIIa) și aspectele procedurale (radial vs. femural) au fost subiectul multor schimbări în ultimii ani. În contrast față de alte studii, trialuri recente și contemporane au urmărit o utilizare mai echilibrată și mai selectivă a inhibitorilor de GP IIb/IIIa, împreună cu atât bivalirudină cât și cu HNF. Aceste trialuri au fost revizuite extensiv într-un număr de meta-analize. O meta-analiza recentă, care a inclus trialul *Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of angioX (MATRIX)*, nu a arătat un beneficiu semnificativ al bivalirudinei vs. HNF pentru reducerea ratei de evenimente ischemice. Bivalirudina a fost asociată cu un risc semnificativ crescut de tromboză intrastent și cu o scădere semnificativă a riscului de sângerare. Reducerea riscului de sângerare a fost atribuită unei utilizări dezechilibrate a inhibitorilor de GP IIb/IIIa, predominant cu HNF. Recent, studiul *Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (VALIDATE-SWEDEHEART)* a comparat HNF vs. Bivalirudină pe fondul abordului radial și utilizarea limitată de inhibitori de GP IIb/IIIa. Studiul a demonstrat riscuri similare (atât ischemic cât și de sângerare) comparând cele două medicamente. O altă meta-analiză, actualizată cu rezultatele studiului *VALIDATE-SWEDEHEART*, a confirmat faptul că bivalirudina vs. HNF a fost asociată cu o incidență similară a mortalității de orice cauză și de evenimente ischemice după PCI în SCA. O asociere semnificativă între bivalirudină și riscul scăzut de sângerare a fost identificat numai în utilizarea dezechilibrată de inhibitori de GP IIb/IIIa împreună cu HNF.

Rezumând și bazându-ne pe trialurile anterior menționate, HNF este în primul rând recomandată ca anticoagulant pentru PCI. Datorită timpului de înjumătățire scurt și a rezultatelor favorabile în unele studii, bivalirudina poate fi considerată o alternativă la HNF în cazuri selectate. Pentru o descriere mai detaliată și un rezumat istoric al trialurilor clinice mai vechi (cu utilizare dezechilibrată de inhibitori de GP IIb/IIIa, ce compara HNF cu bivalirudină, vă rugăm să consultați ghidurile ESC/EACTS din 2018 despre revascularizarea miocardică).

Pacienții pot beneficia de cateterism cardiac după o fază de tratament conservator și acești pacienți pot fi tratați cu fondaparinux în aceasta perioadă. Acest regim este baza pe trialul *Fifth Organization to Assess*

Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS-5). De menționat că tromboza de cateter a fost o întâlnită mai des la pacienții tratați cu fondaparinux și de aceea, HNF în doză completă trebuie administrată pacienților care urmează să beneficieze de PCI pentru a preveni tromboza.

Enoxaparina, o HGMM cu o relație doză-efect predictibilă și un risc scăzut de trombocitopenie indusă de heparină (TIH) comparativ cu HNF, ar trebui luată în considerare ca anticoagulant pentru PCI la pacienții pre-tratați cu enoxaparină subcutanat. Un beneficiu al enoxaparinei față de HNF – mortalitate redusă și complicații hemoragice reduse – a fost raportat într-o meta-analiză care includea pacienții cu SCA non-ST, dar trialuri mari dedicate comparației enoxaparină vs. HNF în SCA non-ST sunt inexistente.

5.1.3 Tratamentul antiagregant peri-intervențional

Medicamentele antiagregante plachetare peri-intervenționale i.v. includ cangrelor și inhibitorii GP IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide și tirofiban). Majoritatea trialurilor care au evaluat inhibitorii de GP IIb/IIIa în SCA tratate prin PCI, s-au desfășurat anterior erei DAPT de rutină și cu inițierea precoce a DAPT, inclusiv cu doza de încărcare de inhibitor de receptor de P2Y₁₂. În ziua de azi, cu inhibiția de rutină a receptorului P2Y₁₂, nu există dovezi convingătoare pentru un beneficiu adițional al utilizării de rutină a inhibitorilor de GP IIb/IIIa la pacienții cu SCA non-ST programați pentru PCI. În plus, în situația inhibării plachetare potente cu prasugrel sau ticagrelor, unde date randomizate despre utilizarea GP IIb/IIIa sunt limitate, folosirea de rutină a acestor agenți nu poate fi recomandată. Cu toate acestea, utilizarea ar trebui luată în considerare ca medicație de salvare sau în complicații trombotice și poate fi luată în considerare la pacienții cu PCI cu risc înalt, fără premedicație cu inhibitor de receptor P2Y₁₂ (vezi ghidurile ESC/EACTS din 2018 despre revascularizarea miocardică pentru mai multe detalii).

Cangrelor-ul este un inhibitor de receptor P2Y₁₂ cu durată scurtă de acțiune, direct reversibil, care a fost evaluat în timpul PCI pentru sindrom coronarian cronic stabil și SCA în trialuri clinice care au comparat cangrelor cu clopidogrel, administrat înaintea PCI (*Cangrelor versus Standard Therapy to achieve Optimal Management, of Platelet Inhibition (CHAMPION)*) sau după PCI (*CHAMPION PLATFORM* și *CHAMPION PHOENIX*). O meta-analiză a acestor trialuri a arătat un beneficiu în obiectivele ischemice majore care a fost

Tabel 10 Opțiuni de tratament pentru extinderea terapiei duble antiplachetare sau antitrombotice

Medicament	Doză	Indicație	NNT (rezultate ischemice)	NNH (rezultate sângerare)
<i>DAT regimuri pentru tratamentul extins (incluzând aspirina 75-100 mg o doză pe zi)</i>				
Rivaroxaban (trialul COMPASS)	2,5 mg de două ori pe zi	Pacienți cu CAD sau simptomatici cu BAP la risc de evenimente ischemice	77	84
<i>Regimuri DAPT pentru tratamentul extins (incluzând aspirina 75-100 mg o doză pe zi)</i>				
Clopidogrel (DAPT trial)	75 mg/zi	Pacienți post IM care au tolerat DAPT timp de un an	63	105
Prasugrel (DAPT trial)	10 mg/zi (5 mg/zi dacă greutatea corporală <60 kg sau vârsta >75 ani)	Pacienți post PCI pentru IM care au tolerat DAPT timp de un an	63	105
Ticagrelor (PEGASUS-TIMI 54)	60/90 mg /doză dublă	Pacienți post IM care au tolerat DAPT timp de un an	84	81

Medicamentele (pe lângă aspirină 75-100 mg/zi) pentru opțiunile de tratament extins ale DAPT sunt în ordine alfabetică. Pentru indicații și definiții ale riscului înalt/moderat și pentru riscul de sângerare vezi Tabelul 9 și Figura 7. NNT se referă la obiectivele ischemice primare ale trialurilor respective și NNH se referă la obiectivele cheie de siguranță (sângerare). Numerele NNT și NNH din trialul DAPT sunt numere grupate pentru clopidogrel și prasugrel. CAD = boala arterială coronariană; COMPASS = Rezultatele cardiovasculare pentru pacienții care utilizează strategii de anticoagulare; DAPT = terapie dublă antiplachetară; DAT = terapie dublă antitrombotică; IM = infarct miocardic; NNH = numărul de pacienți tratați necesari pentru apariția unei reacții adverse; NNT = numărul de pacienți necesari a fi tratați; PAD = boala arterială periferică; PCI = intervenție coronariană percutană; PEGASUS-TIMI 54 Prevenția evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu infarct miocardic în antecedente prin utilizarea de Ticagrelor în comparație cu Placebo pe un tratament de fond cu aspirină - Tromboliză în infarctul miocardic 54.

contrabalansat de o creștere a sângerărilor minore. În plus, beneficiul cangrelor-ului în privința ratelor evenimentelor ischemice a fost atenuat în CHAMPION PCI prin administrarea de clopidogrel, pe când date pentru utilizarea împreună cu ticagrelor sau prasugrel sunt limitate. Datorită eficacității sale dovedite în prevenirea trombozei de stent intraprocedurale cât și postprocedural la pacienții fără inhibitor de receptor P2Y₁₂, cangrelor-ul poate fi luat în considerare de la caz la caz la pacienții care nu au primit inhibitor de receptor P2Y₁₂, cu SCA non-ST care urmează să beneficieze de PCI (vezi ghidurile ESC/EACTS din 2018 despre revascularizarea miocardică pentru mai multe detalii).

5.1.4 Tratamentul post-intervențional și de întreținere

După PCI la pacienții cu SCA non-ST, DAPT care constă dintr-un inhibitor de receptor de P2Y₁₂ adăugat la aspirină este în general recomandat pentru 12 luni, indiferent de tipul stentului, în absența contraindicațiilor. În situații clinice specifice, durata DAPT poate fi scurtată (<12 luni), extinsă (>12 luni, vezi Figura 7 și Tabelele 10 și 11), sau modificată (schimb DAPT, deescaladare DAPT), iar aceste decizii depind de judecata clinică individuală condusă de riscul ischemic și de sângerare al pacientului, apariția evenimentelor adverse, comorbidități, medicație asociată și disponibilitatea medicamentelor respective. Pentru o descriere detaliată a numeroaselor trialuri care au comparat diferite durate ale DAPT (în special 3-6 luni

vs 12 luni în SCA non-ST), vă rugăm să consultați 2017 ESC Focused update on DAPT in CAD și trialurile recent publicate. La pacienții cu SCA non-ST și implantare de stent care sunt la risc mare de sângerare (ex. PRECISE-DAPT ≥ 25 sau ARC-HBR), întreruperea inhibitorului de receptor de P2Y₁₂ după 3-6 luni ar trebui luată în considerare. La pacienții cu un risc mare de sângerare, definit ca un episod recent de sângerare în ultima lună sau intervenție chirurgicală plănuită, nu amânabilă în viitorul apropiat, asocierea timp de 1 lună a aspirinei și clopidogrelului ar trebui luată în considerare.

Patru trialuri recente (n = 29089) au explorat beneficiul unui durate scurtate de DAPT la 1-3 luni. Au fost incluși pacienți cu risc ischemic scăzut-intermediar și pacienți cu risc scăzut de sângerare, fiind utilizată o trecere precoce la monoterapia cu clopidogrel/ticagrelor. Rata tuturor evenimentelor hemoragice a fost redusă, cu o tendință favorabilă către mai puține evenimente ischemice inclusiv infarct miocardic. Important este faptul că mai mult de 50% au avut SCA ca și criteriu de includere. În special trialul *Ticagrelor With Aspirin or Alone in High-Risk Patients after coronary intervention* (TWILIGHT) a examinat efectul ticagrelor în monoterapie vs. ticagrelor plus aspirină urmărind în special sângerările relevante clinic printre pacienții la risc înalt pentru sângerare sau evenimente ischemice care au beneficiat de PCI, conform criteriului de includere.

Cu toate acestea, acești pacienți nu au avut risc crescut de sângerare (HBR) conform criteriilor HBR

Tabel 11 Criterii de risc pentru extinderea tratamentului cu un agent antitrombotic secundar

Risc trombotic înalt (Clasa IIa)	Risc trombotic moderat (Clasa IIb)
CAD complexă și cel puțin un criteriu	CAD non-complexă și cel puțin un criteriu
Potențiatori de risc	
Diabet zaharat ce necesită tratament	Diabet zaharat ce necesită tratament
Istoric de IM recurent	Istoric de IM recurent
Orice CAD multivasculară	Boală multivasculară (CAD plus PAD)
Boală multivasculară (CAD plus PAD)	BRC cu eGFR 15-59 mL/min/1,73 m ²
CAD prematură (<45 ani) sau accelerată (o nouă leziune într-un interval de 2 ani)	
CAD cu boala sistemică inflamatorie concomitentă (ex. virusul imunodeficienței umane, lupus eritematos sistemic, artrită cronică)	
BRC cu eGFR 15-59 mL/min/1,73 m ²	
Aspecte tehnice	
Cel puțin 3 stenturi implantate	
Cel puțin 3 leziuni tratate	
Lungime totală a stentului >60 mm	
Istoric de revascularizare complexă (trunchi coronarian, stentare de bifurcației cu ≥2 stenturi implantate, ocluzie totală cronică, stentarea ultimului vas patent)	
Istoric de tromboză a stentului pe terapie antiplachetară	

În linie cu recomandările ghidului, pacienții cu CAD sunt împărțiți în 2 grupuri diferite de risc (risc ischemic sau trombotic înalt crescut vs moderat crescut). Clasificarea pacienților în funcție de CAD complexă vs non-complexă este bazată pe judecata clinică individuală bazată pe istoricul cardiovascular al pacientului și/sau anatomia coronariană. Selectarea și compunerea factorilor de creștere a riscului se bazează pe dovezile combinate ale trialurilor clinice despre tratamentul extins antitrombotic la pacienții cu CAD și pe datele din registrele asociate. 228—230
CAD = boala coronariană aterosclerotică; CKD/BRC = boala renală cronică; eGFR = rata de filtrare glomerulară estimată; IM = infarct miocardic; PAD = boală arterială periferică.

și a frecvenței evenimentelor de sângerare la urmărirea de control. Pe baza acestui studiu, acești pacienți au fost mai degrabă în cohorta de risc scăzut ischemic și hemoragic, deși mai mult de două treimi au avut un sindrom coronarian acut (SCA). După 3 luni de tratament cu Ticagrelor plus aspirină, pacienții care nu au avut un eveniment major hemoragic sau ischemic, au continuat să ia Ticagrelor și au fost desemnați aleatoriu să primească Aspirină sau Placebo pentru 1 an. Obiectivul primar al BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) pentru tipul 2, 3 sau 5 de sângerare a fost redus semnificativ prin sistarea Aspirinei (4,0 vs 7,1%; HR 0,56, 95% CI 0,45-0,68, P<0,001) cu o interacțiune semnificativă în conformitate cu SCA la prezentare. Acest studiu nu a avut semnificație statistică pe obiectivul compozit al mortalității de orice cauză, IM non-fatal sau AVC non-fatal. Cu toate acestea, în testele de explorare a ipotezelor pentru non-inferioritate, nu a existat nicio dovadă de creștere a riscului ischemic. Ar trebui să fie cunoscut faptul că ratele de evenimente ischemice actuale în TWILIGHT au fost reduse în comparație cu alte trialuri pentru pacienții PCI considerați la risc crescut. Contrar acestui lucru și bazat pe rezultatele studiilor DAPT și ale PEGASUS-TIMI 54, la pacienții cu SCA care au tolerat DAPT fără o complicație hemoragică, DAPT administrat prelungit >12 luni ar trebui luat în considerare la cei cu risc trombotic înalt și fără risc crescut de sân-

gerări majore sau amenințătoare de viață și ar putea fi luat în considerare la pacienții cu risc trombotic moderat crescut. (vezi Figura 7 și Tabelele 10 și 11). De reținut că doza de 60 mg de ticagrelor bis in die [b.i.d. (de două ori pe zi)] a fost mai bine tolerată decât doza de 90 mg b.i.d. și această doză este acum aprobată în majoritatea țărilor (deși nu în toate) pentru această indicație.

Schimbul între inhibitorii orali ai receptorului P2Y₁₂ este uzuală iar motivele schimbării pot să includă complicații hemoragice (sau teama legată de sângerare), reacții adverse non-hemoragice (ex: dispnee pentru ticagrelor, reacții alergice), precum și factorii socio-economici. Schimbul dintre inhibitorii orali ai receptorului P2Y₁₂ poate fi luat în considerare în cazuri selecționate, iar pentru o descriere mai detaliată despre schimbul dintre tratamentele antiplachetare, pot fi consultate Consensul Internațional de Experți în schimbarea terapiei cu inhibitori de receptori P2Y₁₂ și actualizarea datelor despre tratamentul DAPT publicat de ESC în 2017.¹⁶⁹

Deescaladarea DAPT (înlocuirea unui medicament mai potent precum prasugrel sau ticagrelor cu clopidogrel) la pacienții cu SCA non-ST, poate fi luată în considerare ca un regim alternativ de tratament. Cu toate acestea, este important de reținut că există un potențial de creștere al riscului ischemic după o deescaladare uniformă a terapiei cu inhibitori al recep-

Recomandări pentru tratamentul post-intervențional și de întreținere la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
La pacienții cu SCA non-ST tratați prin implantare de stent coronarian, DAPT cu un inhibitor al receptorului P2Y12 pe lângă aspirină este recomandat timp de 12 luni, cu excepția cazului în care există contraindicații, cum ar fi riscul excesiv de sângerare. ^{170,171,225}	I	A
Prelungirea duratei tratamentului antitrombotic		
Adăugarea unui al doilea agent antitrombotic la aspirină pentru extinderea prevenției secundare pe termen lung ar trebui luată în considerare la pacienții cu risc crescut de evenimente ischemice și fără risc crescut de sângerare majoră sau amenințătoare de viață (vezi Tabelul 9 și II pentru opțiuni). ^{162,212,213,214,223}	IIa	A
Adăugarea unui al doilea agent antitrombotic la aspirină pentru extinderea prevenției secundare pe termen lung poate fi luată în considerare la pacienții cu risc ischemic moderat crescut și fără risc crescut de sângerare majoră sau amenințătoare de viață. (vezi Tabelul 9 și II pentru opțiuni). ^{162,212,213,214,223}	IIb	A
La pacienții cu SCA fără accident vascular cerebral anterior/ atac ischemic tranzitor, care prezintă un risc ischemic înalt și un risc scăzut de sângerare și care primesc aspirină și clopidogrel, poate fi luată în considerare doza mică de rivaroxaban (2,5 mg doza dublă timp de aproximativ 1 an) după întreruperea tratamentului anticoagulant parenteral. ²²⁴	IIb	B
Scurtarea duratei tratamentului antitrombotic		
După implantarea de stent la pacienții cu risc crescut de sângerare (de ex.: Criteriile PRECISE-DAPT ≥ 25 sau ARC-HBR îndeplinite), întreruperea tratamentului cu inhibitori ai receptorilor P2Y12 ar trebui luată în considerare după 3 luni. ^{154,226}	IIa	B
După implantarea de stent la pacienții supuși unei strategii de DAPT, ar trebui luată în considerare oprirea aspirinei după 3-6 luni, în funcție de balanța dintre riscul ischemic și riscul de sângerare. ^{208,209,227}	IIa	A
Deescaladarea tratamentului cu inhibitor al receptorului P2Y12 (de exemplu, trecerea de la prasugrel sau ticagrelor la clopidogrel) poate fi considerată o strategie alternativă la DAPT, în special pentru pacienții cu SCA pentru care inhibiția plachetară potentă este considerată inadecvată. Deescaladarea poate fi făcută fără îndrumare ghidată, pe baza judecății clinice, fie ghidată de testarea funcției trombocitelor sau de genotiparea CYP2C19, în funcție de profilul de risc al pacientului și de disponibilitatea analizelor respective. ^{218,220,221}	IIb	A

SCA = Sindrom Coronarian Acut; ARC-HBR = Academic Research Consortium - High Bleeding Risk; b.i.d. = bis in die (de două ori pe zi); DAPT = terapie dublă antiplachetară; SCA non-ST = Sindrom Coronarian Acut Fără Supradenivelare de Segment ST; PRECISE-DAPT = Precizarea complicațiilor hemoragice la pacienții supuși implantării de stent și ulterior terapiei duble antiplachetare.

^a Clasă de recomandare

^b Nivel de dovadă.

torului P2Y12 după PCI, în special dacă este efectuată imediat (<30 de zile), după evenimentul index. Într-adevăr, trialuri dedicate la scală largă pentru o deescaladare DAPT uniformă și neghidată lipsesc, iar date valabile pentru o deescaladare uniformă raportează date în contradictoriu. Bazat pe rezultatele TROPICAL-ACS (Testarea Capacității de Răspuns la Inhibiția Plachetară în Tratamentul Cronic Antiplachetar în Sindroame Coronariene Acute) și pe ale trialurilor genetice POPULAR, o abordare de deescaladare ghidată DAPT, fie prin testarea funcției plachetare (TROPICAL-ACS: pacienții cu SCA non-ST și STEMI), fie prin genotiparea directă CYP2C-19 (testele genetice POPULAR: pacienții cu STEMI), poate fi luată în considerare, în cazuri selecționate de pacienți cu SCA non-ST, ca o alternativă la cele 12 luni de inhibiție plachetară potentă, în special pentru pacienții care menținerea inhibiției plachetare potente este considerată inadecvată. Pentru mai multe detalii, vă rugăm să consultați declarația actualizată a consensului de experți cu privire la funcția plachetară și testarea genetică, privind îndrumarea tratamentului cu inhibitori de re-

ceptor P2Y12 în PCI.

Recent, au apărut date despre o nouă strategie de terapie antitrombotică duală (TAD), formată din inhibitor de factor Xa cu o doză foarte scăzută de rivaroxaban (2,5 mg doza dublă) plus aspirină, iar acest regim ar trebui considerat ca o opțiune de tratament de întreținere dincolo de 12 luni post SCA-PCI. Ca modalitate de prevenție secundară, trialul COMPASS a examinat doza foarte scăzută de rivaroxaban (2.5 mg doză dublă) în combinație cu aspirina vs. aspirina în monoterapie vs. rivaroxaban 5 mg doză dublă în monoterapie. Rivaroxaban 2,5 mg doză dublă împreună cu aspirina 100 mg doză unică a redus riscul combinat ischemic compozit, mortalitatea totală (fără atingerea pragului valorii p pentru semnificație statistică, conform cu procedura Hochberg) și mortalitatea cardiovasculară, în timp ce această combinație a crescut riscul de complicații hemoragice majore fără o creștere semnificativă a riscului de evenimente hemoragice fatale, intracraniene sau de organ vital. Reduceri mai mari ale riscului absolut, au fost observate la pacienții cu risc înalt, inclusiv la cei cu diabet sau boală

multivasculară [boală arterială coronariană (CAD) și cu boală arterială periferică (PAD)]. Prin urmare, rivaroxaban (2,5 mg doză dublă) ar trebui luat în considerare împreună cu aspirina 75-100 mg/zi la pacienții cu risc trombotic înalt și fără un risc crescut de sângerări amenințătoare de viață și poate fi considerat la pacienții cu risc trombotic moderat crescut (vezi Figura 7 și Tabelele 10 și 11 pentru criteriile de selecție și definițiile riscului ischemic și ale riscului hemoragic).

Rivaroxabanul a fost de asemenea studiat în trialul ATLAS ACS 2 – TIMI 51 (Terapia anti-Xa de Redu-

cere a Evenimentelor Cardiovasculare în plus față de Terapia Standard la Subiecții cu Sindrom Coronarian Acut-Tromboliză în Infarctul Miocardic 51) pe un tratament de fond cu clopidogrel. Studiul a arătat o reducere a evenimentelor ischemice și a mortalității cardiovasculare dar cu un risc mai mare de sângerare. Cu toate acestea, lipsesc date despre un tratament de fond cu prasugrel sau ticagrelor și prin urmare, rezultatele trialurilor sunt dificil de extrapolat pentru practica contemporană care include utilizarea unui inhibitor potent de receptor P2Y₁₂.

5.2 Tratamentul farmacologic al ischemiei (Date suplimentare)

5.2.1. Tratamentul farmacologic suportiv (Date suplimentare)

5.2.2 Nitrații și beta-blocantele

Recomandări medicamentoase antiischemice în faza acută a sindromului coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Tratamentul cu nitrați sublingual sau i.v. și inițierea precoce tratamentului betablocant se recomandă la pacienții cu simptome de ischemie în curs, în lipsa contraindicațiilor.	I	C
Se recomandă continuarea terapiei betablocante cronice, exceptând pacientul cu manifestări de insuficiență cardiacă.	I	C
Administrarea nitraților i.v. se recomandă la pacienții cu hipertensiune necontrolată sau semne de insuficiență cardiacă.	I	C
La pacienții cu suspiciune/confirmare a anginei vasospastice, calciu blocantele și nitrații ar trebui luate în considerare și beta-blocantele evitate.	IIa	B

i.v. = intravenos

^a Clasa de recomandare

^b Nivel de evidență

5.3 Gestionarea agenților antiagreganți orali la pacienții care necesită anticoagulante orale de lungă durată

5.3.1. Pacienți cu fibrilație atrială fără proteze mecanice valvulare sau stenoză mitrală moderată până la severă, care suferă angioplastie sau sunt tratați medicamentos (Date suplimentare)

6-8% dintre pacienții ce suferă angioplastie, au indicație de anticoagulare orală de lungă durată și trebuie continuată timpul procedurii deoarece întreruperea sau crearea unei punți cu anticoagulante parenterale pot duce la creșterea riscului embolic și al sângerărilor.²³²⁻²³⁴ În ceea ce privește pacienții ce urmează să fie supuși angioplastiei percutane, este necunoscută siguranța creării unei punți între anticoagulantele non-antivitamină K (NOACs) și anticoagulantele parenterale sau a continuării NOACs fără administrare adițională de anticoagulant parenteral, în timp ce la pacienții tratați cu anticoagulant tip antivitamină K, cu INR >2,5, nu este necesară adăugarea anticoagulantelor parenterale. Strategiile privind minimalizarea complicațiilor angioplastiei percutanate la pacienții sub anticoagulant oral sunt listate în Tabelul 12.

Managementul pacienților cu SCA-NSTE supuși angioplastiei percutane care necesită terapie de lungă durată cu anticoagulant oral provine din subgrupuri ale unor studii clinice randomizate (vezi Tabel 13 și Date suplimentare secțiunea 5.3.1).²³⁸⁻²⁴²

În general, la pacienții cu fibrilație atrială fără proteze valvulare metalice și fără stenoză mitrală moderată până la severă, dovezile susțin folosirea NOAC în de-

trimentul antivitaminelor K, din punctul de vedere al siguranței (ex. risc hemoragic mai scăzut).

Terapia antitrombotică duală cu NOAC în doză pentru prevenția accidentului vascular cerebral și a unui antiagregant plachetar (de preferat clopidogrel, ales în peste 90% din trialuri) este strategia recomandată până la 12 luni, după o perioadă scurtă (până la o săptămână) de terapie antitrombotică triplă (TAT). (cu NOAC și dublă antiagregare plachetară). (Figura 8) Deși niciunul dintre studiile clinice randomizate nu a fost conceput pentru a identifica diferențele mici dintre evenimentele ischemice, s-a observat un risc numeric mai mare de tromboză intrastent și infarct miocardic, în unele trialuri ar putea fi compensat de riscul mai mare de sângerare, rezultând un efect neutru pe evenimentele adverse cardiovasculare majore sau de deces în ansamblu.^{243,244}

În contradicție cu strategia implicită, la pacienții cu risc mare de sângerare, dubla terapie antitrombotică trebuie redusă la 6 luni, prin scoaterea antiagregantului plachetar; în timp ce la pacienții cu risc ischemic crescut, tripla terapie antitrombotică ar trebui prelungită până la o lună, urmând apoi dubla terapie până la 12 luni. În prezent, există dovezi limitate care să sprijine utilizarea dublei terapii care să includă NOAC în asociere cu ticagrelor sau prasugrel, ca alternativă a triplei terapii antitrombotice după angioplastie coronariană percutană. După stentarea coronariană, dubla terapie antiagregantă cu aspirină și ticagrelor sau prasugrel, fără NOAC, poate fi considerată ca alternativă la tripla terapie antitrombotică la pacienții cu risc ischemic crescut și fibrilație atrială și un factor

Tabel 12. Sugestii de strategii privind reducerea riscului de sângerare privind angioplastia percutană

- Ajustarea dozei de anticoagulant la funcția renală și masa coroporală, în special la femei și bătrâni
- Abord arterial radial ca acces preferat
- Administrarea de inhibitori de pompă protonică la pacienții cu dublă antiagregare plachetară la risc mai mare (față de medie) de sângerare gastrointestinală (ex. istoric de ulcer/hemoragie gastrointestinală, terapie anticoagulantă, terapie cronică cu antiinflamatoare steroidiene sau non-steroidiene sau două sau mai multe:
 - a. Vârstă >65 de ani
 - b. Dispepsie
 - c. Reflux gastroesofagian
 - d. Infecție cu *Helicobacter pylori*
 - e. Consum cronic de alcool
- La pacienții în tratament cu anticoagulant oral:
 - a. Efectuare angioplastiei percutane fără a intrerupe anticoagulantele de tip antivitamină K sau NOAC
 - b. La pacienții sub antivitamină K, nu se va administra HNF dacă INR >2,5
 - c. La pacienții sub NOAC, indiferent de momentul ultimei administrări ale acestora, se adaugă anticoagulant parenteral în doză mică (ex. enoxaparină 0,5 mg/kg iv sau HFN 60UI/kg)
- Aspirina este indicată, dar tratamentul prealabil cu inhibitori P2Y12 este de evitat
- Inhibitorii de GP IIb/IIIa numai pentru salvare sau pentru complicații periprocedurale

GP = glicoproteină; INR = international normalized ration; i.v. = intravenos; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; HNF = heparină nefracționată.

de risc pentru accident vascular cerebral (exceptând sexul pacientului), în primele 4 săptămâni. În ceea ce privește necesitatea de a continua terapia antiagregantă peste 12 luni, studiul AFIRE a randomizat 2236 de pacienți cu fibrilație atrială revascularizați prin angioplastie coronariană percutană sau prin by-pass aortocoronarian la peste un an sau cu boală coronariană ischemică documentată, pentru a primi fie monoterapie cu rivaroxaban, fie combinație de rivaroxaban cu un singur agent agregant. Monoterapia cu rivaroxaban (15 mg/zi sau 10 mg/zi la un clearance al creatininei între 15-49 mL/min) și a arătat noninferitatea față de terapia combinată, obiectivul primar fiind accidentul

vascular cerebral, embolia sistemică, infarctul miocardic, angina instabilă care necesită revascularizare sau decesul (HR 0,27, 95% CI 0,55-0,95).

Monoterapia cu rivaroxaban a fost superioară pentru obiectivul primar de siguranță al sângerării majore (HR 0,59, IC 95% 0,39-0,89). La pacienții cu SCA-NSTE tratați medicamentos, datele actuale susțin DAT față de TAT, cu un singur agent antiplachetar (cel mai frecvent clopidogrel) pentru cel puțin 6 luni.²⁴⁷ Într-un registru, riscul de sângerare a fost crescut la 90 de zile, dar nu și la 1 an, la pacienții cu triplă terapie antitrombotică în comparație cu AVK și un singur agent antiplachetar. În plus, warfarina plus clo-

Tabel 13 Studii clinice randomizate ce au inclus pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST ce au necesitat terapie anticoagulantă și antiagregantă

RCT	n	Comparația	Obiectiv final principal	Obiectiv final secundar
WOEST ²³⁹	573	DAT (VKA + C) timp de 12 luni vs. TAT (VKA + A + C) timp de 12 luni	Sângerare TIMI mai scăzute cu DAT vs TAT la 1 an (HR 0,36, 95% CI 0,26-0,50)	IM + accident vascular cerebral + revascularizare țintită a vaselor + tromboză intrastent: fără diferențe. Mortalitate de orice cauză mai mică cu DAT vs TAT la 1 an (HR 0,39, 95% CI 0,16-0,93)
ISAR-TRIPLE ²⁵⁰	614	6 săptămâni TAT (VKA + A + C), apoi DAT (VKA + A) vs. 6 luni TAT (VKA + A + C)	Deces + IM + tromboză intrastent + accident vascular cerebral sau sângerări TIMI majore la 9 luni: fără diferențe	Moarte cardiacă + IM + tromboză intrastent + accident vascular cerebral: fără diferențe. Sângerări TIMI majore: fără diferențe
PIONEER AF-PCI ²⁴⁰	2124	DAT (rivaroxaban 15 mg/day + C) Timp de 12 luni) vs. TAT modificată (rivaroxaban 2.5 mg de două ori pe zi + A + C pentru 1, 6 sau 12 luni) vs. TAT (VKA + A + C pentru 1, 6 sau 12 luni)	Sângerări clinic semnificative mai scăzute cu DAT (HR 0,59, 95% CI 0,47-0,76) sau TAT modificată (HR 0,63, 95% CI 0,50-0,80) vs. TAT	Deces cardiovascular + IM + accident vascular cerebral: fără diferențe. Deces de orice cauză + reinternări mai scăzute cu DAT (HR 0,79, CI 0,69-0,94) sau TAT modificată (HR 0,75, CI 0,62-0,90) vs. TAT
RE-DUAL PCI ²³⁸	2725	TAT (VKA + A + b C) până la 3 luni vs. DAT (dabigatran 110 sau 150 mg de două ori pe zi + C + T)	Sângerări majore sau non-majore relevante clinic mai scăzute cu DAT 110mg (HR 0,52, 95% CI 0,42-0,63) sau DAT 150 mg (HR 0,72, 95% CI 0,58-0,88) vs. TAT	IM + accident vascular cerebral + embolii sistemice + deces, revascularizare neplanificată: fără diferențe
AUGUSTUS ²⁴¹	4614	DAT1 (apixaban 5 mg de două ori pe zi + C sau T sau P) vs. DAT2 (VKA + C sau T sau P) vs. TAT1 (apixaban 5 mg de două ori pe zi + A + C sau T sau P) vs. TAT2 (VKA + A + C sau T sau P)	Sângerări majore sau non-majore relevante clinic mai scăzute cu DAT1 (HR 0,69, 95% CI 0,58-0,81) vs. alte regimuri	Deces + spitalizare mai mică cu apixaban (HR 0,83, 95% CI 0,74-0,93) Fără diferențe cu aspirină
ENTRUST- AF PCI ²⁵¹	1506	DAT (edoxaban 60 mg + C or T sau P) vs. TAT (VKA + A + C or T sau P)	Sângerări majore sau non-majore relevante clinic non-inferioare între DAT sau TAT (HR 0,83, 95% CI 0,65-1,05, P=0,0010 pentru non-inferioritate)	Deces cardiovascular + accident vascular cerebral + embolie sistemică + IM + tromboză intrastent: fără diferențe între DAT și TAT

A = aspirină; AF = atrial fibrillation – fibrilație atrială; AUGUSTUS = Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation; C = clopidogrel; CI = confidence interval – interval de încredere; DAT = dual antithrombotic therapy – terapie antitrombotică duală; ENTRUST-AF PCI = Edoxaban Treatment versus VKA in Patients with AF Undergoing PCI; HR = hazard ratio; ISAR-TRIPLE = Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation; MI = myocardial infarction; 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 = randomized controlled trial – studii randomizate controlate; 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 = triple antithrombotic therapy; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction; VKA = vitamin K antagonist; WOEST = What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting; Nr = număr.

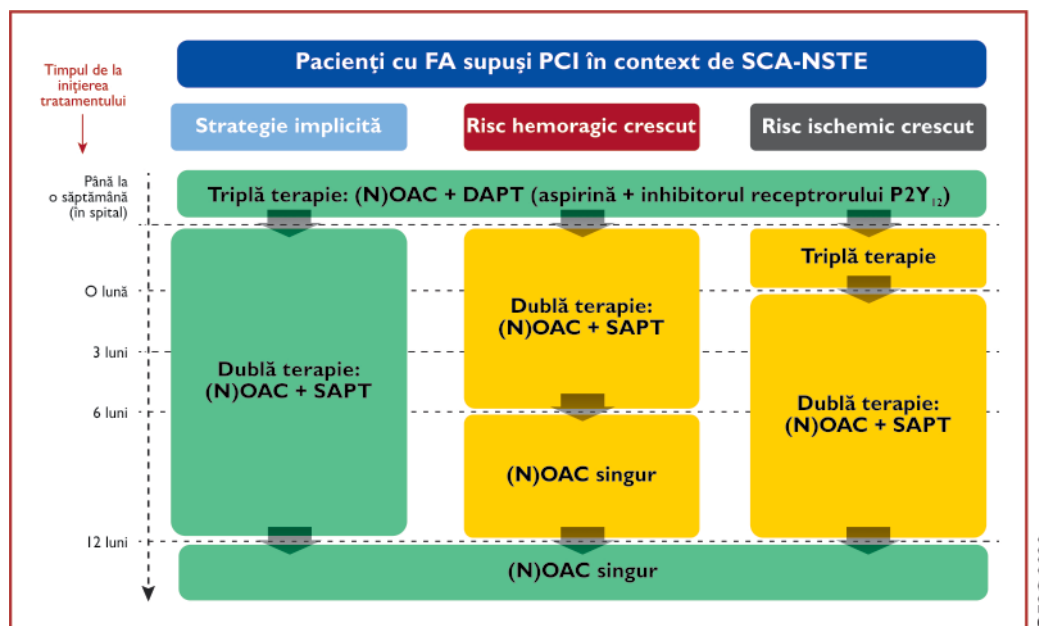


Figura 8 Algoritm pentru terapie antitrombotică la pacienții cu sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST și fibrilație atrială supuși angioplastiei coronariene percutane sau managementului medical. Culoarele verde (clasa I) și galben (clasa IIa) denotă clasele de recomandare. OAC (anticoagulant oral); de preferat NOAC în locul AVK în toate situațiile, în lipsa contraindicațiilor. Pentru ambele regimuri DAT și TAT, recomandarea dozelor de NOAC sunt după cum urmează:

- 1) Apixaban 5 mg de două ori pe zi²⁴¹
- 2) Dabigatran 110 mg sau 150 mg de două ori pe zi²³⁸
- 3) Edoxaban 60 mg/zi
- 4) Rivaroxaban 15 mg sau 20 mg/zi

Reducerea dozelor de NOAC sunt recomandate la pacienții cu insuficiență renală și trebuie luată în considerare la pacienții cu ARC-HBR (vezi Tabel 7).¹⁵⁸ SAPT: de preferat un inhibitor de P2Y₁₂ în locul aspirinei. Ticagrelor poate fi luat în considerare la pacienții cu risc ischemic înalt și risc scăzut de sângerare. Tratamentul >1 lună: ACO + DAPT (TAT) până la 6 luni poate fi luat în considerare la anumiți pacienți cu risc ischemic crescut (IIa C). Tratament >12 luni: ACO + SAPT poate fi luat în considerare la anumiți pacienți cu risc ischemic crescut. ARC-HBR vezi Tabel 7 și în plus, cu un scor PRECISE-DAPT 25. Riscul trombotic sau ischemic înalt este definit în Tabel 11.

AF = atrial fibrillation – fibrilație atrială; ARC-HBR = Academic Research Consortium-High Bleeding Risk (Consortiul de cercetare academică pentru riscul ridicat de sângerare; DAPT = dual antiplatelet therapy – terapie antiplachetară duală; DAT = dual antithrombotic therapy – terapie antitrombotică duală; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant – anticoagulant oral antagonist non-vitamina K; SCA-NSTE – sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST; ACO = anticoagulant oral; PCI = percutaneous coronary intervention – angioplastie coronariană percutană; PRECISE-DAPT = PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy; SAPT = single antiplatelet therapy – mono terapie antiplachetară; TAT = triple antithrombotic therapy – tripla terapie trombotică; AVK = antagonist de vitamină K.

pidogrelul au dus la reducerea ne semnificativă a sângerărilor, comparativ cu tripla terapie antitrombotică, cu o reducere ne semnificativă a infactului de miocard sau a decesului cardiovascular. În studiul AUGUSTUS, aproximativ 23% dintre pacienții incluși au fost tratați medicamentos. La acești pacienți, apixabanul a redus sângerările față de AVK (HR 0,44, 95%CI 0,28-0,68) și decesele sau reinternările (HR 0,71, 95% CI 0,54-0,92), în timp ce nu s-au observat diferențe semnificative privind decesele sau evenimentele ischemice (HR 0,71, 95% CI 0,46-1,09). Aspirina vs placebo a arătat o tendință importantă spre evenimente de sângerare mai importantă (HR 1,49, 95% CI 0,98-2,26), dar nu semnificative în rândul deceselor sau respitalizărilor (HR 1,16, 95% CI 0,90-1,51) sau în rândul evenimentelor ischemice (HR 1,01, 95% CI 0,66-1,55).

5.3.2 Pacienți care necesită antagoniști ai vitaminei K sau care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de by-pass coronarian

La pacienții la care AVK este obligatoriu (ex. pacienți cu proteze valvulare metalice), dubla terapie antitrombotică cu AVK și un antiagregant plachetar (de preferat clopidogrel) este indicată după o scurtă perioadă intraspitalicească de triplă terapie antitrombotică (cu aspirină și clopidogrel).²³⁹ Comparativ cu tripla terapie antitrombotică (conținând AVK plus aspirină și clopidogrel), dubla terapie antitrombotică (AVK plus clopidogrel) a fost asociată cu o tendință de reducere a sângerărilor majore (OR 0,58, 95%CI 0,31-1,08) într-o rețea de metanalize, deși nu s-a observat nicio diferență semnificativă privind evenimentele adverse majore cardiovasculare (OR 0,96, 95% CI

0,60-1,46).²⁴³

CABG la pacienții anticoagulați complet a fost asociat cu un risc crescut de sângerare, prin urmare întreruperea AVK înainte de CABG este recomandată în cazurile non-urgente. În chirurgia de urgență, o combinație între concentrate de complex de protrombină

cu patru factori inactivați (25 UI/kg) și vitamină K orală este necesară pentru a obține rapid și susținut restabilirea hemostazei în momentul intervenției chirurgicale.²⁵² În timp ce experiența este limitată la pacienții tratați cu NOAC care necesită intervenție chirurgicală de urgență, s-a sugerat utilizarea concentratelor

Recomandări pentru combinarea agenților antiplachetari și anticoagulantelor la pacienții cu SCA-NSTE care necesită anticoagulare orală cronică

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Prevenția accidentului vascular cerebral este recomandată la pacienții cu fibrilație atrială cu scor non-sex CHA2DS2-VASc ≥1 (scor ≥1 la bărbați sau ≥2 la femei). Pentru pacienții cu ≥2 factori de risc non-sex, se recomandă ACO. ²⁵⁵⁻²⁵⁹	I	A
Pentru pacienții cu 1 factor de risc non-sex, ACO ar trebui luată în considerare și tratamentul ar trebui individualizat bazat pe beneficiul clinic și avută în vedere preferința pacientului. ²⁶⁰⁻²⁶³	IIa	B
O angiografie coronariană precoce ar trebui luată în calcul la pacienții cu risc hemoragic înalt, indiferent de expunerea la ACO, pentru accelerarea alocării tratamentului (medical vs. PCI vs. CABG) și pentru a stabili regimul antitrombotic optim..	IIa	C
Pacienți supuși stentării coronariene		
Anticoagularea		
În timpul PCI, adăugarea anticoagularii parenterale este recomandată, indiferent de momentul administrării ultimei doze de NOAC și dacă INR este <2,5 la pacienții tratați cu AVK.	I	C
La pacienții cu indicație de ACO cu AVK în combinație cu aspirina și/sau clopidogrel, doza AVK trebuie să fie reglată cu atenție, cu o țintă a INR între 2,0-2,5 și cu un timp în intervalul terapeutic >70%. ^{236,238-241}	IIa	B
Neîntreruperea anticoagularii cu AVK sau NOAC ar trebui luată în considerare în faza periprocedurală.	IIa	C
Tratamentul antiplachetar		
La pacienții cu FIA și scor CHA2DS2-VASc ≥1 la bărbați și ≥ la femei, după o scurtă perioadă de triplă terapie antitrombotică (până la o săptămână de la evenimentul acut), dubla terapie antitrombotică este recomandată ca strategie implicită, utilizând un NOAC în doza recomandată pentru prevenția AVC și un singur agent antiplachetar (de preferat clopidogrel). ^{238-241,244,245}	I	A
Se recomandă administrarea de dublă antiagregare plachetară conținând aspirină și clopidogrel, până la o săptămână. ^{238-241,244,245}	I	A
Se recomandă întreruperea tratamentului antiplachetar după 12 luni la pacienții tratați cu ACO. ^{236-239,246}	I	B
La pacienții tratați cu AVK (ex. proteze valvulare metalice), clopidogrelul singur trebuie luat în considerare la pacienți selecți (HAS-BLEAD 3 sau cu ARC-HBR și risc scăzut de tromboză intrastent), timp de până la 12 luni. ²³⁶	IIa	B
Când rivaroxaban este utilizat, iar riscul înalt de sângerare depășește riscul de tromboză intrastent sau de AVC ischemic, rivaroxaban 15mg/zi ar trebui luat în considerare, în comparație cu rivaroxaban 20 mg/zi, pe durata administrării concomitente a monoterapiei sau dublei terapii antiagregante. ^{240,245}	IIa	B
La pacienții cu risc înalt de sângerare (HAS-BLEAD ≥3), dabigatran 110 mg de două ori pe zi ar trebui luat în considerare, în comparație cu dabigatran 150 mg de două ori pe zi, pe durata administrării concomitente a monoterapiei sau dublei terapii antiagregante, pentru a atenua riscul de sângerare. ²³⁸	IIa	B
La pacienții tratați cu un ACO, aspirină plus clopidogrel peste o săptămână și până la o lună, ar trebui considerate la cei cu risc ischemic crescut și alte caracteristici anatomice/procedurale care depășesc riscul de sângerare (Tabel II).	IIa	C
Dubla terapie antitrombotică (cu un ACO și ticagrelor sau prasugrel) poate fi considerată ca alternativă a triplei terapii antitrombotice (cu un ACO, aspirină și clopidogrel), la pacienții cu risc mediu sau înalt de tromboză intrastent, indiferent de tipul de stent utilizat.	IIb	C
Nu se recomandă utilizarea ticagrelor sau prasugrel ca parte a triplei terapii antitrombotice	III	C
Pacienții tratați medicamentos		
Combinația dintre un agent antiplachetar și un ACO ar trebui luată în considerare până la un an. ^{241,247}	IIa	C
La pacienții cu fibrilație atrială, apixaban 5 mg de două ori pe zi și un singur antiagregant plachetar (clopidogrel) pentru cel puțin 6 luni pot fi luate în considerare. ^{241,247}	IIb	B

ARC-HBR = Academic Research Consortium – High Bleeding Risk; CABG = bypass coronarian; CHA2DS2-VASc = Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years (2 puncte), Diabetes, Stroke (2 puncte), Vascular disease, Age 65-74, Sex category (female); HAS-BLED = hypertension, abnormal renal and liver function (1 point each), stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, older patients (>65 years), drugs and alcohol (1 point each); HBR = high bleeding risk (vezi Tabel 7); INR = international normalized ratio; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; ACO = anticoagulant/anticoagulare orală; PCI = intervenție coronariană percutană; AVK antagonist de vitamina K;

^a Clasă de recomandare

^b Nivel de evidență

de complex de protrombină de factori activași pentru restabilirea hemostazei.²⁵³ Agenții reversibili ar putea reprezenta o opțiune suplimentară la acești pacienți.²⁵⁴ În cazul unui CABG programat, se recomandă o întrerupere a NOAC cu 48 de ore înainte (o perioadă mai lungă ar putea fi necesară la pacienții cu funcție renală afectată). La pacienți cu sindrom coronarian acut cu indicație de ACO, anticoagularea post CABG ar trebui reluată imediat ce sângerarea este controlată, posibil în combinație cu un agent antiagregant, în timp ce tripla terapie antitrombotică trebuie evitată, vezi și Valgimigli și colab.¹⁶⁹

5.4 Managementul sângerărilor acute (Date suplimentare)

6. TRATAMENTE INVAZIVE

6.1. Angiografia coronariană invazivă și revascularizare

Angiografia coronariană facilitează clarificarea presu-pusei etiologii ischemice a durerii toracice anginoase,

drept consecință a unei leziuni responsabile sau nu. În primul caz, leziunea responsabilă poate fi ulterior tratată prin intermediul PCI, în cadrul aceleiași proceduri sau prin CABG, depinzând de morfologia leziunii și de profilul de risc al pacientului (vezi secțiunea 6.4). În cazul din urmă, excluderea unei leziuni responsabile, deschide drumul către investigațiile diagnostice ulterioare, dezvăluind în cele din urmă cauza durerii toracice și/sau a leziunii miocardice (vezi secțiunea 7). Cu toate acestea, angiografia coronariană invazivă prezintă un anumit risc de complicații procedurale, care trebuie luat în considerare în managementul decizional.

6.1.1 Abordarea invazivă de rutină vs abordarea invazivă selectivă (Date suplimentare)

Strategia invazivă de rutină înseamnă că pacientul este propus pentru a efectua angiografie coronariană invazivă. Urmând o strategie invazivă selectivă, angiografia coronariană invazivă va fi efectuată doar ca urmare a unor simptome recurente, a unor dovezi

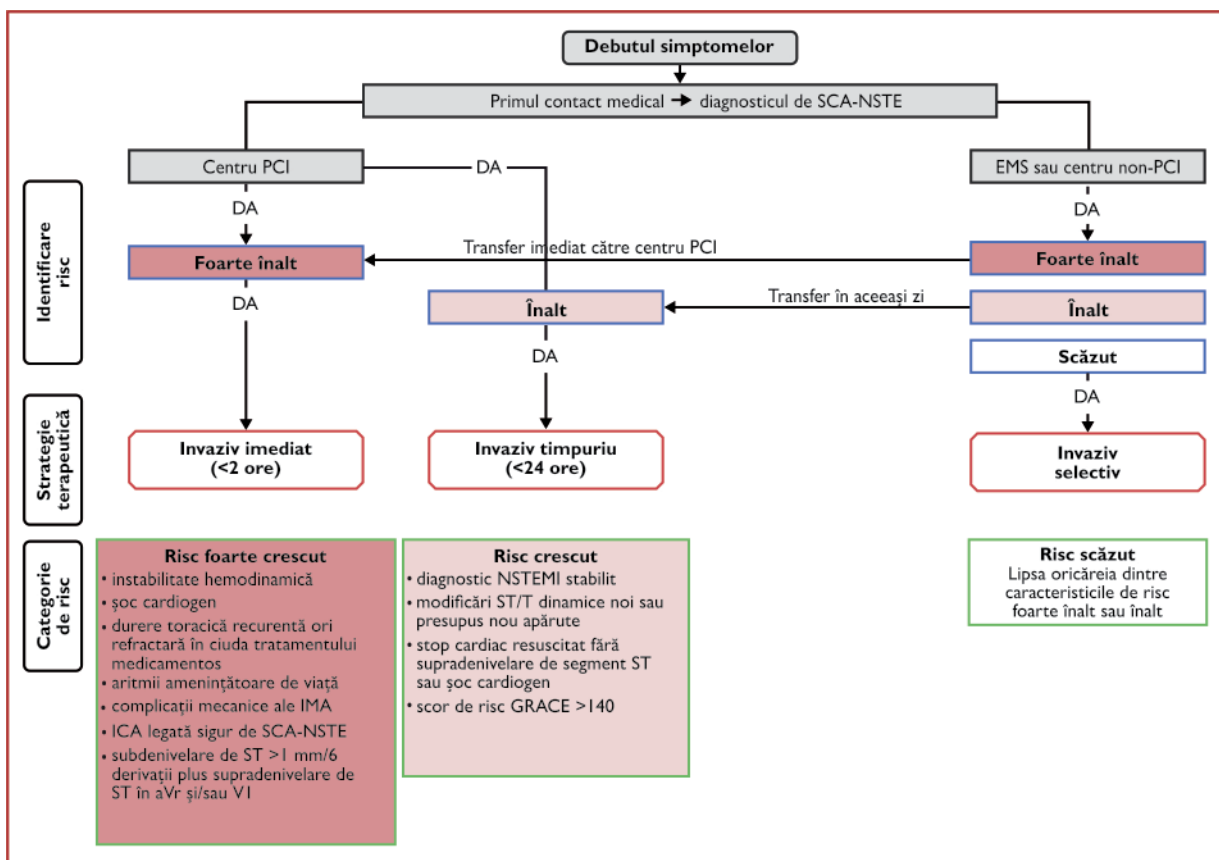


Figura 9 Selecția strategiei de tratament a pacienților cu SCA-NSTE și calendarul în funcția de stratificarea inițială a riscului. EMS= serviciu medical de urgență; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; MI = infarct miocardic; NSTEME-ACS = sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST; NSTEMI = infarct miocardic acut fără supradenivelare de ST; PCI = intervenție coronariană percutană.

obiective de ischemie inductibilă la testarea non-invazivă sau a detectării bolii coronariene în urma efectuării angio-CTului coronarian. Multiple trialuri clinice randomizate ce au comparat strategia invazivă de rutină versus strategia invazivă selectivă au fost conduse și rezultatele lor au fost grupate în câteva meta-analize.²⁶⁶⁻²⁷⁰ Dovezile disponibile (Tabelul 2 suplimentar) arată că o strategie invazivă de rutină:

- Nu reduce riscul de mortalitate de orice cauză la pacienții cu SCA-NSTE.
- Crește riscul complicațiilor periprocedurale precum IM periprocedural și sângerarea.
- Reduce riscul apariției obiectivelor finale ischemice, în special la pacienții cu risc crescut.

Cu toate acestea, dovezile disponibile actual se bazează pe trialuri clinice randomizate vechi, care au fost efectuate înaintea unor îmbunătățiri precum abordul radial, stenturi moderne (DES), revascularizare funcțională completă pentru boală arterială coronariană multivasculară, dubla terapie antiagregantă modernă, intensificarea terapiei de reducere a lipidelor, biomarkeri contemporani și/sau disponibilitatea valorilor cut-off pentru diagnosticul infarctului miocardic spontan/periprocedural.

Rezumând, rezultatele RCTs și a metanalizelor evidențiază rolul stratificării riscului în procesul decizional și susțin investigația invazivă de rutină la pacienții cu risc crescut.

6.1.2 Calendarul strategiei invazive

6.1.2.1 Strategie invazivă imediată

Pacienții cu SCA-NSTE la risc foarte înalt (exemplu: cu cel puțin un criteriu de risc foarte înalt în acord cu Figura 9) au fost în general excluși din RCTs. Datorită unui prognostic prost pe termen scurt și lung în cazul netratării, trebuie abordată o strategie invazivă imediată (adică <2 ore de la admisia în spital, similar managementului STEMI) cu intenția de a se revasculariza, indiferent de EKG sau de rezultatul biomarkerilor. Centrele fără disponibilitate PCI 24/7 trebuie să efectueze transferul pacientului imediat.

6.1.2.2 Strategia invazivă timpurie

O strategie invazivă timpurie este definită ca angiografie coronariană realizată în termen de până la 24 de ore de la internarea în spital. Este recomandată la pacienții cu risc crescut, definiți în Figura 9. Mai multe RCTs au investigat timpul optim al angiografiei

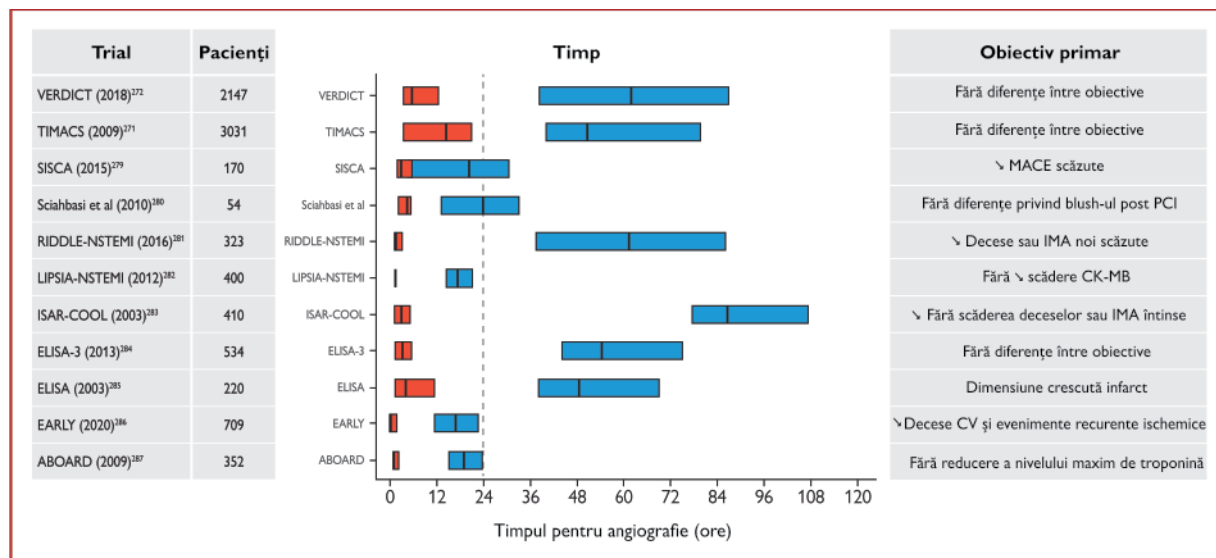


Figura 10 Timpul până la angiografia coronariană în grupurile cu intervenție timpurie/intermediară și amânată^{271,272,279-287}. Barele prezintă intervale și timpii mediani de la randomizare la angiografie în grupul cu intervenție timpurie (roșu) și amânată (albastru). În plus, descrierea constatării a obiectivului principal cu o strategie invazivă timpurie vs. amânată. Adaptată și actualizată din Jobs et al.²⁷⁷ Bazat pe meta-analiză cu pacienți cu biomarkeri crescuți, scor GRACE >140, vârstă >75 de ani și diabet a arătat beneficiul abordării invazive timpurii asupra mortalității²⁷⁷. ABOARD = Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention; CK-MB = creatinkinaza miocardică; 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 = evenimente adverse cardiovasculare majore; MI = infarct miocardic; PCI = intervenție coronariană percutană; 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.

coronariene invazive și revascularizarea în SCA-NSTE (Figura 10, Tabel suplimentar 3). Limitarea principală pentru interpretarea acestor RCTs este calcularea timpului până la angiografia coronariană invazivă (ACI), care în loc să se bazeze pe debutul durerii sau pe momentul internării în spital, s-a bazat pe timpul de randomizare. În timp ce angiografia coronariană invazivă (ACI) a fost practic întotdeauna efectuată în decurs de 24 de ore de la randomizare în grupurile în care s-a aplicat strategia invazivă timpurie, timpul de la randomizare al ACI a fost mai heterogen în grupurile cu terapie invazivă amânată (Figura 10). Cele mai mari două RCTs, ce au cuprins peste 1000 de pacienți în fiecare grup, sunt *Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes* (TIMACS) și mai recent VERDICT.^{271,272} Sunt mai multe mesaje importante ce pot fi derivate din aceste RCTs:

- 1) Printre pacienții SCA-NSTE neselectați, o strategie invazivă timpurie nu este superioară unei strategii amânate în ceea ce privește obiectivele clinice (Tabel suplimentar 3).^{271,272}
- 2) Beneficiul strategiei timpurii este puternic asociat cu profilul de risc al pacientului. Într-o analiză a unui grup, pacienții cu un scor de risc GRACE >140 au beneficiat de o strategie timpurie, spre deosebire de pacienții cu un scor de risc GRACE <140 ce nu au făcut-o (studiu TIMACS: HR 0,65, 95% CI 0,48-0,89 vs HR 1,12, 95% CI 0,67-1,00 vs HR 1,21, 95% CI 0,81-1,56, $P_{interaction}=0,01$, 271 VERDICT trial: HR 0,81, 95% CI 0,67-1,00 vs HR 1,21, 95% CI 0,92-1,60; $P_{interaction}=0,02$).²⁷² În ceea ce privește scorul de risc GRACE, trebuie subliniat faptul că ambele RCTs au calculat GRACE-ul original pentru scorul de risc de mortalitate intraspitalicească (vezi Figura 3 suplimentară).¹³⁹ Datorită ponderii diferite a variabilelor, alte scoruri de risc (vezi Tabelul 1 suplimentar) ar putea fi diferite considerabil la același pacient, ducând eventual la decizii de tratament diferite. Mai mult, în ambele studii, calculul scorului de risc GRACE a fost bazat pe creșteri ale CK-MB sau ale troponinei convenționale. Valoarea unui scor de risc GRACE >140 pentru a ghida momentul ACI și revascularizarea în era hs-cTn nu a fost determinată.
- 3) Beneficiul strategiei timpurii nu este influențat de modificările de segment ST sau a undei T, în ciuda faptului că subdenivelarea segmentului ST a fost identificată în mod constant ca un predic-

tor pentru rezultat negativ (Figura 2 suplimentară).

La pacienții cu creștere tranzitorie a segmentului ST și ameliorarea simptomatologiei, o strategie invazivă imediată nu a redus mărimea infarctului evaluată prin rezonanță magnetică nucleară, comparativ cu strategia timpurie²⁷³. Mai multe meta-analize au reunit date din mai multe RCTs evaluând diferite intervale de timp ale ACI (Tabel suplimentar 4). Niciunul nu a observat un beneficiu al strategiei invazive timpurii ale endpointurilor de deces, infarct miocardic non-fatal sau accident vascular cerebral în rândul pacienților SCA-NSTE.^{274,278} Cu toate acestea, o meta-analiză a comparat o strategie timpurie/imediată cu o strategie amânată folosind o abordare modificată a datelor individuale ale pacientului și a observat un beneficiu al pacienților la risc înalt, deși testele de interacțiune au fost neconcludente.²⁷⁷ Doar trialul VERDICT a studiat impactul programării angioplastiei și insuficiența cardiacă și a observat tendința către spitalizări mai puține pentru insuficiența cardiacă în favoarea strategiei invazive timpurii (HR 0,78, 95% CI, 0,60-1,01).²⁷² Meta-analizele au raportat în mod constant că o strategie invazivă timpurie este asociată cu un risc mai mic de ischemie recurentă/refractoră și o durată mai mică de spitalizare.^{274-276,278} Luate împreună, o strategie invazivă timpurie este recomandată la pacienții cu cel puțin un criteriu de risc crescut (Figura 9).

6.1.2.3 Strategia selectivă invazivă

Pacienții fără recurență a simptomelor și fără criterii de risc înalt sau foarte înalt, enumerate în tabelul de recomandări privind programarea strategiei invazive, trebuie considerați cu un risc scăzut de scurtă durată pentru evenimente ischemice acute (Figura 9). Acești pacienți trebuie tratați în conformitate cu Ghidul ESC 2019 pentru diagnosticul și managementul CCS.²³¹ În acest caz, ecocardiografia sau rezonanța magnetică cardiacă de stress pot fi preferate față de testele anatomice non-invazive.¹⁰⁹ Cu utilizarea de rutină a hs-cTn și a algoritmilor stabiliți pentru evaluarea SCA-NSTE, pot fi identificate chiar și leziuni miocardice în curs de desfășurare de nivel scăzut. Prin urmare, pacienții considerați anterior a fi la risc intermediar (de exemplu, cei cu antecedente de revascularizare sau cei cu diabet zaharat), dar excluși conform unui algoritm de diagnostic folosind hs-cTn, ar trebui să fie considerați cu un risc scăzut și să urmeze strategia invazivă selectivă.

6.1.3 Pattern-ul bolii coronariene în sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (Date suplimentare)

6.1.4 Cum se identifică leziunea responsabilă? (Date suplimentare)

6.1.5 Disecția coronariană spontană

Disecția coronariană spontană este definită ca o separare non-aterosclerotică, netraumatică sau iatrogenă a tunicii arteriale coronariene, secundare unei hemoragii a vasa-vasorum sau a intimei, care crează un lumen fals, compresie coronariană și ischemie miocardică în aval.

Disecția coronariană spontană reprezintă până la 4% din totalul SCA, dar incidența este raportată mult mai frecvent (22-35% din SCA), la femei <60 de ani, în IMA din sarcină și la pacienții cu antecedente de displazie fibromusculară, anxietate, depresie sau tulburări neuropsihiatrice.^{290,291} Prezentările clinice pot varia considerabil, dar creșterea biomarkerilor cardiaci asociați cu disconfortul toracic este cea mai frecventă formă de prezentare.²⁹² Există trei tipuri angiografice de disecție coronariană spontană care variază de la non-obstrucție până la obstrucție coronariană completă. Tipul 1 (stagnarea substanței de contrast în peretere arterial cu multiple lumene radiotrans-

parente) și tipul 2 de disecție coronariană spontană (difuză lungă cu îngustare netedă) cu artere coronare non-obstructive (stenoză <50%) sunt descrise ca posibile cauze de IM cu artere coronare non-obstructive (MINOCA) (vezi secțiunea 7), în timp ce tipul 2 este cu obstrucție coronariană severă (>50%) și tipul 3 (stenoză focală sau tubulară care imită ateroscleroză), trebuie să fie considerate separat. Deoarece diagnosticul de disecție coronariană spontană poate fi omis sau poate să nu fie detectat la CCTA, un CCTA negativ nu ar trebui să excludă diagnosticul.²⁹³ Imagistica intracoronariană [optical coherence tomography (OCT) și ultrasonografia intravasculară (IVUS)] ar putea fi opțiunile cu cea mai bună acuratețe în situații neclare pentru a demonstra prezența intramurală a unui hematoc sau a lumenului dublu.²⁹⁴ Acestea pot fi fundamentale pentru realizarea unui diagnostic adecvat.²⁹⁴

Managementul optim al disecției coronariene spontane este încă neclar, deoarece nu există RCTs care să fie comparat terapia medicamentoasă cu strategiile de revascularizare. Conform datelor disponibile, cu excepția profilului de risc foarte ridicat, abordarea conservatoare trebuie să fie strategia de ales.²⁹⁵⁻²⁹⁷ Decizia de a trata conservator sau prin PCI/CABG trebuie să fie individualizată atât pe baza factorilor clinici cât și a celor angiografici. Un posibil algoritm de tratament

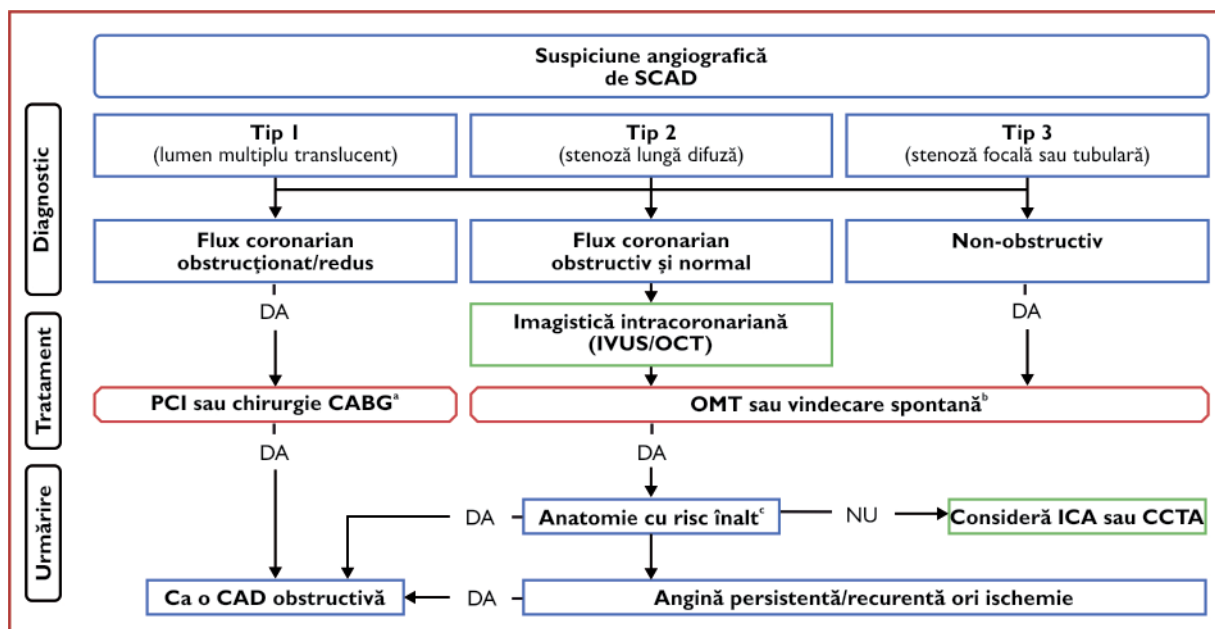


Figura II Diagnosticul și tratamentul pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST legat de disecție coronariană spontană. CABG = by-pass coronarian; CAD = boală coronariană; CCTA = angiografie coronariană computer tomografică; DAPT = terapie antiagregantă duală; ICA = angiografie coronariană invazivă; IVUS = ultrasonografie intravasculară; OCT = optical coherence tomography; OMT = terapie medicamentoasă optimală; PCI = intervenție coronariană percutană; SCAD = disecție coronariană spontană. ^a Selecția strategiei de revascularizație la pacienții cu risc crescut funcție de experiența locală. ^b beta-blocantele sunt recomandate în timp ce beneficiul DAPT este discutabil. ^c trunchi comun sau descendentă anterioară sau circumflexă sau coronara dreaptă, disecție multivasală.

este ilustrat în Figura 11. Tratamentul optim medical pentru pacienții cu disecție coronariană spontană este încă nedeterminat, dar deoarece hipertensiunea este un predictor independent de recurență,^{292,295,298} un tratament antihipertensiv agresiv trebuie luat în considerare pentru a asigura un control optim al tensiunii arteriale. Beta-blocantele, care au fost asociate cu un risc redus semnificativ de recurență a evenimentelor, ar trebui să fie clasa antihipertensivă preferată în acest subgrup de pacienți.²⁹⁸ Există controverse în ceea ce privește beneficiul terapiei antitrombotice la acești pacienți,^{292,298} totuși, în rândul pacienților tratați cu PCI, algoritmi DAPT menționați în secțiunea 5 ar trebui folosiți. Dintre pacienții cu disecție coronariană spontană tratați medicamentos și care au simptome persistente sau recurente, chiar și în absența recurențelor de infarct miocardic sau ischemie, urmărirea prin CCTA ar putea fi luată în considerare.

6.1.6 Rezerva fracțională a fluxului, instantaneous wave-free ratio, și alți indici de repaus (Date suplimentare)

6.1.6.1 Rezerva fracțională a fluxului

Rezerva fracțională a fluxului (FFR) este standardul actual pentru evaluarea funcțională a severității leziunii la pacienții cu stenoză de grad intermediar (40-90%) fără dovezi de ischemie în urma testelor non-invazive sau la cei cu boală multivasculară. Din cauza obstrucției microvasculare,²⁹⁹ relevanța hemodinamică a leziunii responsabile din SCA-NSTE poate fi subestimată.³⁰⁰ Cu toate acestea, metoda pare folosită pentru estimarea leziunilor non-responsabile, în comparație cu amânarea repetării FFR, rezonanței magnetice cardiace de perfuzie sau SPECT.³⁰¹⁻³⁰⁴ La pacienții cu sindrom coronarian acut, revascularizarea amănă bazată pe FFR sau instantaneous wave free ratio (iFR) este asociată cu un rezultat clinic mai prost decât la pacienții cu boală coronariană stabilă.³⁰⁵⁻³⁰⁸ Instabilitatea persistentă a stenozelor ne semnificative hemodinamic sau a mai mult de o leziune instabilă pot explica riscurile crescute.

Majoritatea dovezilor referitoare la FFR în SCA-NSTE sunt derivate din subgrupuri mici din registre și din studii randomizate (Tabel suplimentar 5). În studiile *Fractional flow reserve versus angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-elevation (FAMOS-NSTEMI)*³⁰⁹ mai mulți pacienți cu NSTEMI au fost tratați cu RFF vs strategie de revascularizare angioghidată (22,7 vs. 13,2% P=0,022). Această strategie de revascularizare funcțională pare a fi sigură fără orice alt impact asupra rezultatelor clinice SCA-

NSTE. Cu toate acestea, studii adecvate încă lipsesc.

6.1.6.2 Instantaneous wave-free ratio și alți indici de repaus

A existat nou interes pentru indicii de repaus derivați din gradientii de repaus [raportul de presiune coronariană pe presiunea aortică (Pd/Pa), iFR, rezerva de flux coronarian (CFR), raportul de ciclu complet (RFR) sau indicele de rezistență a microcirculației (IMR)]. Două studii randomizate de scară largă au arătat rezultate comparabile în general între FFR și strategii de revascularizare ghidate iFR la pacienții cu stenoză coronariene de rang intermediar.^{310,311} În aceste studii, proporția de pacienți cu SCA a fost de 15-17%, leziunile non-responsabile au fost investigate, iar urmărirea a fost limitată la o durată de 1 an. Pentru alți indici de repaus în afara iFR, nu sunt disponibile date din studii clinice randomizate.

6.1.7 Imagistica intracoronariană

Ambele metode imagistice intracoronariene, IVUS și OCT, permit evaluarea în timp real a dimensiunii vaselor, ariei luminale, a compoziției și volumului plăcii de aterom precum și a acoperirii și extinderea stentului.³¹² În trialul randomizat *Intravascular Ultrasound Guided Drug Eluting Stents Implantation in "All-Corers" Coronary Lesions (ULTIMATE)* s-a raportat că PCI ghidat IVUS reduce eșecul la 12 luni după PCI comparativ cu PCI angio-ghidată: 2,9 vs 5,4% (HR 0,53, 95% CI 0,31-0,90, P=0,019)³¹³ Revascularizarea leziunii țintă sau tromboza intrastent a fost mai mică la cei la care s-a aplicat strategia IVUS-ghidată [1,2 vs. 2,6%, relative risk (RR) 0,46, 95% CI 0,21-1,03, P=0,05]. Cu toate acestea, numai 12% dintre pacienții incluși au prezentat STEMI sau SCA-NSTE, limitând valoarea la cei cu SCA-NSTE.³¹³

PCI ghidată OCT este sigură și are ca rezultat o arie minimă a stentului similară PCI ghidată IVUS.³¹⁴ În plus, PCI ghidată OCT a dus la o rată mai mare a post-PCI FFR comparativ cu PCI angio-ghidată în rândul pacienților SCA-NSTE.³¹⁵ Lipsesc trialuri clinice cu potență adecvată. În plus, la pacienții cu MINOCA (vezi secțiunea 7), OCT este un instrument de diagnostic pentru evaluarea disecției coronariene spontane, a eroziunilor și a rupturilor plăcilor.³¹²

6.2 Tratamentul conservativ

Beneficiul stabilit asociat cu revascularizarea coronariană la pacienții cu SCA-NSTE a condus la o reducere semnificativă a managementului medicamentos de la 60% în urmă cu două decenii până la 10-30% în era contemporană a angioplastiei^{170,225,316-319}. Management-

tul medicamentos cuprinde pacienții ce nu sunt supuși angiografiei coronariene, dar și cei cu boală coronariană extensivă ce nu sunt susceptibili pentru revascularizare sau cei fără boală coronariană obstructivă (vezi MINOCA, secțiunea 7).

6.2.1 Pacienți ce nu sunt candidați pentru angiografie coronariană invazivă

Acest grup reprezintă un mic subgrup, la care datele ce indică un avantaj ipotetic al unei strategii invazive sunt rare. În funcție de diferențele specifice țării și regiunii, vârsta avansată, sexul feminin, boala cronică de rinichi, diabetul zaharat, antecedente de insuficiență cardiacă, antecedente de revascularizare, istoric de cancer, fragilitatea, sunt principalele motive raportate, ce justifică reținerea diagnosticului prin angiografie coronariană invazivă^{170,225,316,318,319}. Aceste caracteristici se suprapun în mare măsură cu predictorii de sângerare și evenimentelor adverse ischemice³²⁰ și explică prognosticul slab al acestei populații, cu o mortalitate intraspitalicească de 6-9% ce poate crește până la 20% și 50% la 6 luni, respectiv 3 ani³²¹.

Managementul medicamentos ar trebui ales după o evaluare atentă a riscurilor, ținând cont de faptul că angiografia coronariană invazivă care utilizează abord radial este o procedură cu risc scăzut, că afectarea funcției VS crește riscul de mortalitate, și anatomia coronariană, și prezența diabetului pot rafina stratificarea riscului și alegerea tratamentului farmacologic (vezi *Figurile 5-7*). Vârsta avansată și sexul feminin, în absența comorbidităților severe sau a fragilității, nu ar trebui considerat un motiv suficient pentru a nu efectua angiografie coronariană invazivă, și de asemenea, angiografia coronariană invazivă nu ar trebui să fie refuzată din motive de logistică^{322,323}.

6.2.2 Pacienți cu boală coronariană neeligibili pentru revascularizare

Pacienți diagnosticați cu boală coronariană severă ce nu sunt eligibili pentru vreun tip de revascularizare au un risc foarte crescut de recurență a evenimentelor ischemice³²⁴. Frecvent, acești pacienți sunt femei, bătrâni și/sau suferinzi de BCR severă, boală coronariană multivasculară și istoric de infarct miocardic sau revascularizare anterioară. Decizia de a nu efectua angioplastie, este un predictor independent pentru mortalitate cardiovasculară crescută, în spital sau pe termen lung^{188,318}. În consecință, decizia de a nu efectua revascularizare trebuie făcută numai la pacienții foarte bine selectați, acolo unde există conșes că riscul depășește beneficiul, din motive clinice sau anatomice. Acești pacienți ar trebui să fie supuși unui

tratament agresiv de prevenție secundară cu terapie antiagregantă potentă (vezi *Figurile 5-8*) și agenți antiangiogeni, lându-se în considerare comorbidităților lor^{325,326}.

6.3 Aspecte tehnice

6.3.1 Aspecte tehnice și provocări

Principalele aspecte tehnice ale angioplastiei percutanate la pacienții cu SCA-NSTE nu diferă de strategia invazivă de evaluare și revascularizare la cei cu alte manifestări ale bolii coronariene. La pacienții ce se prezintă cu SCA-NSTE care sunt considerați eligibili pentru angioplastie pe unul sau mai multe vase, implantarea de DES de generație nouă este standardul de îngrijire^{159,327,328}, iar trombectomia de rutină nu și-a dovedit beneficiul la aceștia^{329,330}. Combinația și durata tratamentului antitrombotic sunt explicate la Secțiunea 5.

6.3.2 Abordul vascular

Performanța angioplastiei percutanate și utilizarea antitromboticelor potente au redus semnificativ riscul ischemic la bolnavii cu SCA-NSTE. Cu toate acestea, această strategie este, de asemenea, invariabil asociată cu creșterea riscului de sângerare, care influențează prognosticul cel puțin la fel de mult ca riscul ischemic și poate afecta supraviețuirea^{331,333}. Dintre pacienții supuși angioplastiei, sângerări la locul de abord vascular sunt în proporție de 30-70% din totalul evenimentelor de sângerare.³³⁴ Există dovezi care arată că reducerea evenimentelor de sângerare la locul de abord radial traduce beneficii clinice semnificative. Două mari studii randomizate, trialul Radial Vs femoral access for coronary intervention (RIVAL) (n=7021 pacienți cu SCA) și trialul MATRIX (n=8404 pacienți cu SCA)^{335,336}, au artătat beneficiul cert al abordului radial comparativ cu cel femural, în ceea ce privește ratele sângerării locale, repararea locului de acces chirurgical și a necesarului transfuzional. O pereche de metanalize ce au comparat abordul radial cu abordul femural în întreg spectru de pacienți cu boală coronariană, incluzând urmărirea la 30 de zile din studiul MATRIX, a arătat o reducere semnificativă a sângerărilor majore; decesului și a infarctului miocardic sau accident vascular cerebral; mortalitatea de orice cauză favorizând abordul radial față de cel femural.³³⁷ Deși acest efect a fost diminuat la urmărirea la 1 an, evenimentele adverse clinice au rămas mai mici la pacienții ce au suferit abord radial față de cel femural³³⁶. Prin urmare, accesul radial este preferat la pacienții cu SCA-NSTE supuși unei evaluări invazive cu sau fără

angioplastie percutanată. Totuși, depinzând de statusul hemodinamic din timpul angioplastiei, accesul femural poate fi selectat în locul celui radial.

6.3.3 Strategii de revascularizare

Pe baza studiilor observaționale asupra pacienților cu SCA-NSTE beneficiul intervenției timpurii - comparativ cu abordarea conservatoare – poate impune o strategie de revascularizare completă, indiferent de posibilitatea de a identifica și/sau trata leziunea responsabilă^{268,277,338-340}. Recent, date din *British Cardiac Intervention Society PCI database* a arătat o rată de mortalitate semnificativ mai mică a revascularizării complete comparativ cu tratarea doar a leziunii responsabile (22,5 vs. 25,9%, $P=0,0005$) cu o mediană a urmării de 4,1 ani, din cei 21857 de pacienți cu SCA-NSTE și boală coronariană multivasală supuși angioplastiei percutanate. Acest beneficiu pe termen lung a fost observat, în ciuda creșterii inițiale a mortalității intraspitalicești la pacienții revascularizați complet într-o singură etapă (2,3 vs 1,5%, $P=0,002$)³⁴¹. Sunt necesare evaluări suplimentare dacă acest risc crescut inițial al revascularizării complete într-o singură etapă poate fi redus printr-o revascularizare etapizată completă.

Spre deosebire de abordarea din STEMI³⁴²⁻³⁴⁴, există un singur trial randomizat ce analizează rolul revascularizării prin angioplastie într-o singură etapă vs. revascularizarea etapizată a leziunilor multivasale [trialul *Impact of Different Treatment in Multivessel Non ST Elevation Myocardial Infarction Patients: One Stage Versus Multistaged Percutaneous Coronary Intervention (SMILE)*]³⁴⁵. Revascularizarea coronariană completă într-o singură etapă a dus la mai puține evenimente adverse majore cardiovasculare sau cerebrovasculare (definite ca deces de cauză cardiacă, reinfarctizare, respitalizare pentru angină instabilă, repetarea revascularizației coronariene, accident vascular cerebral la 1 an), comparativ cu revascularizarea coronariană etapizată în timpul spitalizării (HR 0,55, 95% CI 0,36-0,83, $P=0,004$)³⁴⁵. Beneficiul a fost în mare parte determinat de reducerea semnificativă a repetării revascularizației într-o singură etapă (HR 0,52, 95% CI 0,31-0,88, $P=0,01$)³⁴⁵. În orice caz, revascularizarea completă a unor pacienți cu anatomie coronariană complexă, poate crește riscul de angioplastie sau poate necesita by-pass aortocoronarian, fiind rezonabil, în absența datelor clinice solide, adaptarea nevoii și calendarul revascularizării complete la relevanța funcțională a tuturor stenozelor, vârstei și a stării generale a pacientului, comorbidităților și funcției ventriculului

stâng. Mai mult, selectarea modalității de revascularizare se poate baza și pe preferința pacientului. Pentru pacienții cu SCA-NSTE care se prezintă cu șoc cardiogen, dovezi randomizate nu susțin angioplastia multivasculară de rutină (vezi detalii în secțiunea 8.1)³⁴⁶.

6.4 By-passul coronarian

Aproximativ 5-10% dintre pacienții cu SCA-NSTE necesită CABG³⁴⁷, reprezentând un subgrup provocator de pacienți având în vedere caracteristicile lor cu risc ridicat, comparativ cu pacienții ce necesită intervenție electivă CABG. În absența datelor randomizate, programarea optimă a CABG la pacienții cu SCA-NSTE trebuie să fie individualizată.³⁴⁸ Riscul de evenimente ischemice, posibil legat de administrarea suboptimală a terapiei antiagregante în așteptarea intervenției chirurgicale este mai mică de 0,1%, în timp ce sângerările asociate inhibitorilor plachetari este mai mare de 10%³⁴⁹. La pacienții cu ischemie în curs sau cu instabilitate hemodinamică cu indicație de CABG, intervenția chirurgicală de urgență trebuie efectuată și nu trebuie amânată din cauza expunerii la terapie antiplachetară.

Dacă trebuie efectuat CABG, trebuie depuse toate eforturile pentru a minimaliza manipularea aortică, efectuarea intervenției pe cord bătând dacă aorta este calcificată sau la pacienții cu risc ridicat, efectuarea unei revascularizări complete și măsurarea debitului grefului.

6.5 Intervenția coronariană percutană vs operația de bypass coronarian

Nu există studii randomizate care să compare intervenția coronariană percutană cu CABG la pacienții cu SCA-NSTE. În analiza datelor individuale ale pacienților din studiile *Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery (BEST)*, *Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease (PRECOMBAT)*, și *Synergy between PCI with Taxus and cardiac surgery (SYNTAX)*, care au comparat angioplastia percutană cu CABG, din cei 3280 de pacienți cu boală coronariană multivasală sau cu leziune de trunchi comun, doar 77 de pacienți (2,2%) s-au prezentat cu NSTEMI și 1169 de pacienți (35,7%) cu angină instabilă³⁵⁰. Dintre pacienții cu SCA-NSTE, urmăriți la 5 ani, riscul de deces, de infarct miocardic sau accidentul vascular cerebral a fost semnificativ mai redus la cei ce au suferit CABG în comparație cu cei care au suferit angioplastie cu stent (HR 0,74, 95% CI 0,56-0,98, $P=0,036$). Diferența a fost dato-

rată reducerii ratei de infarct miocardic la pacienții cu CABG (3,8% vs. 7,5%, HR 0,50, 95% CI 0,31-0,82, $P=0,006$)³⁵⁰. Într-o analiză, beneficiul CABG față de angioplastie a fost confirmată la pacienții cu diabet care au prezentat sindrom coronar acut. La urmărirea de 3 ani, incidența combinată a mortalității de orice cauză, infarctului miocardic non-fatal sau accidentul vascular cerebral non-fatal au fost mai mici la pacienții cu CABG față de cei cu angioplastie (20,8% vs. 33,4%, $P<0,01$)³⁵¹. Luate împreună, dovezile sunt limitate în trialurile antemenționate, pentru a susține o strategie de revascularizare, în special la pacienții cu NSTEMI. Astfel, dovezile disponibile în prezent sugerează indirect criteriile aplicate la pacienții cu coronaropatie stabilă pentru a ghida alegerea modalității de revascularizare trebuie consultat ghidul european (2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization)²⁰⁵ și pacienților stabilizați cu SCA-NSTE, în mod special la diabetici³⁵⁰⁻³⁵⁴.

Pentru cazurile complexe, discuția în echipă, așa-numita "Heart Team" și utilizarea scorului SYNTAX sunt recomandate, având în vedere capacitatea scorului de a prezice mortalitatea, infarctul miocardic și revascularizarea bolii coronariene multivasale la pacienții cu SCA-NSTE supuși angioplastiei.³⁵⁵ Mai mult, calcularea scorului STS (Society of Thoracic Surgeons) este recomandată pentru evaluarea mortalității intraspitalicești și mortalitatea la 30 de zile după CABG în rândul pacienților cu risc crescut.³⁵⁶ Caracteristicile clinice și anatomice în favoarea alegerii CABG sunt considerate a fi diabetul, fracția de ejeecție redusă a VS (<40%), contraindicații la dubla terapie antiplachetară, recurența restenozei intrastent sau aspecte anatomice sau tehnice ce ar duce la revascularizare incompletă în urma angioplastiei și necesitatea chirurgiei cardiovasculare concomitente. Factori ce pledează în favoarea angioplastiei percutane sunt clinici și anatomici cum ar fi, prezența comorbidităților severe (ne-reflectate în scoruri), vârsta avansată/fragilitatea sau speranța de viață redusă, mobilitatea redusă, condiții ce ar putea afecta procesul de reabilitare, aspecte anatomice și tehnice care pot duce la revascularizare incompletă după intervenția chirurgicală de by-pass

din cauza calității slabe sau a lipsei grafturilor, deformării toracice severe sau scolioză, sechele toracice postradiații și aortă de porțelan.

6.6 Situații speciale

6.6.1 Managementul pacienților cu ischemie în curs de desfășurare

Acești pacienți se caracterizează printr-un risc mare de a dezvolta STEMI, debutul unor aritmii amenințătoare de viață, insuficiență cardiacă acută și șoc cardiogen. Ar trebui să beneficieze de angiografie în primele 2 ore de la admisia în spital, intenționând revascularizare. Bazându-se pe date publicate, această abordare reduce mortalitatea intraspitalicească și mortalitatea timpurie și pe termen mediu^{281,357}, precum și reducerea riscului de infarct miocardic nou pre-cateterizare și de asemenea durata spitalizării²⁷⁸.

6.6.2 Managementul pacienților cu stop cardiac

Managementul pacienților care prezintă stop cardiac resuscitat și SCA-NSTE concomitent trebuie individualizat în funcție de starea lor hemodinamică și neurologică. La cei cu stop cardiac prespital și fără supradenivelare de ST, fără șoc cardiogen, o strategie invazivă imediată nu este superioară unei strategii invazive întârziate, după cum s-a arătat în trialul *Coronary Angiography after Cardiac Arrest (COACT)*²⁷⁸. Acest studiu a înrolat 552 de pacienți resuscitați cu succes după un stop cardiac pre-spital și fără semne de STEMI. Nu s-a constatat nicio diferență de supraviețuire în primele 90 de zile, între aceste două strategii, 64,5% în grupul celor cu angiografie imediată vs 67,2% în grupul celor cu angiografie întârziată (OR 0,89, 95% CI 0,62-1,27, $P=0,51$).³⁵⁸ Prin urmare, angiografia coronariană invazivă întârziată la acești pacienți pare rezonabilă.³⁵⁸ Cu toate acestea, mai multe studii în curs de desfășurare vor defini în continuare un posibil beneficiu al unei abordări invazive precoce.³⁵⁹

La supraviețuitorii comatoși, ecocardiografia trebuie efectuată imediat pentru evaluarea diagnosticelor diferențiale. Dacă există suspiciunea de disecție de aortă sau embolie pulmonară, este recomandată computer tomografia^{360,361}.

6.7 Recomandări pentru revascularizare coronariană

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Calendarul strategiei invazive		
O strategie invazivă imediată (<2 ore) este recomandată la pacienții cu cel puțin unul dintre următoarele criterii de risc foarte crescut: <ul style="list-style-type: none"> • Instabilitate hemodinamică sau șoc cardiogen • Durere toracică recurentă sau refractară în ciuda tratamentului medicamentos • Aritmii amenințătoare de viață • Complicații mecanice ale infarctului miocardic • Insuficiență cardiacă indusă cert de SCA-NSTE • Prezența subdenivelărilor de segment ST >1 mm în ≥6 derivații și supradenivelare de ST în aVR și/sau VI 	I	C
O strategie invazivă timpurie, în mai puțin de 24 de ore, este recomandată la pacienții cu oricare dintre următoarele criterii de risc crescut: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul de NSTEMI sugerat de algoritmul recomandat în secțiunea 3. • Modificări dinamice sau presupus nou apărute a segmentului ST/T ce sugerează ischemie în curs de desfășurare • Supradenivelare de ST tranzitorie^{273,362} • Scor de risc GRACE >140.^{271,272,277} 	I	A
O strategie invazivă selectivă după testarea ischemiei sau detectarea bolii coronariene prin CCTA este recomandată la pacienții cu risc scăzut ^{267,268,363}	I	A
O strategie întârziată, spre deosebire de cea imediată, ar trebui luată în considerare la pacienții stabili hemodinamic fără supradenivelare de segment ST, cu stop cardiac în pre-spital resuscitat cu succes. ^{358,364}	IIa	B
Aspecte tehnice		
Abordul radial este recomandat ca abord standard, cu excepția cazului în care există considerente procedurale prioritare.	I	
DES sunt recomandate față de stenturile metalice simple pentru orice PCI, indiferent de: <ul style="list-style-type: none"> • Prezentarea clinică. • Tipul leziunii. • Chirurgie non-cardiacă planificată. • Durata anticipată a DAPT. • Terapie anticoagulantă concomitentă.^{354,365,366} 	I	
Se recomandă fundamentarea strategiei de revascularizare (angioplastie percutană a leziunii responsabile, angioplastie multivasală/ CABG) pe statusul clinic și comorbiditățile pacientului, precum și ținând cont de severitatea bolii sale [distribuția și caracteristicile leziunii angiografice (de ex. scorul SYNTAX)], conform principiilor pentru boala coronariană stabilă. ³⁵⁰ Totuși, decizia privind angioplastia percutană imediată a leziunii responsabile nu necesită consultarea "Heart Team".	I	
Revascularizarea completă a pacienților cu SCA-NSTE cu boală multivasculară, fără șoc cardiogen, ar trebui luată în considerare.	IIa	
Imagistica intracoronariană trebuie folosită pentru a diagnostica disecția coronariană spontană, dacă aceasta se suspectează.	IIa	
Revascularizarea completă în timpul angioplastiei percutane poate fi luată în considerare la pacienții cu SCA-NSTE și boală multivasală ³⁴⁵ .	IIb	
Revascularizarea FFR-ghidată a leziunilor non-responsabile de SCA-NSTE poate fi luată în considerare. ³⁴⁵	IIb	

CABG = by-pass coronarian; CAD = boală coronariană; CCTA = angiografie coronariană computer tomografică; CS = șoc cardiogen; DAPT = dublă terapie antiagregantă; DES = drug-eluting stent; FFR = rezerva fracțională a fluxului; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; MI = infarct miocardic; NSTEMI = infarct miocardic fără supradenivelare de ST; SCA-NSTE = sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST; PCI = intervenție coronariană percutană; SCAD = disecție coronariană spontană; SYNTAX = Synergy between PCI with Taxus and cardiac surgery.

^a Clasă de recomandare.

^b Nivel de evidență.

7. INFARCTUL MIOCARDIC CU ARTERE CORONARE NEOBSTRUCTIVE ȘI DIAGNOSTICE ALTERNATIVE

Deși apariția infarctului miocardic fără boală coronariană semnificativă a fost raportat cu aproape 80 de ani în urmă³⁶⁷, rezultatele definitive au fost descrise acum 13 ani³⁶⁸, termenul de MINOCA a fost folosit recent pentru a descrie acești pacienți.³⁶⁹ În consecință, diagnosticul de MINOCA se ia în considerație la momentul efectuării angiografiei, până când alte inves-

tigații exclud alte posibile cauze de creștere a tropinei. Aceasta include un grup eterogen de cauze ce pot implica atât patologia coronariană cât și non-coronariană, acestea din urmă putând fi tulburări cardiace sau extracardiace.³⁷⁰ În comparație cu pacienții cu boală arterială coronariană obstructivă, pacienții cu SCA-NSTE diagnosticați cu MINOCA sunt de obicei mai tineri și de sex feminin și mai puțin probabil diabetici, hipertensivi sau dislipidemici,^{371,372} sugerând un rol predominant al etiologiei non-aterosclerotice

și a factorilor de risc neobișnuiți sau obișnuiți precum factori psihosociali, insulinorezistență și inflamație.³⁷³ Cu toate acestea, toate studiile care evaluează prognosticul pacienților cu MINOCA sunt considerabil eterogene în ceea ce privește criteriile de includere, măsurarea rezultatelor și durata monitorizării; unii raportează prevalența obiectivelor puternice precum mortalitatea sau reinfarctizarea,^{374,375} dar mai puține raportează rezultate atât pentru populațiile MINOCA, cât și pentru cea cu boala coronariană.³⁷⁶ Deși asociat cu un prognostic mai bun față de pacienții cu sindrom coronarian acut și boală coronariană obstructivă,^{371,372,376-379} pacienții cu MINOCA au nivel mai scăzut al supraviețuirii față de indivizii sănătoși cu aceeași vârstă și sex.^{371,372,376-379} Important, acest exces de evenimente adverse au fost raportate atât la urmărirea timpurie cât și la cea întârziată.^{371,372,376-379}

Termenul de MINOCA a fost utilizat pe scară largă în trecut și este adesea clasificat greșit, limitând toate aspectele descrierii, gestionării bolii și a tratamentului. În ciuda faptului că are o definiție contemporană a ESC și AHA, există o mare variabilitate în modul în care sunt evaluați și tratați pacienții suspecti de MINOCA.^{380,381} Strategiile de diagnostic și de tratament implementate, depind adesea de practicile locale ce sunt nestandardizate și variază larg.

Poziția ESC privind MINOCA a propus următoarele criterii:³⁸⁰

- 1) Criteriile IMA definite de “a treia definiție universală a infarctului miocardic”.³⁶⁹
- 2) Artere coronare neobstructive conform ghidurilor angiografice, fără leziuni >50% într-un vas epicardic major.
- 3) Nicio altă cauză clinică evidentă care să poată servi o cauză alternativă a prezentării acute.

Pe baza acestei definiții ESC, pacienții cu miocardită și sindrom Takotsubo, printre alte afecțiuni non-ischemice, au fost etichetați ca MINOCA.³⁸⁰ Cu toate acestea, diagnosticul este fundamental pentru definirea MINOCA de infarctul miocardic cu biomarkeri cardiac crescuți, tipic troponină cardiac crescută >percentile 99 a nivelului de referință superior cu o creștere sau scădere a nivelului la evaluări seriate. Deși nivelurile crescute de troponină indică injurie miocitară cu eliberarea acestor proteine intracelulare în circulația sistemică, procesul nu este specific bolii și poate rezulta fie din mecanisme ischemice, fie non-ischemice. Prin urmare, cea mai recentă declarație științifică a AHA oferă o definiție formală și actualizată pentru cei din grupul larg etichetați drept MINOCA, care încorporează a patra definiție universală a infarc-

tului de miocard.³⁸¹ Tabelul 14 oferă criteriile actuale pentru definiția MINOCA, care prin consens exclude acum miocardita și sindromul Takotsubo din diagnosticul final al MINOCA.³⁸¹ Interesant, la unii pacienți, sindromul Takotsubo poate fi declanșat de NSTEMI sau STEMI.³⁸² În plus, în ceea ce privește sindromul Takotsubo, nu există studii care să susțină tratament specific, așadar toate recomandările de până acum se bazează pe opinii ale experților.³⁸³

De asemenea, oferă un cadru util din punct de vedere clinic și de asemenea algoritmi referitori la evaluarea diagnosticului și gestionarea acestor pacienți, care include în principal, un algoritm clinic “de semafor” (Figura 12).

Pe baza diagnosticului inițial, prima evaluare corectă a peretelui ventricular stâng trebuie efectuată prompt în faza acută, utilizând angiografia VS, depinzând de funcția renală sau ecocardiografie. Anomaliile de cinetică regională pot indica o cauză epicardică a MINOCA sau alte cauze specifice, care pot duce la excluderea MINOCA. Rezonanța magnetică cardiacă este unul dintre instrumentele cheie de diagnostic și este utilă în algoritmul diagnosticului diferențial al sindromului Takotsubo³⁸⁴, miocarditei^{385,386} sau infarctului de miocard adevărat.³⁸⁷ RMN cardiacă are capacitatea de a identifica cauza principală la 87% dintre pacienții cu MINOCA.³⁸⁸ În subendocard, încărcarea tardivă cu gadolinium poate indica o cauză ischemică, în timp ce localizarea subepicardică poate indica cardiomiopatii sau miocardită și absența încărcării tardive a gadoliniumului cu edem sau anomalii specifice de cinetică parietală este un semn distinctiv al sindromului Takotsubo.^{387,388} Într-o metaanaliză a cinci studii care au inclus 556 de pacienți cu diagnostic inițial de MINOCA, rezonanța magnetică cardiacă a identificat miocardita ca fiind cauza principală la 33% dintre pacienți.³⁸⁹

Se pot efectua teste cu acetilcolină sau ergonovină administrate intracoronarian când se suspectează spasm coronarian ori microvascular.^{390,391} Imagistica intracoronară cu IVUS³⁹² sau OCT^{393,394} poate fi, de asemenea, valoroasă pentru depistarea cauzelor nerecunoscute la angiografia coronariană, mai ales atunci când se suspectează tromb, ruptură sau eroziune a plăcii sau disecție spontană coronariană.

Embolia pulmonară ar trebui, de asemenea, să fie socotită ca diagnostic diferențial ce poate cauza leziune miocardică, acest diagnostic putând fi exclus prin testare suplimentară a D-dimerilor, BNP și/sau angioCT pulmonar³⁶¹, după caz.

În plus, alte condiții ce duc la un dezechilibru între

Tabel 14 Criterii de diagnostic al infarctului miocardic cu artere coronare neobstructive

Diagnostical MINOCA se face la pacienții cu IMA care îndeplinesc următoarele criterii:

- IMA (modificat conform „celei de-a patra definiție universală a infarctului miocardic”):
 - Detectarea unei creșteri sau scăderi a troponinei cu o valoare cel puțin peste limita superioară de referință a percentilei 99 și
 - Dovezi clinice coroborative ale infarctului, după cum arată cel puțin una dintre următoarele:
 - a. Simptomele ischemiei miocardice
 - b. Noi modificari electrocardiografice ischemice
 - c. Dezvoltarea undelor Q patologice
 - d. Dovezi imagistice ale unei noi pierderi de miocard viabil sau a unei noi anomalii a cineticii regionale a peretelui
 - e. Identificarea unui tromb coronarian prin angiografie sau autopsie
- Artere coronare neobstructive angiografic:
 - Definită ca absență a bolii obstructive pe angiografie (adică fără stenopza a unei artere coronare >50%) a unui vas epicardic major
Include pacienți cu:
 - Artere coronare normale (fără stenozes angiografice)
 - Neregularități luminale ușoare (stenozes angiografice <30%)
 - Leziuni aterosclerotice moderate (stenozes peste 30% și sub 50%)
- Niciun alt diagnostic alternativ pentru prezentarea clinică:
 - Diagnostic alternative incluse, dar se limitează la cauze neischemice, cum ar fi sepsis, embolie pulmonară și miocardită.

IMA = infarct miocardic acut; MINOCA = infarct miocardic cu artere coronare non-obstructive

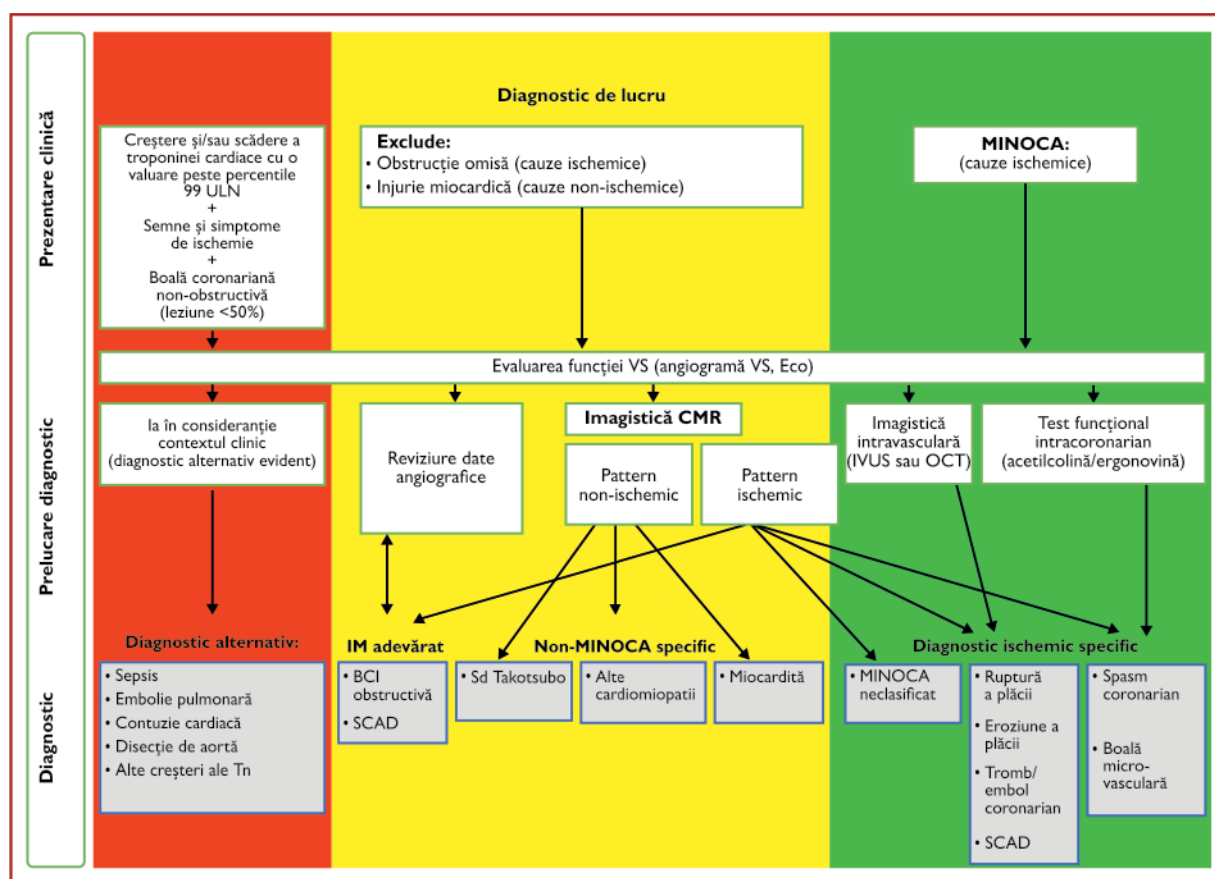


Figura 12 Algoritm de diagnostic pentru infarctul miocardic cu artere coronare neobstructive utilizând schema "semafor". Roșu indică diagnostic alternativ imediat fără alte teste suplimentare. Galbenul indică diagnosticul inițial de lucru care poate duce la diagnosticul final de MINOCA sau la diagnostice alternative. Verde indică diagnosticul final MINOCA.

CAD=Boala arterială coronariană; IVUS = ecografie intravasculară; MINOCA = infarct miocardic cu artere coronare neobstructive; CMR = rezonanță magnetică cardiacă; Echo = ecocardiogram; LV = ventricul stâng; OCT = optical coherence tomography; SCAD = disecție coronariană spontană; ULN = la limita superioară a normalului.

aportul și cererea de oxigen a miocardului sau creșterea troponinei cardiace trebuie să fie considerată ca fiind cauze potențiale ale leziunilor miocardice, cum ar fi criza hipertensivă, tahiaritmii, sepsis, anemie severă sau contuzie cardiacă.

Pacienții cu diagnostic inițial de MINOCA, în proces de stabilire a diagnosticului, trebuie tratați și urmăriți conform ghidului de diagnostic. Spre exemplu, pacienți cu MINOCA externă cu diagnostic final de SCA-NSTE sau MINOCA de cauză necunoscută trebuie urmăriți alături de pacienții cu SCA și boală coronariană obstructivă.

Cu toate acestea, în ciuda lucrului optimal, etiologia MINOCA rămâne nedeterminată în 8-25% dintre pacienți.^{5,380,395} Aceasta afecțiune, identificată ca “infarct miocardic de cauză necunoscută/incertă”, reprezintă o dilemă terapeutică. Tratamentul trebuie să vizeze cele mai probabile cauze ale MINOCA, cu teste negative de provocare și rezonanță magnetică cardiacă și anume, angină vasospastică, ruptură de placă coronariană și trombembolism. Beneficiul dublei antiagregări plachetare (aspirina și inhibitorul receptorului P2Y12) trebuie luat în considerare pe baza considerentelor fiziopatologice. Cu toate acestea, dovezile sunt rare. Terapia farmacologică cu aspirină, statină, IECA/BRA, și blocantele de calciu (în cazul suspiciunii vasospasmului) poate fi de ales de rutină.³⁹⁶ Aceste medicamente au demonstrat efecte benefice semnificative pe termen lung privind mortalitatea de orice cauză (statine, beta-blocante), deces cardiovascular (statine), IMA (beta-blocante), accident vascular cerebral (statine), evenimente majore cardiace (statine, IECA/BRA) la 12 luni într-un registru național.³⁹⁷ Cu toate acestea, acest registru nu a aplicat criteriile actuale MINOCA³⁹⁷ prin urmare, concluziile trase trebuie interpretate cu prudență.

8. POPULAȚII SPECIALE

8.1. Insuficiența cardiacă și șocul cardiogen

Insuficiența cardiacă acută este o complicație frecventă a NSTEMI-SCA și este asociată cu un risc de două până la patru ori mai mare de mortalitate în spital, comparativ cu NSTEMI-SCA fără insuficiență cardiacă acută.³⁹⁸⁻⁴⁰¹

Diagnosticul NSTEMI-SCA în contextul insuficienței cardiace acute poate fi o provocare, deoarece pacienții cu insuficiență cardiacă acută pot prezenta disconfort toracic, injuria miocardică cu creșterea troponinei poate apărea în absența bolii coronariene obstructive și ECG-ul poate să nu fie interpretabil (bloc de ramură sau ritm de pacing)⁴⁰². În consecință, poate fi necesară angiografia coronariană pentru a stabili un diagnostic de NSTEMI-SCA.

Managementul insuficienței cardiace acute ar trebui să respecte recomandările curente ale ghidului.^{403,404} Ecocardiografia de urgență trebuie efectuată pentru a colecta informații despre FEVS, anomalii de cinetica, funcția ventriculară dreaptă, prezența bolii cardiace valvulare și încărcarea de volum^{96,205,405}. Strategia de revascularizare ar trebui să fie bazată pe anatomia coronariană, funcția VS, comorbidități, relevanța funcțională a stenozelor și riscul chirurgical estimat în conformitate cu consensul Heart Team și pe baza recomandărilor actuale.²⁰⁵

Stenoza coronariană poate să apară la până la 4% dintre pacienții cu NSTEMI-SCA. Acești pacienți trebuie transferați, cât mai curând posibil, la un centru de îngrijire terțiară unde să poată fi efectuată coronarografia. În aceste centre, este indicată angiografia coronariană imediată și trebuie efectuat PCI. Aproape 80% dintre astfel de pacienți au boala coronariană multivasală. Pe baza PCI numai pentru leziunea

Recomandări pentru infarctul miocardic cu artere coronare neobstructive

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
La toți pacienții cu diagnostic inițial de MINOCA, se recomandă să se urmărească un algoritm de diagnostic diferențial pentru a distinge adevăratul MINOCA de alte diagnostice alternative.	I	C
Se recomandă efectuarea rezonanței magnetice nucleare la toți pacienții fără o cauză evidentă subiacentă. ³⁷⁰	I	B
Se recomandă gestionarea pacienților cu un diagnostic inițial de MINOCA și o cauză subiacentă stabilită în conformitate cu orientări specifice bolii.	I	C
Pacienții cu un diagnostic final de MINOCA de cauză necunoscută pot fi tratați în conformitate cu ghidurile de prevenție secundară pentru boală aterosclerotică.	IIb	C

culprit față de PCI multivascular în șocul cardiogen (CULPRIT-SHOCK),⁴⁰⁸ leziunile non-culprit nu trebuie tratate imediat în mod obișnuit, iar strategia PCI imediată trebuie limitată doar la leziunea responsabilă. În CULPRIT-SHOCK, PCI numai pentru leziunile responsabile a dus la o reducere semnificativă a decesului de toate cauzele sau a terapiei de substituție renală la 30 de zile de urmărire, favorizând PCI numai pentru leziunile culprit, cu posibilă revascularizare într-un timp secund [RR 0,83, (IC 95% 0,71-0,96)].⁴⁰⁸ Riscul de deces de toate cauzele în PCI numai pentru leziuni culprit a fost semnificativ mai mic în comparație cu PCI multicoronarian cu urmărirea la 30 de zile (RR 0,84, IC 95% 0,72-0,98, P = 0,03). Rezultatele pentru obiectivul final au fost menținute la un an de urmărire, în timp ce diferența de mortalitate a fost limitată în principal la primele 30 de zile.

La pacienții cu o anatomie coronariană neadecvată pentru PCI, este indicată CABG de urgență.

Dispozitivele de suport circulator mecanic percutan și / sau oxigenarea membranei extracorporale arterio-venoase pot fi luate în considerare la pacienții selectați, în funcție de vârstă, comorbidități, funcție neurologică și severitatea stenozei coronariene. Mai multe trialuri randomizate controlate sunt în desfășurare (Tabelul suplimentar 6). În prezent, nu s-a demonstrat niciun beneficiu în privința supraviețuirii pentru aceste dispozitive, comparativ cu utilizarea balonului de contrapulsatie aortică (IABP). Mai mult, într-un

studiu retrospectiv amplu de 48 306 pacienți instabili hemodinamic (44% NSTEMI) supuși PCI, au fost observate rate mai mari de mortalitate și sângerare cu folosirea Impella comparativ cu balonul de contrapulsatie aortică⁴¹¹. Rezultate similare au fost observate într-un alt studiu limitat la pacienții cu stenoză coronariană, unde folosirea Impella a fost, de asemenea, asociată cu mai multe complicații și mortalitate mai mare, chiar și după potrivirea înclinației.

După cum arată studiul balonului de contrapulsatie aortică în șocul cardiogen (IABP-SHOCK) II, balonul de contrapulsatie aortică nu reduce mortalitatea la 30 de zile, 1 an sau 6 ani.⁴¹³⁻⁴¹⁵ Prin urmare, balonul de contrapulsatie aortică nu este recomandat în mod obișnuit, în timp ce ar trebui luată în considerare utilizarea acestuia în situația unor complicații mecanice legate de SCA.

Pentru NSTEMI-SCA și insuficiența cardiacă stabilizată, trebuie oferite tratamente bazate pe dovezi, inclusiv beta-blocante, inhibitori ai ACE sau BRA și antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (ARM), în conformitate cu ghidurile actuale.

8.2 Diabetul zaharat

Pacienții cu diabet zaharat prezintă mai frecvent simptome atipice decât pacienții fără diabet. Au mai frecvent boală coronariană multi vasculară,⁴¹⁸ primesc mai puțin frecvent terapie indicată de ghiduri și au rezultate clinice mai slabe.⁴¹⁹ Cu toate acestea, selecția

Recomandări pentru pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST cu insuficiență cardiacă sau șoc cardiogen

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Coronarografia de urgență este recomandată pentru pacienții cu SCA complicat cu SC	I	B
PCI de urgență a leziunii culprit este recomandată pentru pacienții cu SC datorat NSTEMI-SCA, independent de timpul de la debutul simptomatologiei, dacă anatomia coronariană permite PCI.	I	B
CABG de urgență este recomandat pentru pacienții cu SC dacă anatomia coronariană nu permite PCI.	I	B
Este recomandat să se efectueze de urgență ecocardiografie fără întârziere pentru a evalua funcția valvulară și a VS și a exclude complicațiile mecanice.	I	C
În caz de instabilitate hemodinamică, este recomandată rezolvarea de urgență, chirurgicală sau intervențională, a complicațiilor mecanice din SCA, după cum decide echipa cardiacă.	I	C
Pentru complicațiile mecanice din NSTEMI-SCA, ar trebui considerată utilizarea IABP.	IIa	C
Pentru pacienții selectați cu SCA și SC, poate fi luat în considerare suportul circulator mecanic pe termen scurt, depinzând de vârsta pacientului, comorbidități, funcția neurologică, prognosticul supraviețuirii pe termen lung și calitatea vieții.	IIb	C
Folosirea de rutină a IABP la pacienții cu SC și fără complicații mecanice ale SCA, nu este recomandată.	III	B
Revascularizarea imediată de rutină a leziunilor non-culprit la pacienții cu NSTEMI-SCA cu boală coronariană multivasculară și care prezintă SC, nu este recomandată.	III	B

SCA =sindrom coronarian acut; CABG = Bypass aorto-coronarian; SC=soc cardiogen; IABP = balon de contrapulsatie intra-aortica; VS=ventricul stang; NSTEMI-SCA = sindrom coronarian acut, fara supradenivelare de ST; PCI = interventie coronariana percutana

^a Class of recommendation.

^b Level of evidence

antitrombotică și o strategie invazivă nu ar trebui să difere de cele fără diabet. În comparație cu clopidogrelul, inhibitorii mai puternici ai trombocitelor au o reducere a riscului absolut mai mare la pacienții cu diabet zaharat.^{420,421}

La internarea în spital, se recomandă ca toți pacienții cu NSTEMI-SCA să aibă evaluată starea lor glicemică, indiferent de antecedentele de diabet zaharat și să fie monitorizată frecvent la pacienții cu diabet zaharat sau hiperglicemie. Având în vedere că, în timpul fazei acute a NSTEMI, poate exista hiperglicemie, există șansa unui diagnostic fals pozitiv al diabetului. Prin urmare, diagnosticul de diabet trebuie confirmat ulterior spitalizării. La pacienții cu boli critice, există un risc de evenimente legate de hipoglicemie atunci când se utilizează terapia intensivă cu insulină.⁴²² Nu este nerezonabil să se gestioneze hiperglicemia la pacienții cu NSTEMI-SCA prin menținerea concentrației de glucoză din sânge <11,0 mmol / L sau <200 mg / dL) în timp ce se evită hipoglicemia, dar terapia intensivă cu insulină nu trebuie efectuată în mod obișnuit decât dacă este indicat clinic. Modificarea intensivă a lipidelor este indicată pentru prevenția secundară.⁴²³ O abordare multifactorială a managementului diabetului zaharat, cu obiective de tratament, trebuie luată în considerare la pacienții cu diabet zaharat și boli cardiovasculare (BCV).

8.3 Boala cronică renală

La toți pacienții cu NSTEMI-SCA, evaluarea funcției renale prin eGFR este recomandată din motive de prognostic și pentru identificarea pacienților cu risc de nefropatie indusă de contrast. Deși indivizii cu BRC au un prognostic mai slab în stabilirea NSTEMI-SCA decât persoanele cu funcție renală normală, aceștia primesc mai rar tratamente bazate pe dovezi, cum ar fi agenții antitrombotici și strategia invazivă

timpurie.^{437,438}

Diagnosticul NSTEMI-SCA la pacienții cu BRC poate fi dificil, deoarece atât creșterile ușoare ale troponinei cardiace, cât și anomaliile ECG (de exemplu, asociate cu tulburări electrolitice sau boli cardiace hipertensive) sunt frecvente. Prin urmare, noile modificări ale ECG ar trebui să fie diferențiate de anomaliile preexistente și modificările absolute ale troponinei cardiace (adică creșterea și / sau scăderea) ar trebui evaluate pentru a diferenția infarctul miocardic de afecțiunile asociate cu leziuni cardiace cronice.

Testele Hs-cTn mențin o precizie diagnostică și prognostică ridicată și, prin urmare, prezintă utilitate clinică la pacienții cu disfuncție renală. Percentila 99 are un risc de două ori mai mare de evenimente cardiace la 1 an, indiferent de diagnostic.⁸⁹

Pacienții cu boli renale avansate au mai puține șanse să beneficieze de o strategie invazivă.⁴⁴⁰ În timp ce mortalitatea generală la 1 an este mai mică cu o strategie invazivă, beneficiul unei astfel de strategii scade împreună cu reducerea mai mare a funcției renale și fără impact asupra mortalității în rândul pacienților cu eGFR <15 ml / min / 1,73 m² și la cei care au primit dializă.

Atunci când este selectată o strategie invazivă, trebuie luate măsuri pentru a preveni nefropatia indusă de contrast, pentru care hidratarea adecvată este principala abordare.⁴⁴¹⁻⁴⁴⁶ Statinele în doze mari, indiferent de riscul nefropatiei induse de contrast, sunt indicate pentru prevenția secundară.⁴⁴² Pentru recomandări detaliate privind prevenirea nefropatiei induse de contrast, consultați Orientările ESC / EACTS din 2018 privind revascularizarea miocardică, secțiunea 10.2.205

Alegerea și doza de medicamente antitrombotice trebuie luate în considerare cu atenție la pacienții cu

Recomandări pentru diabetul zaharat la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Este recomandat screeningul tuturor pacienților cu NSTEMI-SCA pentru diabet zaharat și monitorizarea nivelului glicemiei frecvent la pacienții cu diabet zaharat cunoscut sau cu hiperglicemie la internare.	I	C
Este recomandată evitarea hipoglicemiei. ⁴²⁴⁻⁴²⁷	I	B
Terapia de scădere a glicemiei ar trebui considerată la pacienții cu SCA și glicemie >10 mmol/l (180 mg/dl), cu țintă adaptată comorbidităților, în timp ce ar trebui evitate episoadele de hipoglicemie. ^{422,428-430}	IIa	B
Pentru pacienții cu diabet și boală cardiovasculară ar trebui considerată o abordare multifactorială pentru managementul diabetului zaharat, cu realizarea de ținte terapeutice. ⁴³¹⁻⁴³⁶	IIa	B
Ar trebui considerat un control mai strict al glicemiei, atât în faza acută, cât și în procesul de follow-up, la pacienții cu boală cardiovasculară avansată, vârsta înaintată, durata lungă a diabetului zaharat și prezența a mai multe comorbidități.	IIa	C

SCA= sindrom coronarian acut;; NSTEMI-SCA = sindrom coronarian acut fara supradenivelare de ST

^a Clasa de recomandare

^b Nivel de evidență

BRC, deoarece acești pacienți prezintă un risc crescut de sângerare. În timp ce majoritatea anticoagulantelor necesită ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, acest lucru nu este valabil în cazul antiplachetarelor orale.⁴⁴⁷ Cu toate acestea, pentru pacienții cu BRC în stadiul 5 (adică eGFR <15 mL / min / 1,73 m²), sunt insuficiente date privind siguranța și eficacitatea utilizării inhibitorilor receptorilor P2Y12.

8.4 Anemia

Anemia este frecventă la pacienții cu NSTEMI-SCA.⁴⁵¹ Anemia persistentă sau agravată la pacienții cu NSTEMI-SCA este asociată cu o mortalitate crescută, infarct miocardic recurent și sângerări majore⁴⁵². Cu toate acestea, nu este sigur dacă anemia însăși este determinantul unui rezultat mai slab sau mai degrabă un marker al comorbidității.

Având în vedere că tratamentul NSTEMI-SCA include terapie antitrombotică (care poate exacerba sângerarea), este important să se identifice cauza anemiei și, în special, a sângerărilor oculte la pacienții care prezintă NSTEMI-SCA. Indicația pentru angiografia coronariană, alegerea abordului (abordul radial este preferat) și necesitatea revascularizării ar trebui luate în considerare cu atenție pentru a evita pierderile ulterioare de sânge.⁴⁵³⁻⁴⁵⁴ În egală măsură, alegerea agentului antitrombotic necesită evaluarea riscurilor ischemice și de sângerare, favorizând utilizarea unui timp de înjumătățire mai scurt sau a unor agenți reversibili. În cazul anemiei legate de o sursă necunoscută / netratabilă, utilizarea DES ar trebui să fie limitată la dispozitivele de nouă generație cu profiluri de siguranță dovedite pe terapia de dublă antiagrega-

re plachetară pe termen scurt.⁴⁵⁵ Transfuzia de sânge este discutată în secțiunea 5.4.9.

8.5 Trombocitopenia (Date suplimentare).

8.5.1 Trombocitopenia legată de inhibitorii glicoproteinei IIb / IIIa (Date suplimentare)

8.5.2 Trombocitopenia indusă de heparină (Date suplimentare)

8.6 Persoanele în vârstă

Prezentarea clinică a NSTEMI-SCA la persoanele în vârstă este mai des atipică. Printre prezentările atipice, dispneea este principalul simptom, în timp ce sincopa, starea de rău și confuzia sunt mai puțin frecvente.⁴⁵⁶ Supradenivelarea electrocardiografică a segmentului ST este mai puțin frecventă la vârstnici decât la pacienții mai tineri.⁴⁵⁷ Testele Hs-cTn au o performanță diagnostică excelentă pentru diagnosticarea precoce a infarctului miocardic la persoana în vârstă. Cu toate acestea, specificitatea testului este mai mică decât la pacienții mai tineri, iar nivelurile crescute de troponină sunt mai frecvent asociate cu alte afecțiuni decât cu SCA.⁴⁵⁸

Pentru NSTEMI-SCA, vârsta este un predictor al mortalității în spital și la 6 luni.^{140,457} Deciziile cu privire la modul de gestionare a pacienților vârstnici ar trebui să se bazeze pe riscuri ischemice și de sângerare, speranța de viață estimată, comorbidități, necesitatea unei intervenții chirurgicale non-cardiace, calitatea vieții, fragilitatea, afectarea cognitivă și funcțională, valorile și preferințele pacientului, precum și riscurile și beneficiile estimate ale revascularizării.^{459,460}

Recomandări pentru pacienții cu boală renală cronică și sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Stratificarea riscului în boala cronică renală		
Este recomandat să se aplice aceeași strategie de diagnostic și tratament la pacienții cu boală cronică renală (poate fi necesară ajustarea dozelor) ca și pentru pacienții cu funcție renală normală.	I	C
Este necesar să se evalueze funcția renală prin eGFR la toți pacienții.	I	C
Revascularizarea miocardică la pacienții cu boală cronică renală		
Este recomandat pentru strategiile invazive, folosirea contrastului hipo- sau izoosmolar (la cel mai mic volum posibil) ^{205,441,442,445-446}	I	A
Pre- și post hidratarea cu soluții saline izotone ar trebui considerată dacă se așteaptă folosirea a >100 ml volum de contrast în strategiile invazive.	IIa	C
Ca alternativă a pre- sau post hidratării ar putea fi considerat regimul de hidratare cu măsură. ^{441,448}	IIb	B
CABG ar putea fi considerat mai presus de PCI la pacienții cu boală coronariană multivasculară a căror profil de risc este acceptabil și a căror speranță de viață >1 an. ^{449,450}	IIa	B

CABG = by-pass aorto-coronarian; eGFR = rata de filtrare glomerulară; PCI = intervenție coronariană percutană

^a Clasă de recomandare

^b Nivel de evidență

Alegerea agentului antitrombotic și doza trebuie adaptate funcției renale, precum și contraindicațiilor specifice.

În ciuda ratei mai mici de revascularizare la persoanele în vârstă, beneficiul acesteia pare a fi menținut și la vârste mai înaintate.^{462,463} Eficacitatea unei strategii invazive în contextul pacientului mai în vârstă cu NSTEMI-SCA este, totuși, subiectul cercetărilor în curs, inclusiv RCT SENIOR-RITA (NCT03052036). Datele recente au arătat că, pentru pacienții cu vârsta de 80 de ani și peste cu NSTEMI-SCA, o strategie invazivă a fost superioară unei strategii conservative pentru reducerea infarctului micocardic, revasculari-

zare urgentă, accident vascular cerebral și deces, fără creșterea complicațiilor hemoragice.⁴⁶⁴ În acest trial clinic controlat, obiectivul principal a fost determinat în principal de mai puține infarcte miocardice și revascularizare urgentă și nu a fost suficient de puternic pentru a testa eficacitatea pentru obiectivele individuale. Mai mult, în contextul revascularizării - atât PCI, cât și CABG - complicațiile legate de procedură sunt mai frecvente la pacientul în vârstă, inclusiv infarct miocardic, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral, insuficiență renală și sângerări.^{457,465}

Scăderea accentuată a lipidelor serice este indicată pentru prevenția secundară.⁴⁶⁶

Recomandări pentru persoanele în vârstă cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Este recomandat să se aplice aceeași strategie de diagnostic la pacienții vârstnici ca și pentru pacienții tineri. ⁴⁵⁸	I	B
Este recomandat să se aplice aceeași strategie intervențională la pacienții vârstnici ca și pentru pacienții tineri. ^{463,467}	I	B
Alegerea agentului antitrombotic și doza, la fel ca prevenția secundară, ar trebui adaptate atât funcției renale cât și contraindicațiilor specifice. ⁴⁶¹	I	B

8.7 Fragilitatea

Fragilitatea este un sindrom caracterizat prin rezerva biologică redusă, ceea ce duce la un eșec al mecanismelor homeostatice în urma evenimentelor de stres.^{468,469} O combinație a populației îmbătrânite, îmbunătățirea supraviețuirii în caz de boală, condiții tratabile și o mai mare conștientizare au crescut prevalența fragilității.⁴⁷⁰ Pacienții fragili cu NSTEMI-SCA primesc mai puțin frecvent farmacoterapii SCA și o strategie invazivă, au boli cardiovasculare mai complexe,^{471,472} au o durată mai lungă de spitalizare și prezintă un risc mai mare de deces. În mod specific, au fost raportați ca având o mai mare rată a mortalității de toate cazurile – infarct miocardic, accident vascular cerebral, revascularizare neplanificată și sângerări majore la 1 an.⁴⁷⁴ În absența unor date solide care să informeze profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la gestionarea persoanelor fragile cu NSTEMI-SCA,⁴⁷⁵ se recomandă ca riscul tratamentelor individuale să fie echilibrat cu riscul lor de a face rău, în același timp fiind atenți la potențialul aversiunii profesioniștilor din domeniul sănătății la tratament. datorită percepției greșite a riscului. În urma stratificării riscului, nu ar fi nerezonabil să se ofere o terapie medicală optimă plus o strategie invazivă pentru pacienții fragili cu risc crescut de evenimente cardiovasculare viitoare și risc scăzut de complicații și să se ofere o terapie medicală optimă numai celor care sunt considerați cu risc

scăzut de evenimente viitoare cu un risc ridicat de a dezvolta complicații procedurale. O revizuire sistematică de de Vries și colab. a identificat o serie de instrumente de rezultate pentru a măsura fragilitatea (tabelul suplimentar 7).⁴⁷⁶

8.8 Disparități sexuale

Datele din registre și studii demonstrează rezultate discrepante în ceea ce privește accesul la asistență medicală, utilizarea terapiei bazate pe dovezi și rezultatul clinic între bărbați și femei care prezintă SCA.⁴⁷⁷⁻⁴⁸³ Mai mult, femeile sunt adesea subreprezentate în multe studii clinice controlate.

Deși există mai multe tehnici de testare noninvazive, care pot fi mai adecvate în detectarea bolii coronariene microvasculare la femei, cateterismul⁴⁸⁴ rămâne standardul de referință pentru NSTEMI-SCA cu risc ridicat și ghidurile ar trebui urmate la fel pentru ambele sexe. Mai exact, femeile care prezintă NSTEMI-SCA ar trebui să aibă acces egal la îngrijire, un diagnostic prompt și tratamente la aceeași rată și intensitate ca și omologii lor masculini. Trebuie remarcat faptul că femeile cu NSTEMI pot primi doze mai mari de medicamente antitrombotice decât cele adecvate pentru greutatea sau funcția renală (sau ambele), iar acest lucru este parțial responsabil pentru riscul mai mare de sângerări intraspitalicești și complicații legate de abortul după PCI la femei.⁴⁸⁵ Pentru recomandări cu privire la gestionarea femeilor gravide și care au

NSTEMI-SCA, trimitem cititorul la Ghidul ESC din 2018 pentru gestionarea bolii cardiovasculare în timpul sarcinii.⁴⁸⁶

9. MANAGEMENTUL PE TERMEN LUNG AL SINDROMULUI CORONARIAN ACUT FĂRĂ SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

Obiectivul general al prevenției secundare pe termen lung este acela de a reduce riscul recurenței, de a ameliora simptomatologia și de a diminua riscul de disfuncție sistolică de ventricul stâng și de insuficiență cardiacă, de a ameliora astfel prognosticul și a crește perioada de supraviețuire liberă de evenimente prin intermediul medicației adecvate și a intervențiilor de control a factorilor de risc, inclusiv a stilului de viață.²⁰⁹⁻²¹¹ În orice caz, încă nu există o conștientizare suficientă în rândul populației generale, a pacienților și chiar în rândul clinicienilor asupra asocierii dintre factorii de risc și boala cardiovasculară de mai târziu.²¹²⁻²¹⁵ Un eveniment critic, spre exemplu un sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, poate prilejui implementarea unei prevenții secundare active.

Terapia farmacologică optimală ar trebui să fie însoțită de promovarea aderenței la medicație, de consiliere și suport pentru gestionarea factorilor de risc care țin de stilul de viață.^{211,216} Abordarea unei echipe multidisciplinare, care poate pune la dispoziție un plan flexibil și individualizat în sprijinul pacienților, poate fi necesară pentru un management optim.²¹¹

Instrumentele de evaluare a calității vieții pot oferi informații relevante și sistematice asupra simptomatologiei, statusului funcțional și asupra neclarităților și preocupărilor pacienților.²¹¹ Acestea sunt utilizate în practică din ce în ce mai mult și au dovedit îmbunătățirea îngrijirii pacienților, a experiențelor acestora,

a comunicării dintre personalul medical și pacienți (inclusiv cei sensibili), eficientizarea consultațiilor precum și creșterea satisfacției furnizorilor de servicii de sănătate.^{211,217}

9.1 Managementul stilului de viață

Recomandările privind stilul de viață și intervențiile asupra acestuia sunt descrise în detaliu în Ghidul European de Prevenție a Bolilor Cardiovasculare din 2016²¹⁸ și în Ghidul ESC de Sindroame Coronariene Cronice din 2019.²¹¹ Stilul de viață este important, iar implementarea unor factori de comportament benefici pentru sănătate (cum ar fi sistarea fumatului, exercițiul fizic, dieta sănătoasă, greutatea corporală normală) reduce semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare ulterioare și mortalitatea, fie chiar și numai în contextul unei prevenții secundare.^{143,211,219-224}

Beneficiile sunt evidente după numai șase luni de la primul eveniment (care ar putea fi un sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST).^{211,219}

Furnizorii de asistență medicală primară joacă un rol important în prevenție. Brațul de asistență medicală primară a studiului randomizat EUROACTION a demonstrat că un astfel de program de asistență medicală primară este mai eficient decât îngrijirea convențională în ceea ce privește sprijinirea pacienților în vederea atingerii obiectivelor care țin de stilul de viață și de controlul factorilor de risc.²²⁵

9.1.1 Fumatul

Sistarea fumatului îmbunătățește prognosticul pacienților cu boală coronariană și reduce riscul de mortalitate cu 36% pentru cei care renunță.²²⁶ Metodele de combatere și sistare a fumatului includ sfat medical, consiliere, terapii comportamentale și farmacologice, inclusiv substituția cu nicotină.^{211,218,227-229} De asemenea, pacienții ar trebui să evite fumatul pasiv. Combinarea abordărilor comportamentală și farmacologică

Tabel 8 suplimentar. Recomandări privind stilul de viață

Sistarea fumatului	Se recomandă utilizarea unor strategii farmacologice și comportamentale în sprijinul renunțării la fumat, precum și evitarea fumatului pasiv.
Dieta sănătoasă	Dietă bogată în legume, fructe, cereale integrale; limitarea consumului de grăsimi saturate la mai puțin de 10% din totalul consumat; limitarea consumului de alcool la mai puțin de 100 g/săptămână, respectiv la mai puțin de 15 g/zi
Activitate fizică	30-60 minute de activitate fizică de intensitate moderată în mod regulat, dar chiar și cea efectuată în mod inconstant este benefică
Greutate corporală	Atingerea și menținerea unei greutate sănătoase (IMC 18,5-25 kg/m ²) Reducerea greutății prin aport caloric adecvat și augmentarea activității fizice conform recomandărilor
Altele	Aderența corespunzătoare la medicamente Activitatea sexuală prezintă un risc scăzut la pacienții stabili, care nu sunt simptomatici la niveluri de activitate de intensitate redusă sau moderată.

Recomandările privind stilul de viață provin din Ghidul de Sindroame Coronariene Cronice al Societății Europene de Cardiologie 2019.²¹¹ IMC= indice de masă corporală.

(substituție cu nicotină, bupropion, vareniclină) este eficientă și recomandată.^{211,227,228,230} Utilizarea țigaretelor electronice nu este o alternativă la țigaretile convenționale sau o reală alternativă pentru renunțarea la fumat; au fost raportate efecte toxice severe pe termen scurt și methemoglobinemie.^{231,232} Țigaretile electronice sunt sursă de nicotină, carboxilați și particule fine și ultrafine.^{211,228,233} Intr-un studiu clinic recent, cu 886 de fumători, cei care au folosit țigaretile electronice au avut o rată de abținere la un an de 18%, în comparație cu 9.9% dintre cei în tratament de substituție cu nicotină. (risc relativ 1,83, 95% CI 1,30-2,58, $p < 0,001$).²³⁴ Efectele cardiovasculare pe termen lung ale țigaretelor electronice mai nou apărute rămân necunoscute, la fel ca eficiența lor în sistarea fumatului.²²⁸ În dialogul lor cu pacienții, clinicienii ar trebui să confirme dacă este vorba despre un fumător, să sfătuiască pacientul să renunțe la fumat, să evalueze disponibilitatea pacientului de a renunța, să îi ofere suport în acest sens și să îl monitorizeze.²¹⁸

9.1.2 Dieta și consumul de alcool

Tranziția către o alimentație sănătoasă la pacienții cu boală coronariană se asociază cu un risc scăzut de mortalitate și evenimente cardiovasculare.^{211,228,235} (vezi tabelul 9 suplimentar pentru recomandări de dietă). Dieta mediteraneană – bogată în fructe, legume, vegetale, fibre, grăsimi polinesaturate, nuci, pește, cu evitarea/limitarea consumului de carbohidrați rafinați, carne roșie, lactate și grăsimi saturate – este susținută.^{211,228,236-239} Efectul unei diete sănătoase este amplificat prin activitate fizică.²⁴⁰ Deși consumul ușor până la moderat de alcool nu crește riscul de infarct miocardic, un consum de peste 100g pe săptămână a fost asociat într-o metaanaliză cu o mortalitate globală mai mare.²⁴¹ *The Global Burden of Disease* din 1990-2016 a concluzionat că absența totală a consumului de alcool asigură minimalizarea riscului de deces și dizabilitate.

9.1.3 Managementul greutateii corporale

Intr-un studiu populațional, riscul de boli cardiovasculare, morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară au fost mai mari la persoanele supraponderale sau obeze în comparație cu cei normoponderali (indice de masă corporală 20-25 kg/m²).²⁴⁵ Obezitatea a fost asociată cu o durată de supraviețuire mai scurtă, iar supraponderalitatea a fost asociată cu apariția prematură de boli cardiovasculare.²⁴⁵ Oricum, această asociere între greutatea corporală și mortalitatea globală nu a fost detectată la pacienții cu boală coronariană, la care este considerat optim un indice de masă corporală de 25-30 kg/m².

Circumferința taliei este un indicator al obezității centrale și se asociază cu dezvoltarea de boli cardiovasculare și diabet zaharat. Este recomandată o circumferință a taliei <94 cm la bărbați (<90 cm la bărbații asiatici) și <80 cm la femei.²¹⁸

La cei cu boală coronariană, scăderea în greutate se asociază cu un risc semnificativ mai mic de evenimente clinice adverse.²⁴⁶ Deși au existat multe discuții pe tema beneficiilor relative ale dietelor sărace în grăsimi versus sărace în carbohidrați, Gardner et al.²⁴⁷ a demonstrat un beneficiu similar și o rată similară de scădere ponderală, indiferent de tipul dietei sau de genotipul și de profilul secretor bazal de insulină al pacientului. Dietele sănătoase, cu un aport energetic corespunzător pentru a atinge și a menține o greutate normală (IMC <25 kg/m²) și activitatea fizică constantă, cu reducerea sedentarismului, sunt recomandate pentru întreținerea greutateii.

9.1.3 Activitatea fizică

Exercițiul fizic a fost comparat frecvent cu un "polypill" datorită numeroaselor sale efecte benefice asupra factorilor de risc și asupra fiziologiei sistemului cardiovascular.^{248,249,341} Exercițiul fizic ameliorează angina prin îmbunătățirea metabolismului oxigenului la

Tabel 9 suplimentar. Dieta sănătoasă^{211,218,235,237,243,244}

Creșterea consumului de fructe și vegetale (≥200 g/zi din fiecare)

35-45 g de fibre/zi, preferabil din cereale integrale

Consum moderat de nuci (30 g, nesărate)

1-2 mese cu pește / săptămână (de preferat, pește gras, măcar la una dintre mese)

Consum redus de carne slabă, lactate cu conținut scăzut de grăsime și uleiuri vegetale

Procentul grăsimilor saturate să nu depășească 10% din aportul caloric zilnic, pe cât posibil de înlocuit cu grăsimi polinesaturate.

Grăsimile nesaturate de tip trans trebuie consumate în cantități cât mai mici, evitarea alimentelor procesate (<1% din aportul caloric zilnic)

≤5-6 g de sare pe zi

Este recomandată limitarea consumului de alcool la ≤100g/săptămână sau <15g/zi.

Evitarea alimentelor bogate în calorii, precum băuturile îndulcite cu zahăr

nivel miocardic, iar creșterea capacității de efort este un predictor independent de supraviețuire prelungită în rândul bărbaților și femeilor cu sindroame coronariene cronice, chiar și în rândul acelor care urmează un tratament adecvat.^{221,248,250} Fiecare creștere cu 1 ml/kg/min în captarea maximală de oxigen s-a asociat cu o reducere de 14-17% a riscului de mortalitate cardiovasculară și globală la bărbați și femei.²²¹

Recomandările de activitate fizică pentru pacienții cu sindroame coronariene cronice prevăd 30-60 minute de activitate de intensitate moderată (aerobic), cel puțin 5 zile/săptămână.²⁵²⁻²⁵³ Chiar și activitatea fizică relaxată, neregulată scade riscul de mortalitate în rândul pacienților care erau anterior sedentari,²⁵⁴ iar intensificarea nivelului de activitate fizică se asociază cu mortalitate cardiovasculară mai scăzută.^{224,255-258} Pacienții sedentari vor avea nevoie de suport pentru a putea continua programul de activitate fizică regulată (30-60 minute în majoritatea zilelor), consiliere privind efectele benefice ale exercițiului fizic și educarea pacientului/pacientei cu privire la ce este de făcut în caz de apariție a anginei în timpul efortului. Exercițiile de rezistență mențin masa musculară, forța și funcționarea acestora și au beneficii asupra insulinosensibilității, asupra controlului lipidelor plasmatic și tensiunii arteriale.

9.1.4 Reabilitarea cardiacă

Este demonstrată eficiența reabilitării cardiace pluridisciplinare în reducerea mortalității cardiovasculare și a spitalizărilor în comparație cu absența exercițiului fizic la pacienții cu boală coronariană, iar acest beneficiu se menține și în epoca modernă.^{258,260-262} Cei mai mulți pacienți sunt implicați în programe de reabilitare cardiacă în urma unui infarct miocardic acut sau după revascularizare și numai 0-24% dintre pacienți ajung acolo cu diagnosticul de sindrom coronarian cronic în 12 țări europene.²⁶³ Este important faptul că beneficiile reabilitării cardiace se aplică mai multor categorii diagnostice.^{258,260,261} Astfel, ar trebui luată în considerare creșterea adresării către programe de reabilitare cardiacă pluridisciplinară; participarea în astfel de programe este încurajată la toți pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST.

9.1.5 Factorii psihosociali

Pacienții cu boală cardiacă au un risc de două ori mai mare de a dezvolta anxietate și tulburări de dispoziție în comparație cu persoanele fără boală cardiacă.²⁶⁴⁻²⁶⁶ Stresul psihosocial, depresia și anxietatea se asociază cu un prognostic mai prost și reprezintă o piedică în optimizarea stilului de viață și pentru ade-

rența la un regim terapeutic. De asemenea, tulburările de somn și sindromul de apnee în somn sunt asociate cu un risc cardiovascular mai înalt; persoanele care dorm sub 6 ore/noapte sau peste 10 ore/noapte au un risc mai mare de evenimente cardiovasculare.²⁶⁷ Ghidul European de Prevenție a Bolilor Cardiovasculare 2016 recomandă evaluarea factorilor de risc de natură psihosocială.²¹⁸ Studiile clinice au demonstrat că intervențiile terapeutice de tip psihosocial (spre exemplu, consiliere, terapie cognitiv-comportamentală) și intervențiile de tip farmacologic au un impact favorabil asupra depresiei, anxietății și stresului și au oarecare dovezi că ar reduce evenimentele și mortalitatea cardiacă.²⁶⁸⁻²⁷⁰

9.1.6 Factorii de mediu

Poluanții atmosferici sunt incluși printre primii zece factori de risc pentru mortalitatea de cauză globală.²⁷¹ Expunerea la noxe atmosferice crește riscul de infarct miocardic, de spitalizare și deces prin insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral și aritmii.^{272,273} Pacienții cu sindroame coronariene cronice ar trebui să evite zonele cu trafic intens. Purificatorii de aer, filtrele de aer reduc poluarea din interior, iar purtarea unei măști de tip N95 în zonele intens poluate a demonstrat a avea un efect protector.^{272,274} Studiile au arătat de asemenea că poluarea fonică crește riscul de boală cardiovasculară.²⁷⁵ Politicile și reglementările care ar reduce poluarea atmosferică și fonică trebuie promovate, iar pacienții ar trebui sfătuiți cu privire la aceste riscuri.

9.1.7 Activitatea sexuală

Pacienții cu sindroame coronariene cronice sunt frecvent îngrijorați cu privire la riscul pe care l-ar presupune activitatea sexuală sau cu privire la dezvoltarea unei disfuncții erectile.²⁷⁶ Riscul de a precipita un episod de moarte subită sau riscul de infarct miocardic acut este foarte scăzut, cu precădere când este vorba despre un partener stabil, de un mediu familiar, fără stres și fără consumul excesiv de mâncare sau/și alcool în prealabil.^{277,278} Deși activitatea sexuală crește tranzitor riscul de infarct miocardic, acesta constituie o cauză de infarct miocardic acut în mai puțin de 1% din situații și de moarte subită în mai puțin de 1-1,7% din situații.²⁷⁸ Consumul energetic în timpul activității sexuale este în general scăzut spre moderat (3-5 METs); urcarea a două etaje poate fi văzută ca un echivalent în materie de consum energetic.^{277,278} Activitatea fizică regulată scade riscul de evenimente adverse în timpul activității sexuale.²⁷⁹ Disfuncția sexuală la pacienții cu sindroame coronariene cronice include

scăderea libidoului și a activității sexuale, precum și o prevalență înaltă a disfuncției erectile. Disfuncția sexuală poate avea drept cauză afectarea vasculară, factorii psihosociali, medicația specifică, numărul de medicamente și schimbările în relații.²⁸⁰ Diureticele tiazidice și beta-blocantele (cu excepția nebivololului) pot influența negativ funcția erectilă, dar studiile publicate începând cu 2011 nu au evidențiat o relație solidă între medicația cardiovasculară contemporană și disfuncția erectilă.^{276,278,279} Utilizarea inhibitorilor de fosfoditerază 5 pentru tratamentul disfuncției erectile este sigură la pacienții cu sindrom coronarian cronic, dar nu trebuie administrați celor care primesc concomitant nitrați.²⁷⁸ Clinicienii ar trebui să întrebe pacienții cu privire la activitatea lor sexuală și să ofere sfat și consiliere.

9.1.8 Aderența și sustenabilitatea

Aderența la modificarea stilului de viață și la medicație este o provocare. O analiză sistematică a studiilor epidemiologice a indicat că o proporție substanțială de pacienți au o aderență scăzută la medicație, iar 9% din evenimentele cardiovasculare din Europa sunt atribuibile aderenței scăzute.²⁸¹ La bărbații vârstnici cu boală cardiacă ischemică, o mai mare aderență la medicație pare să se asocieze direct cu îmbunătățirea prognosticului clinic, independent de alte condiții.²⁸² Polipragmazia poate juca un rol negativ în aderența la tratament²⁸³ iar complexitatea regimului medicamentos se asociază cu non-aderența și cu o rată mai mare de spitalizări.²⁸⁴ Ar trebui să existe o prioritarizare în prescrierea medicamentelor care au un beneficiu demonstrat, cu cel mai înalt nivel de dovezi.

Simplificarea regimurilor medicamentoase poate fi utilă și există dovezi în sprijinul strategiilor educaționale cognitive, monitorizării electronice a feedback-ului. Revizuirea medicației de către medicii din cadrul asistenței medicale primare poate fi utilă la pacienții cu multiple comorbidități pentru a minimaliza riscul interacțiunilor și pentru a simplifica regimurile medicamentoase.^{216,223,285-287} Promovarea unei modificări în comportament și a aderenței la medicație ar trebui să fie inclusă în asistența medicală primară și să îi fie subliniată importanța. Sprijinul pe termen lung al pacientului (intensiv în primele 6 luni, apoi la fiecare 6 luni timp de 3 ani), așa cum este recomandat de studiul GOSPEL contribuie la îmbunătățirea semnificativă a factorilor de risc și la scăderea unor endpointuri de morbiditate și mortalitate.²²⁰ Proiectul *Multicentre Lifestyle Demonstration* a arătat că pacienții cu sindroame coronariene cronice care fac schimbări intensive în stilul de viață produc o ameliorare a factorilor de risc, care se resimte până la 12 luni.²⁸⁸ Utilizarea polypill-ului, de exemplu, combinație de inhibitor de enzimă de conversie, aspirină și statină, poate contribui la creșterea aderenței.^{289,290}

9.1.9 Vaccinarea antigripală

Vaccinarea antigripală anuală poate contribui la prevenția infarctului miocardic acut în rândul pacienților cu sindroame coronariene cronice,^{291,292} poate modifica prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă²⁹³ și reduce mortalitatea cardiovasculară la adulții ≥65 de ani.²⁹⁴⁻²⁹⁶ Prin urmare, vaccinarea antigripală anuală este recomandată pacienților cu boală coronariană, mai ales celor vârstnici.

Recomandări pentru managementul stilului de viață după un sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Recomandări	Clasă	Nivelb
Corectarea factorilor care țin de stilul de viață în asocieră cu tratamentul farmacologic adecvat sunt recomandate pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară și de orice cauză și pentru ameliorarea calității vieții. ⁴⁸⁷⁻⁴⁹⁷	I	A
Intervențiile cognitiv-comportamentale sunt recomandate ca suport pentru o viață sănătoasă. ⁴⁹⁸⁻⁵⁰⁰	I	A
Reabilitarea cardiacă pluridisciplinară bazată pe exercițiu fizic este recomandată ca mijloc eficient la pacienții cu boală coronariană pentru un stil de viață sănătos și pentru reducerea factorilor de risc în vederea diminuării morbidității și mortalității cardiovasculare și de orice cauză și îmbunătățirea calității vieții. ^{487,497,501}	I	A
Implicarea unor echipe multidisciplinare (cardiologi, medici generaliști, asistenți, nutriționiști, fizioterapeuți, psihologi, farmaciști) este recomandată pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară și de orice cauză și pentru ameliorarea calității vieții. ^{492,499,502,503}	I	A
Intervențiile psihologice sunt recomandate în vederea ameliorării simptomelor de depresie la pacienții cu boală coronariană pentru a ameliora calitatea vieții. ^{504,505}	I	B
Vaccinarea antigripală anuală este recomandată la pacienții cu boală coronariană, în special la vârstnici, pentru a reduce mortalitatea. ^{506,511}	I	B

^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență

9.2 Managementul farmacologic

Obiectivele tratamentului farmacologic în sindroamele coronariene cronice sunt reducerea simptomatologiei anginoase, a ischemiei induse de activitatea fizică, a evenimentelor cardiovasculare, a dezvoltării disfuncției de ventricul stâng și a insuficienței cardiace, a mortalității de cauză cardiovasculară și globală. Pentru ameliorarea imediată a simptomatologiei anginoase – sau pentru prevenirea apariției simptomelor în anumite situații care pot fi predispozante pentru angină – pot fi folosiți compuși cu acțiune rapidă care conțin nitroglicerină. Medicamentele cu acțiune antiischemică, dar și modificările stilului de viață, exercițiul fizic regulat, educarea pacienților și revascularizarea – toate acestea joacă un rol în minimalizarea sau eradicarea simptomelor pe termen lung. Prevenția evenimentelor cardiovasculare se referă la infarctul miocardic și la decesul asociat cu boala coronariană și se concentrează cu precădere asupra reducerii incidenței evenimentelor trombotice acute și a dezvoltării disfuncției de ventricul stâng. Strategiile includ intervenții de tip farmacologic și asupra stilului de viață, așa cum sunt descrise în Ghidul European de Prevenție a Bolilor Cardiovasculare 2016.

9.2.1 Medicația antiischemică

În mod frecvent, pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST, care au beneficiat de terapie de revascularizare, nu mai prezintă angină pectorală. Detalii legate de medicația antiischemică pot fi căutate în Ghidul de Sindroame Coronariene Cronice al Societății Europene de Cardiologie din 2019.

9.2.1.1 Beta-blocante

La anumiți pacienți cu infarct miocardic recent și la cei cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă (mai ales la cei în ritm sinusal), beta-blocantele s-au asociat cu o reducere semnificativă a mortalității și/sau evenimentelor cardiovasculare.²⁹⁷⁻³⁰³ Dozele mici (<25% din doza țintă) par să aibă aceeași eficiență ca dozele mari în acest context. 300 Oricum, efectul protector la pacienții cu boală coronariană, fără un infarct miocardic în antecedente sau insuficiență cardiacă este mai puțin clar și lipsesc studii în acest sens.³⁰⁴ O analiză retrospectivă a 21 860 de pacienți din registrul REACH nu a demonstrat o reducere a mortalității cu beta-blocante la pacienții cu boală coronariană, cu sau fără infarct miocardic cunoscut în antecedente.³⁰⁵ Într-un registru național retrospectiv, cu 755 215 pacienți de ≥65 de ani, cu istoric de boală coronariană fără infarct miocardic în antecedente sau insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă, la

care se efectuează intervenție coronariană percutană electivă, prescrierea beta-blocantelor la externare nu s-a asociat cu nicio reducere în morbiditatea cardiovasculară sau în mortalitatea la 30 de zile sau la 3 ani.³⁰⁶ În orice caz, la pacienții cu sau fără infarct miocardic în antecedente, care sunt supuși unui bypass aortocoronarian, beta-blocantele s-au asociat cu un risc mai mic de mortalitate pe termen lung și un risc mai mic de evenimente cardiovasculare adverse.³⁰⁷ Alte studii observaționale sau metaanalize au pus în discuție beneficiul pe termen lung (>1 an) al terapiei beta-blocante la pacienții cu infarct miocardic în antecedente.^{304,308-311} Acesta este încă un subiect de discuție³¹² iar neclaritățile privesc rolul comparativ al beta-blocantelor și inhibitorilor de enzimă de conversie.

Doza de beta-blocant ar trebui ajustată pentru a menține o frecvență cardiacă de 55-60 bătăi/minut în repaus.^{313,314} Sistarea tratamentului trebuie făcută progresiv, nu brusc. Beta-blocantele pot fi combinate cu blocanți de canale de calciu dihidropiridinici la pacienții cu angină pectorală, pentru a reduce tahicardia indusă de acestea din urmă, dar cu un beneficiu clinic adițional incert.³¹⁵⁻³¹⁸ Este necesară precauție în combinarea unui beta-blocant cu verapamil/diltiazem din cauza riscurilor de declanșare/agravare a insuficienței cardiace, bradicardie excesivă și/sau bloc atrioventricular. Combinarea unui beta-blocant cu un nitrat atenuază tahicardia reflexă indusă de cel din urmă. Principalele reacții adverse ale beta-blocantelor sunt bradicardia dependentă de doză, bloc atrioventricular, hipotensiune posturală, fatigabilitate. Deși bronhospasmul poate apărea, beta-blocantele au doar contraindicație relativă la pacienții cu astm bronșic și nu sunt contraindicate în bronhopneumopatia cronică obstructivă, deși poate fi preferat un betal-blocant mai selectiv (bisoprolol, metoprolol succinat, nebivolol)³¹⁹⁻³²² Contraindicația beta-blocantelor în astm se bazează pe studii de caz de mica amploare, publicate în anii 1980, 1990 în care s-au folosit doze orale foarte mari, la pacienți tineri, cu forme severe de astm. În practica clinică, inițierea terapiei se face cu o doză mică de beta-blocant cardioselectiv, sub monitorizarea atentă a apariției semnelor de obstrucție a căilor respiratorii (wheezing, dispnee expiratorie), ceea ce permite utilizarea beta-blocantelor în acest context.³²⁰ Astfel, conform raportului strategic global GINA,³²³ astmul nu este o contraindicație absolută.

Necesitatea și durata terapiei beta-blocante post-infarct miocardic, dar în absența disfuncției sistolice de ventricul stâng, nu sunt aspecte cunoscute și se află în curs de evaluare în mai multe trialuri rando-

mizate (ABYSS, REDUCE-SWEDEHEART, REBOOT-CNIC)³²⁴

9.2.2 Tratament antitrombotic

Durata tratamentului antiagregant și/sau anticoagulant sunt aspect discutate în secțiunea 5.1.4.

9.2.3 Inhibitorii de pompă de protoni

Inhibitorii de pompă de protoni reduc riscul de sângerare gastrointestinală la pacienții care primesc antiagregante și sunt un tratament adjuvant util pentru creșterea siguranței,³²⁵ indicațiile acestui tratament sunt rezumate în tabelul 12, secțiunea 5.3. Utilizarea pe termen lung a inhibitorilor de pompă de protoni se asociază cu hipomagneziemie, dar rolul monitorizării nivelului seric al magneziului este incert. Inhibitorii de pompă de protoni care inhibă CYP2C19, în special omeprazolul și esomeprazolul, pot reduce răspunsul farmacodinamic la clopidogrel, dar fără risc stabilit de creștere a evenimentelor ischemice sau a trombozelor intrastent. Coadministrarea de omeprazol sau esomeprazol cu clopidogrel nu este în general recomandată.

9.2.4 Statinele și alți agenți hipolipemianți

Dislipidemia ar trebui abordată terapeutic în conformitate cu ghidurile, prin intervenții farmacologice și asupra stilului de viață.⁵¹² Pacienții cu boală coronariană diagnosticată au un risc foarte înalt de evenimente cardiovasculare, iar tratamentul cu statină trebuie luat în considerare, indiferent de valorile LDLc (colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate moleculară mică). Obiectivul tratamentului este acela de a reduce valoarea absolută a LDLc <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) sau de a-l scădea cu cel puțin 50%, dacă LDLc bazal este 1,8-3,5 mmol/l (70-135 mg/dl). Dacă acest obiectiv nu poate fi atins, asocierea ezetimibului a demonstrat o scădere a colesterolului și a ratei evenimentelor cardiovasculare la pacienții postsindrom coronarian acut, la pacienții diabetici,⁵¹³ însă fără impact suplimentar pe mortalitate.⁵¹⁴ Alături de exercițiu fizic, dietă și controlul greutatei corporale, care ar trebuie recomandate tuturor pacienților, suplimente alimentare care conțin fitosteroli pot reduce suplimentar LDLc, însă nu în mod semnificativ și nu s-a demonstrat o ameliorare a prognosticului clinic în privința lor.⁵¹⁵ Pot fi luați în considerare (clasă IIb) ca tratament adjuvant la pacienții cu risc înalt sau foarte înalt, la care nu se poate atinge valoarea țintă a LDLc utilizând doar statine sau la pacienții la care nu se pot administra statine.⁵¹⁶ Studii publicate începând cu 2015 au demonstrat că inhibitorii de proprotein convertază subtilisin kexin tip 9

(PCSK9): evolocumab,⁵¹⁷ alirocumab⁵¹⁸⁻⁵²⁰ sunt foarte eficiente în scăderea nivelului colesterolului, reducând valoarea LDLc în mod constant cu aproximativ 50 mg/dl (1.3mmol/l) sau chiar mai mult.⁵²¹ Studiile au demonstrat că, din punct de vedere prognostic, acești agenți farmacologici se asociază cu o reducere a evenimentelor cardiovasculare, fără impact pe mortalitate (sau doar cu un impact scăzut).⁵²² Valorile foarte mici ale colesterolului sunt în general foarte bine tolerate și se asociază cu mai puține evenimente adverse,⁵²³ dar costul mare al inhibitorilor de PCSK9 face ca utilizarea acestora să nu fie fezabilă pentru multe sisteme de sănătate,⁵²⁴ iar profilul de siguranță pe termen lung este încă incomplet cunoscut, ceea ce face ca aceștia să nu fie utilizați încă pe scară largă. Afereza LDLc și noi terapii, cum ar fi mipomersen și lomitapid, impun investigații suplimentare. La pacienții supuși unor intervenții coronariene percutane, atorvastatina în doză mare a demonstrat o reducere a evenimentelor periprocedurale atât în cazul pacienților care nu mai primiseră statină în prealabil cât și în cazul celor aflați deja în tratament cronic.⁵²⁵ Studiul recent REDUCE-IT⁵²⁶, care a inclus 8179 de participanți (70,7% pentru prevenție secundară a evenimentelor cardiovasculare), cu follow-up în medie de 4,9 ani, a demonstrat un efect semnificativ în comparație cu placebo al prescrierii de acid gras omega 3 eicosapentaenoic, acid etil eicosapentaenoic asupra endpoint-ului compozit format din mortalitate cardiovasculară, infarct miocardic nonfatal, accident vascular cerebral nonfatal, revascularizare coronariană sau angină instabilă (17,2 vs 22%, HR 0,75, 95% CI 0,68-0,83). De menționat că au fost utilizate doze foarte mari de acid etil eicosapentaenoic (2 g de două ori pe zi).⁵²⁶ În Ghidul ESC/EAS pentru Managementul Dislipidemiilor, acidul etil eicosapentaenoic are o clasă de recomandare IIa.⁵¹²

9.2.5 Terapia hipoglicemiantă la pacienții cu diabet zaharat

Acest subiect a fost abordat deja într-un alt ghid recent și abordarea exhaustivă a acestuia nu reprezintă scopul secțiunii de față. Ca regulă generală, cu cât boala cardiovasculară este mai avansată, cu cât pacientul este mai în vârstă, cu cât vechimea diabetului este mai mare și cu cât există mai multe comorbidități, cu atât controlul valorilor glicemice ar trebui să fie mai puțin strict.

Pentru prima oară, există date din mai multe trialuri randomizate care indică existența de beneficii cardiovasculare în urma utilizării unei terapii hipoglicemiantă la pacienții cu boală cardiovasculară sau cu

un risc cardiovascular înalt sau foarte înalt. Rezultatele obținute din aceste studii care au investigat efectul antagoniștilor de receptori glucagon-like-peptid-1⁵²⁷⁻⁵²⁹ și al inhibitorilor cotransportorului-2 sodiu-glucoză,⁵³⁰⁻⁵³² sugerează faptul că aceștia ar trebui recomandați pacienților cu diabet zaharat tip 2 cu boală aterosclerotică cardiovasculară.

9.2.6 Blocanții sistemului renină-angiotensină-aldosteron

IECA pot reduce rata de mortalitate, infarct miocardic, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă în rândul pacienților cu disfuncție sistolică de ventricul stâng,³²⁶⁻³²⁸ cu afectare vasculară în antecedente,³²⁹ și diabet cu risc înalt.³³⁰ Se recomandă IECA (sau un blocant al receptorului de angiotensină, în caz de intoleranță la IECA) în tratamentul pacienților cu sindrom coronarian cronic cu HTA coexistentă, cu disfuncție sistolică de ventricul stâng $\leq 40\%$, cu diabet sau boală cronică de rinichi, în absența contraindicațiilor (de exemplu: disfuncție renală severă, hiperpotasemie etc). Oricum, nu toate studiile au demonstrat că IECA ar reduce mortalitatea de orice cauză, mortalitatea cardiovasculară, infarctul miocardic nonfatal, accidentul vascular cerebral și insuficiența cardiacă la pacienții cu ateroscleroză și fără disfuncție sistolică de ventricul stâng.^{329,331,332} O metaanaliză care include 24 de trialuri și 61 961 de pacienți au documentat faptul că pentru pacienții cu sindroame coronariene cronice, dar fără insuficiență cardiacă, inhibitorii sistemului renină-angiotensină au redus evenimentele cardiovasculare și rata deceselor în comparație cu placebo, dar nu în comparație cu controlul activ.³³³ Astfel, terapia cu IECA la pacienții cu sindrom coronarian cronic, fără insuficiență cardiacă sau cu risc cardiovascular înalt nu este în general recomandată, decât dacă este necesară pentru controlul valorilor tensionale. Neprilisina este o enzimă endogenă care degradează peptidele vasoactive ca bradikinină și peptidele natriuretice. Inhibarea pe cale farmacologică a neprilisinei crește nivelul acestor peptide, amplificând diureza, natriureza, relaxarea miocardică, anti-remodelarea și reducerea secreției de renină și aldosteron. Primul reprezentant al acestei clase este o combinație de blocant de receptor de angiotensină (valsartan) și inhibitor de neprilisină (sacubitril). La pacienții cu insuficiență cardiacă (FEVS $\leq 35\%$), care rămân simptomatici în pofida tratamentului optimal cu un IECA, un beta-blocant și un blocant de receptor de aldosteron, se poate utiliza sacubitril/valsartan în locul IECA pentru o reducere suplimentară a riscului de spitalizări pentru insuficien-

ță cardiacă și a mortalității.³³⁴

9.2.7 Blocanții de receptori de mineralocorticoid

Acest tratament este recomandat după un sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST pacienților cu disfuncție sistolică (FEVS $\leq 40\%$) și insuficiență cardiacă sau diabet. Tratamentul cu eplerenonă a demonstrat reducerea morbidității și mortalității la acești pacienți.³³⁵⁻³³⁸ Utilizarea antagoniștilor de receptori de mineralocorticoizi la pacienții cu disfuncție renală (rata filtrării glomerulare < 45 ml/min/1,73 m²) și la cei cu potasiul seric ≥ 5 mmol/l impune precauție.³²⁰

9.2.8 Terapia antihipertensivă

Principiile tratamentului antihipertensiv sunt cele din Ghidul European de Management al HTA din 2018.³³⁹ Inițial, obiectivul tratamentului este o tensiune arterială de $< 140/90$ mmHg la toți pacienții și, dacă tratamentul este bine tolerat, valorile țintă ale tensiunii arteriale pot fi scăzute la $< 130/80$ mmHg sau chiar mai mult pentru majoritatea pacienților.³³⁹ La pacienții sub 65 de ani, care primesc tratament antihipertensiv, se recomandă scăderea tensiunii arteriale sistolice $< 120-129$ mmHg.³³⁹ La pacienții vârstnici, de ≥ 65 de ani, care primesc tratament antihipertensiv, valoarea țintă a tensiunii arteriale sistolice ar trebui să fie 130-139 mmHg.³³⁹

9.2.9 Tratamentul de substituție hormonală

Rezultatele marilor studii randomizate au arătat că tratamentul de substituție hormonală nu are beneficiu prognostic și crește riscul de boală cardiovasculară la femeii cu vârsta de peste 60 de ani.³⁴⁰

10. INDICATORII DE CALITATE

Indicatorii de calitate reprezintă un set de măsuri care fac posibilă evaluarea aderenței la recomandările ghidurilor și un mecanism pentru identificarea oportunităților de ameliorare a rezultatelor și a metodelor de îngrijire a unui pacient cu boală cardiovasculară. Implementarea indicatorilor de calitate este susținută de dovezi, iar aceștia ar trebui să fie fezabili, interpretabili și utilizabili.⁵⁵¹ Ei îmbunătățesc starea actului medical prin identificarea practicilor care conduc la un management de înaltă calitate și sunt utilizați din ce în ce mai mult de către autoritățile din domeniul sanitar, organizații, furnizori de servicii de sănătate etc.⁵⁵²⁻⁵⁵⁵

Tipic, indicatorii de calitate sunt împărțiți în indicatori structurali, procesuali și de rezultat, în funcție de aspectul asistenței medicale în cauză.⁵⁵⁶ Deși există

Recomandări pentru tratamentul farmacologic pe termen lung al sindromului coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (excluzând tratamentul antitrombotic)

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Medicație hipolipemiantă		
Statinele sunt recomandate tuturor pacienților cu SCA fără supradenivelare de ST. Obiectivul este reducerea LDLc cu ≥50% față de nivelul bazal și menținerea acestuia la <1,4 mmol/l (<55 mg/dl). ^{533,534}	I	A
Dacă LDLc țintă c nu este atins după 4-6 săptămâni de tratament cu statină în doza maximă tolerată, se recomandă asocierea ezetimibului. ^{514,535}	I	B
Dacă LDLc țintă c nu este atins după 4-6 săptămâni de tratament cu statină în doza maximă tolerată în combinație cu ezetimib, se recomandă asocierea cu inhibitor PCSK9. ^{520,535}	I	B
În caz de recurență a unui SCA la mai puțin de doi ani de la primul episod, în contextul unui tratament cu statină în doza maximă tolerată, poate fi luată în considerare o țintă a LDLc de <1 mmol/l (<40 mg/dl). ^{520,535}	IIb	B
Inhibitorii de ECA/blocanții de receptori ai ECA		
IECA (sau BRA, în caz de intoleranță la IECA) se recomandă la pacienții cu insuficiență cardiacă cu FEVS redusă (<40%), diabet sau boală cronică de rinichi, dacă nu există contraindicații (de exemplu, disfuncție renală severă, hiperpotasemie etc.) în vederea reducerii mortalității globale și cardiovasculare și a morbidității cardiovasculare. ⁵³⁶⁻⁵³⁸	I	A
Beta-blocantele		
Beta-blocantele se recomandă pacienților cu disfuncție sistolică de ventricul stâng sau insuficiență cardiacă cu FEVS redusă (<40%). ⁵³⁹⁻⁵⁴¹	I	A
La pacienții cu infarct miocardic în antecedente, ar trebui luat în considerare tratament oral pe termen lung cu un beta-blocant în vederea reducerii mortalității globale și cardiovasculare și a morbidității cardiovasculare. ⁵⁴²⁻⁵⁴⁷	IIa	B
Blocanții de receptori de aldosterone		
Blocanții de receptori de aldosteron se recomandă pacienților cu insuficiență cardiacă cu FEVS redusă (<40%) în vederea reducerii mortalității globale și cardiovasculare și a morbidității cardiovasculare.	I	A
Inhibitorii de pompa de protoni		
Utilizarea concomitentă a unui inhibitor de pompă de protoni se recomandă pacienților care primesc monoterapie cu aspirină, dublă antiagregare plachetară, dublă terapie antitrombotică, triplă terapie antitrombotică sau monoterapie cu un anticoagulant și care prezintă un risc înalt de sângerare gastro-intestinală în vederea reducerii riscului de hemoragii gastrice. ¹⁶⁹	I	A

BRA=blocant de receptor de angiotensină; FEVS=fracție de ejeție a ventriculului stâng; IECA=inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei; LDLc=colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate moleculară mică; PCSK9=proteina convertază subtilisin kexin tipul 9; SCA=sindrom coronarian acut.

^a Clasă de recomandare
^b Nivel de evidență
^c La pacienții cu risc cardiovascular foarte înalt (precum pacienții cu SCA), se recomandă o reducere a LDLc de cel puțin 50% față de nivelul bazal și o țintă a LDLc de <1,4 mmol/l (<55mg/dl).⁵¹²

dovezi solide care susțin indicatorii procesuali,⁵⁵⁷ includerea atât a indicatorilor de rezultat, cât și a celor procesuali favorizează o evaluare mai cuprinzătoare.⁵⁵⁸ În plus, instrumentele de evaluare a calității vieții pot avea un rol complementar alături de indicatorii de calitate, deși nu se bazează pe o clasă de recomandare înaltă în ghidurile de specialitate.⁵⁵⁹

În 2016, Asociația pentru Ingrijirea Bolilor Cardiovasculare Acute din cadrul Societății Europene de Cardiologie (ESC ACVC) a elaborat o serie de indicatori de calitate pentru managementul infarctului miocardic acut cu sau fără supradenivelare de segment ST.⁵⁶⁰ Acești indicatori de calitate au fost validați în registre clinice internaționale și majoritatea au demonstrat o asociere inversă cu mortalitatea.⁵⁶¹⁻⁵⁶³ Din acest motiv, în Ghidul pentru managementul pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST din 2020 s-a realizat o actualizare a indicatorilor de calitate, așa încât aceștia să corespun-

dă recomandărilor curente, dar să ia în considerare simultan și aspectele procesului de îngrijire specific sindromului coronarian acut fără supradenivelare de segment ST. Pe scurt, indicatorii de calitate ESC ACVC pentru infarctul miocardic acut cuprind 7 domenii, care includ evaluarea următoarelor: (1) organizarea centrului, (2) strategia de reperfuzie/invazivă, (3) evaluarea intraspitalicească a riscului, (4) tratamentul antitrombotic în timpul spitalizării, (5) recomandările de tratament la externare (prevenție secundară), (6) satisfacția pacientului și (7) indicatorii de calitate de tip compozit, care integrează riscul de mortalitate la 30 de zile. Indicatorii de calitate de tip compozit reprezintă combinații ale indicatorilor individuali care integrează aspecte multiple și facilitează comparațiile și categorisirile centrelor, putând fi utilizați de către furnizorii de sănătate publică ca reper în procesul de luare a deciziilor. În acest document, sunt prezentați și descriși în tabelul 15 doar indicatorii de calitate re-

levanți pentru managementul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST.

Indicatorii de calitate descriși aici au scopul atât al evaluării și îmbunătățirii calității prin intermediul monitorizării corespunzătoare, cât și al facilitării integrării datelor în registre care au drept obiectiv identificarea domeniilor din practica medicală în care sunt necesare unele remedieri. Indicatorii de calitate principali și secundari reprezintă componente majore și complementare totodată ale standardului de calita-

te în îngrijirea pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST și nu trebuie utilizați pentru ierarhizarea profesională a personalului medical sau pentru acordarea de stimulente financiare. Validitatea acestor indicatori de calitate impune monitorizarea permanentă și actualizarea lor, care se bazează atât pe feedback și pe datele din registrele clinice, cât și pe dovezile din studii și pe recomandările de ghid.

Tabel 15. Indicatori de calitate în sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

I. Organizarea centrului	Clasă ^a	Nivel ^b
IC principal: utilizarea în spital a hs-cTn		
IC: hs-cTn este disponibilă în centru		
Recomandările de ghid ESC corespunzătoare: se recomandă determinarea troponinelor cardiace de înaltă sensibilitate imediat după internare și obținerea rezultatului în decurs de 60 de minute de la recoltare	I	B
IC secundar: centrul ar trebui inclus într-un registru/program pentru evaluarea calității.		
IC: centrele incluse într-un registru		
Recomandările de ghid ESC corespunzătoare: fără	-	-
2. Strategia invazivă		
IC principal (1): procentul de pacienți cu NSTEMI care beneficiază de angiografie coronariană invazivă în decurs de 24 de ore de la diagnostic.		
Numărător: numărul de pacienți cu NSTEMI care beneficiază de angiografie coronariană invazivă în decurs de 24 de ore de la diagnostic.		
Numitor: numărul total de pacienți cu NSTEMI care nu au contraindicații pentru evaluare coronarografică		
Recomandările de ghid ESC corespunzătoare: se recomandă o strategie invazivă precoce în decurs de 24 de ore la pacienții cu un criteriu de risc înalt, inclusiv diagnosticul de NSTEMI sugerat de un algoritm diagnostic.	I	A
IC principal (2): utilizarea abordului radial în cadrul strategiei invazive		
Numărător: numărul de pacienți cu NSTEMI-ACS la care se efectuează coronarografie prin abord radial		
Numitor: numărul pacienților cu NSTEMI-ACS care beneficiază de coronarografie, ținând cont de considerațiile procedurale împotriva utilizării abordului radial.		
Recomandările de ghid ESC corespunzătoare: abordul radial este considerat ca standard, în absența unor considerații contrare.	I	A
3. Evaluarea intraspitalicească a riscului		
IC principal (1): proporția pacienților care au o evaluare a FEVS anterior externării. FEVS ar trebui evaluate și valoarea numerică înregistrată la toți pacienții internați pentru NSTEMI-ACS.		
Numărător: numărul pacienților cu NSTEMI-ACS la care a fost măsurată FEVS înainte de externare.		
Numitor: numărul pacienților cu NSTEMI-ACS.		
Recomandările de ghid ESC corespunzătoare: ecocardiografia este recomandată pentru evaluarea funcției regionale și globale a ventriculului stâng și pentru a confirma sau exclude diagnostice diferențiale.	I	C
IC principal (2): determinarea LDLc ar trebui efectuată pe durata spitalizării.		
Numărător: numărul de pacienți cu NSTEMI-ACS la care se determină LDLc pe parcursul spitalizării.		
Numitor: numărul pacienților cu NSTEMI-ACS.		
Recomandările de ghid ESC corespunzătoare: statinele sunt recomandate tuturor pacienților cu NSTEMI-ACS. Obiectivul este reducerea LDLc cu ≥50% față de nivelul bazal și/sau reducerea valorii LDLc <1,4 mmol/l (<55 mg/dl).	I	A
4. Tratamentul antitrombotic pe parcursul spitalizării		
IC principal: proporția de pacienți care primesc tratament adecvat cu inhibitori de receptori P2Y12		
Numărător: numărul de pacienți cu NSTEMI-ACS la care a fost prescris tratament adecvat cu inhibitori P2Y12 la momentul externării.		
Numitor: numărul de pacienți cu NSTEMI-ACS în viață la momentul externării, care au indicație pentru prasugrel, ticagrelor sau clopidogrel		

Recomandările de ghid ESC corespunzătoare: se recomandă asocierea alături de aspirină a unui inhibitor de receptor P2Y12 și menținerea acestuia peste 12 luni, în absența contraindicațiilor sau a riscului excesiv de sângerare.	I	A
5. Recomandările de tratament la externare (prevenție secundară)		
IC principal: proporția de pacienți externați, aflați în tratament intensiv cu statină (atorvastatină ≥ 40 mg sau rosuvastatină ≥ 20 mg), în absența contraindicațiilor.		
Numărător: numărul de pacienți cu NSTE-ACS care primesc tratament intensiv cu statină la momentul externării.		
Numitor: numărul de pacienți cu NSTE-ACS în viață la momentul externării și fără contraindicații, refuz, reacții adverse, alergii sau istoric de intoleranță la un regim intensiv de statine		
Recomandările de ghid ESC corespunzătoare: statinele sunt recomandate tuturor pacienților cu NSTE-ACS. Obiectivul este reducerea LDLc cu $\geq 50\%$ față de nivelul bazal și/sau un LDLc $< 1,4$ mmol/l (55 mg/dl)	I	A
IC secundar (1): proporția pacienților cu FEVS $< 40\%$, care sunt externați pe tratament cu IECA (sau BRA, în caz de intoleranță la IECA)		
Numărător: numărul de pacienți cu NSTE-ACS cu FEVS $< 40\%$, la care se prescriu IECA/BRA la momentul externării.		
Numitor: numărul de pacienți cu NSTE-ACS cu FEVS $< 40\%$ în viață la momentul externării, care sunt eligibili pentru IECA/BRA (fără disfuncție renală severă, hiperpotasemie, alte contraindicații, refuz, reacții adverse sau alergii)		
Recomandările de ghid ESC corespunzătoare: IECA (sau BRA în caz de intoleranță) sunt recomandați pacienților cu NSTE-ACS cu HTA coexistentă, FEVS $< 40\%$, diabet, boală cronică de rinichi, în absența contraindicațiilor (disfuncție renală severă, hiperpotasemie etc)	I	A
IC secundar (2): proporția pacienților cu FEVS $< 40\%$, care sunt externați pe tratament cu beta-blocante		
Numărător: numărul de pacienți cu NSTE-ACS cu FEVS $< 40\%$, la care se prescriu beta-blocante la momentul externării.		
Numitor: numărul de pacienți cu NSTE-ACS cu FEVS $< 40\%$ în viață la momentul externării, care sunt eligibili pentru beta-blocante.		
Recomandările de ghid ESC corespunzătoare: beta-blocantele sunt recomandate pacienților cu disfuncție sistolică de ventricul stâng sau insuficiență cardiacă cu FEVS $< 40\%$	I	A
6. Satisfacția pacientului		
IC principal: feedback-ul pacientului privind experiența sa ar trebui evaluat în mod sistematic și organizat. Ar trebui să includă următoarele aspecte: Explicații oferite de medici și asistenți (privind boala coronariană, beneficiile/riscurile tratamentului și monitorizarea ulterioară) La externare, informații privind data următorului control și ce trebuie făcut în caz de recurență a simptomatologiei		
Numărător: numărul de pacienți cu NSTE-ACS în viață la momentul externării, de la care s-au colectat date de feedback.		
Numitor: numărul de pacienți cu NSTE-ACS în viață la momentul externării.		
Recomandările de ghid ESC corespunzătoare: fără	-	-
IC secundar: evaluare sistematică a calității vieții, folosind un instrument validat.		
Numărător: numărul de pacienți cu NSTE-ACS în viață la momentul externării, de la care s-au colectat date privind calitatea vieții (folosind un instrument validat)		
Numitor: numărul de pacienți cu NSTE-ACS în viață la momentul externării,		
Recomandările de ghid ESC corespunzătoare: fără	-	-
7. IC compozit		
IC compozit principal (aleatoriu): cu următoarele IC individuale (care au pondere egală fiecare): Centrul ar trebui să facă parte dintr-un registru pentru evaluarea calității Rata de pacienți cu NSTEMI care beneficiază de angiografie coronariană invazivă în decurs de 24 de ore de la diagnostic. Proporția pacienților care au o evaluare a FEVS anterior externării. Proporția de pacienți care primesc tratament adecvat cu inhibitori de receptori P2Y12. Proporția de pacienți externați, aflați în tratament intensiv cu statină Proporția pacienților cu FEVS $< 40\%$, care sunt externați pe tratament cu IECA (sau BRA, în caz de intoleranță la IECA) Proporția pacienților cu FEVS $< 40\%$, care sunt externați pe tratament cu beta-blocante Colectarea datelor de feedback privind experiența pacientului se face în mod organizat, de la toți pacienții.		
Numărător: toți pacienții cu NSTE-ACS în viață la momentul externării: suma punctelor (câte un punct pentru fiecare indicator individual)		
Numitor: toți pacienții cu NSTE-ACS în viață la momentul externării: suma punctelor (câte un punct pentru fiecare indicator aplicabil, conform caracteristicilor centrului și pacientului).		
Recomandările de ghid ESC corespunzătoare: fără	-	-

<p>IC compozit secundar (toate sau niciunul): bazat pe 3 sau 5 componente, conform FEVS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calculat pe baza a 3 IC individuali la pacienți cu FEVS $\geq 40\%$ <ol style="list-style-type: none"> 1) Rata de pacienți cu NSTEMI care beneficiază de angiografie coronariană invazivă în decurs de 24 de ore de la diagnostic. 2) Proporția de pacienți care primesc tratament adecvat cu inhibitori de receptori P2Y12 3) Proporția de pacienți externai, aflați în tratament intensiv cu statină. • Calculat pe baza a 5 IC individuali la pacienți cu FEVS $< 40\%$ <ol style="list-style-type: none"> 1) Rata de pacienți cu NSTEMI care beneficiază de angiografie coronariană invazivă în decurs de 24 de ore de la diagnostic. 2) Proporția de pacienți care primesc tratament adecvat cu inhibitori de receptori P2Y12. 3) Proporția de pacienți externai, aflați în tratament intensiv cu statină 4) Proporția pacienților cu FEVS $< 40\%$, care sunt externai pe tratament cu IECA (sau BRA, în caz de intoleranță la IECA) 5) Proporția pacienților cu FEVS $< 40\%$, care sunt externai pe tratament cu beta-blocante). <p>Numărător: toți pacienții cu NSTE-ACS în viață la momentul externării: suma punctelor (câte un punct pentru fiecare indicator individual)</p> <p>Numitor: toți pacienții cu NSTE-ACS în viață la momentul externării: suma punctelor (câte un punct pentru fiecare indicator aplicabil, conform caracteristicilor centrului și pacientului).</p>		
8. IC de rezultat		
IC secundar: riscul ajustat de mortalitate la 30 de zile		
Numărător: toți pacienții cu NSTE-ACS care au decedat în decurs de 30 de zile de la internare.		
Numitor: toți pacienții cu NSTE-ACS prezenți la monitorizarea după 30 de zile.		
Recomandările de ghid ESC corespunzătoare: fără	-	-

ARB=blocant al receptorilor de angiotensină; ESC=Societatea Europeană de Cardiologie (European Society of Cardiology); FEVS=fracția de ejeție a ventriculului stâng; hs-cTn=troponină de înaltă sensibilitate; HTA=hipertensiune arterială sistemică; IC=indicator de calitate; IECA=inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; LDLc=colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate mică; NSTE-ACS=sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (nonST elevation myocardial infarction).

^a Clasa de recomandare

^b Nivel de evidență

^c Riscul ajustat de mortalitate la 30 de zile (utilizând un model de regresie logistică, adaptat scorului de risc – evaluare efectuată prin intermediul unui scor de risc validat), cu mortalitatea la 30 de zile ca variabilă dependentă.

II. STRATEGIA DE MANAGEMENT

Figura 13. Oferă o vedere de ansamblu pentru managementul pacienților cu NSTEMI-ACS

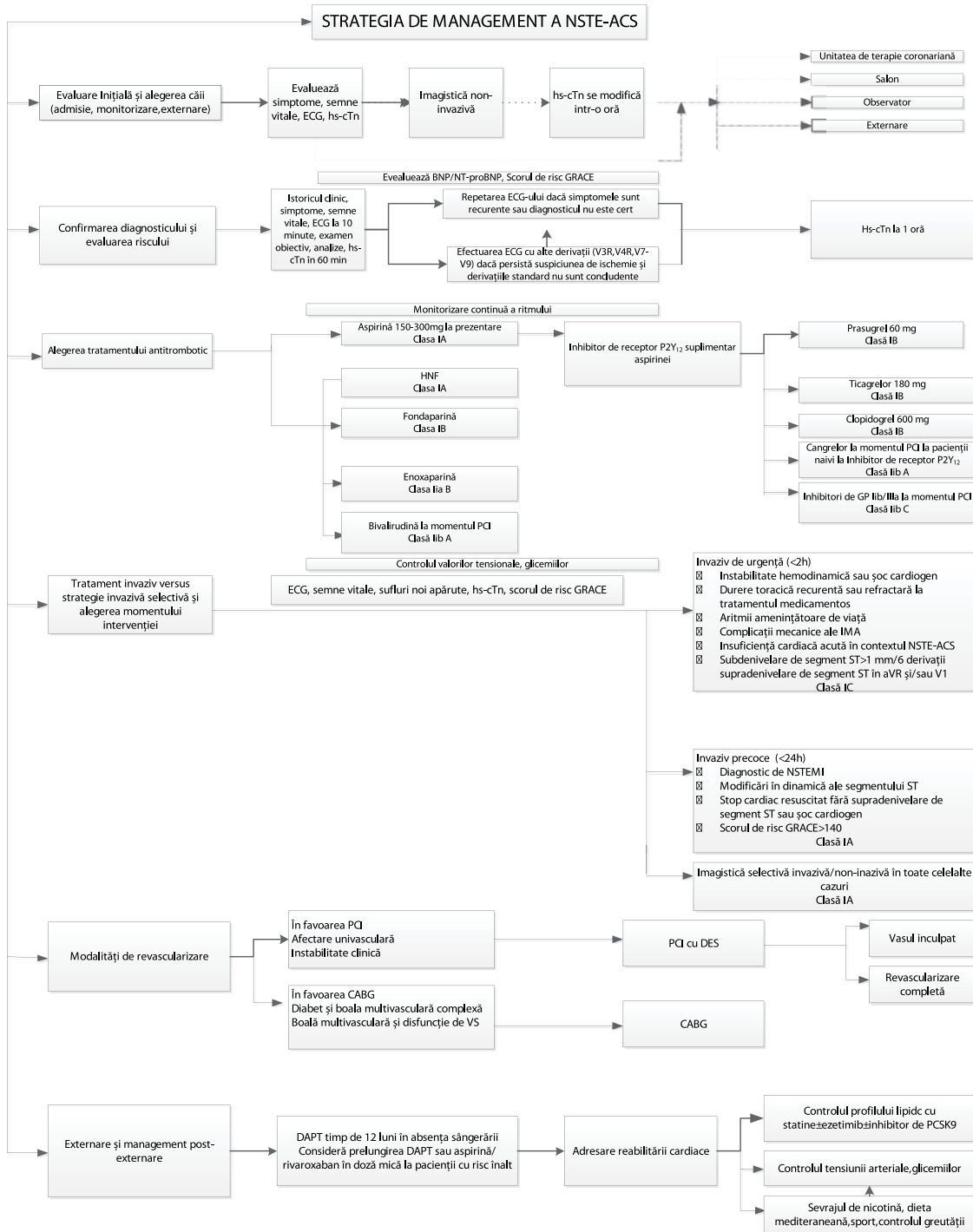


Figura 13 Ilustrația centrală. Strategia de management pentru pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST. BNP=Peptidul natriuretic de tip B; CABG=bypass aortocoronarian; DAPT=dublă terapie anti-plachetară orală; DES=drug-eluting stent (stent farmacologic activ); ECG=electrocardiogramă; GP=glicoproteină; GRACE=Global Registry of Acute Coronary Events; hs-cTn=troponină cardiacă înalt sensibilă; HNF=heparină nefracționată; IMA=infarct miocardic acut; NSTEMI=sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST; NSTEMI=infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST; NT-proBNP=Peptidul natriuretic cerebral –prohormon N terminal; PCI=Intervenție coronariană percutană; PCSK9=protein convertazei subtilisin/kexină tip 9.

12. MESAJE CHEIE

- **Diagnostic.** Durerea toracică, în absența supradenivelării persistente de segment ST (NSTEMI-ACS) reprezintă simptomul principal care inițiază cascada diagnostică și terapeutică. La nivel miocardic se corelează cu necroza, evaluată prin nivelul troponinei, sau, mai rar, cu ischemie miocardică însă fără leziune celulară (angina instabilă). Cei cu angina instabilă au un risc de deces mai mic și mai puține beneficii aduse de un tratament farmacologic agresiv și o abordare invazivă.
 - **Testele de Troponina.** Se recomandă efectuarea testelor de cuantificare a troponinei înalt sensibile față de troponinele cu sensibilitate mai mică, având o acuratețe a diagnosticului mai înaltă la aceleași costuri. De reținut că în afara infarctului miocardic, multe alte patologii cardiace pot determina injuria celulelor miocardice și în consecință, valori crescute ale troponinelor cardiace.
 - **Alți biomarkeri.** Alți biomarkeri pot avea relevanță clinică în situații specifice, folosiți în combinație cu troponine non-hs-cTn T/I. CK-MB are o scădere mai rapidă după infarctul miocardic și astfel poate fi folosit pentru depistarea unei reinfarctizări precoce. Folosirea de rutină a copeptinului ca marker adițional în excluderea precoce a infarctului miocardic este recomandată în situația în care nu este disponibilă determinarea hs-cTn.
 - **Algoritmi rapizi pentru admitere și excludere.** Datorită sensibilității și acurateței mai înalte în diagnosticul infarctului miocardic la prezentare, intervalul de timp până la a doua determinare a cTn poate fi scurtat prin folosirea testelor pentru troponina înalt sensibilă – hs-cTn. Se recomandă folosirea algoritmului 0h/1h (opțiunea cea mai bună, recoltarea sângelui la 0h și 1h) sau algoritmul 0h/2h (opțiunea a doua ca valoare, recoltarea sângelui la 0h și 2h). Au fost selectate praguri optime astfel încât să asigure sensibilitate minimă, o valoare predictiv negativă de 99% și predictiv pozitivă de minimum 70%. Folosiți în asociere cu criterii clinice și de ECG, algoritmi 0h/1h și 0h/2h permit identificarea candidaților adecvați pentru excludere precoce și management în ambulatoriu.
 - **Variabilitatea hs-cTn.** Dincolo de prezența sau absența infarctului miocardic, concentrația hs-cTn este influențată de alte 4 variabile. S-au determinat diferențe substanțiale determinate de vârstă (diferențe de concentrație de până la 300% între pacienți sănătoși foarte tineri și pacienți “sănătoși” vârstnici), disfuncția renală (diferențe de concen-
- trație de până la 300% între pacienți cu eRFG foarte scăzute sau crescute, fără alte patologii asociate) și debutul durerii toracice (>300%) și diferențe modeste date de sex (≈ 40%).
- **Evaluarea riscului ischemic.** Nivelurile inițiale ale cTn adaugă un plus de informație prognostică în ceea ce privește mortalitatea pe termen scurt și lung alături de variabilele clinice și de ECG. Cu cât valoarea cTn este mai mare, cu atât crește și riscul de deces. Creatinina serică și eRFG-ul ar trebui de asemenea determinate la toți pacienții cu NSTEMI-ACS întrucât influențează prognosticul și reprezintă elemente cheie ale scorului de risc GRACE, a cărui valoare este superoară evaluării (subiective) efectuată de medic. Peptidele natriuretice pot oferi informații prognostice și pot ajuta la stratificarea riscului.
 - **Evaluarea riscului hemoragic.** Scorul ARCHBR permite o abordare pragmatică incluzând cele mai recente trialuri efectuate la pacienții cu risc hemoragic înalt, care au fost anterior excluși din trialuri clinice cu DAPT. Scorul PRECISE-DAPT se poate utiliza pentru luarea unei decizii referitoare la durata DAPT, având pentru sângerare majoră o valoare predictivă modestă. Valoarea lor pentru îmbunătățirea evoluției pacienților rămâne neclară.
 - **Imagistica non-invazivă.** Chiar și după excluderea infarctului miocardic, evaluarea imagistică electivă non-invazivă sau invazivă ar putea fi indicată în funcție de criteriile clinice. Angiografia coronariană CT poate fi o opțiune în cazul pacienților cu probabilitate scăzută sau modestă de angină instabilă, întrucât un rezultat normal exclude boala coronariană. Angiografia coronariană CT are o valoare predictivă negativă înaltă pentru excluderea SCA (prin excluderea bolii coronariene) și în cazul pacienților care se prezintă în urgență având o probabilitate pre-test de SCA scăzută sau intermediară, un rezultat normal asigură un prognostic favorabil. De asemenea, evaluarea inițială prin angiografia coronariană CT reduce necesitatea evaluării imagistice invazive la pacienții cu risc înalt. Evaluarea imagistică de stress prin rezonanță magnetică cardiacă, ecocardiografie de stress sau imagistică nucleară ar putea reprezenta de asemenea o opțiune în funcție de risc.
 - **Stratificarea riscului în cazul abordării invazive.** O abordare invazivă precoce de rutină, în primele 24 de h de la internare la pacienții cu NSTEMI-ACS se recomandă luând în considerare valorile cTn, un scor de risc GRACE >140, modificări

în dinamică ale segmentului ST, întrucât scade riscul complicațiilor și probabil îmbunătățește supraviețuirea pe termen scurt. Evaluarea invazivă de urgență se impune la pacienții instabili în funcție de statusul hemodinamic, riscul de aritmii, semne de insuficiență cardiacă acută sau persistența durerii toracice. În toate celelalte prezentări clinice se va realiza o abordare selectivă invazivă în funcție de investigațiile non-invazive și de profilul de risc al pacientului.

- **Strategiile de revascularizare.** La pacienții cu NSTEMI-ACS, aspectele tehnice ale PCI nu diferă față de abordarea invazivă și strategiile de revascularizare în cadrul altor forme de manifestare ale bolii coronariene. Se recomandă abordul radial pentru pacienții cu NSTEMI-ACS investigați invaziv, indiferent dacă se realizează sau nu PCI. Boala multivasculară este frecventă la cu NSTEMI-ACS, momentul intervenției și strategia de revascularizare ar trebui decisă în funcție de relevanța funcțională a stenozelor, vârsta, starea generală a pacientului, comorbidități și funcția ventriculară stângă.
- **Infarctul miocardic cu artere coronare non-obstructive.** MINOCA include un grup heterogen de cauze care pot încorpora atât condiții patologice coronariene cât și non-coronariene, acestea din urmă putând fi cardice sau non-cardiace. Prin consens, sunt excluse miocardita și Takotsubo. Rezonanța magnetică nucleară reprezintă una din metodele cheie de diagnostic, identificând cauza la mai mult de 85% din pacienți și oferind ulterior și o soluție terapeutică adecvată.
- **Disecția coronariană spontană.** Se definește ca o separare a tunicilor arteriale coronariene secundare hemoragiei vasa vasorum sau rupturii intinale de cauză non-aterosclerotică, netraumatică sau iatrogenă și reprezintă 4 % din SCA, dar incidența este raportată ca fiind mai mare (22-35% din SCA) la femeile cu vârste <60 de ani. Imagis-

tica intracoronariană este foarte utilă în orientarea diagnostică și abordarea terapeutică. Tratatamentul medicamentos rămâne de stabilit.

- **Pre-tratamentul cu inhibitori ai receptorului P2Y12.** La pacienții cu NSTEMI-ACS la care anatomia coronariană nu este cunoscută și la care se planifică o strategie invazivă precoce pre-tratamentul de rutină cu inhibitori ai receptorului P2Y12 nu este recomandat, neavând încă un beneficiu clar. Cu toate acestea, se poate lua în considerare la anumite categorii de pacienți, ținând cont și de riscul hemoragic.
- **Pre-tratamentul cu antiagregante plachetare.** Tratatamentul DAPT, constând într-un inhibitor potent al receptorului P2Y12 asociat aspirinei se recomandă pe o durată de 12 luni, indiferent de tipul de stent, cu excepția situațiilor în care există contraindicații. S-au implementat scenarii noi. Durata DAPT se poate scurta (<12 luni), extinde (>12 luni) sau modifica prin schimbare DAPT sau de-escaladare. Aceste decizii depind de judecata clinica individuală, ținând seama de riscul ischemic și de riscul de sângerare al pacienților, de efectele adverse, comorbidități, medicația asociată și disponibilitatea medicației selectate.
- **Terapia triplă antitrombotică.** La aproximativ 6-8% din pacienții la care se efectuează PCI, anticoagularea pe termen lung este indicată și ar trebui continuată. La pacienții eligibili se preferă NOAC în detrimentul VKA, având un profil de siguranță mai bun. DAT cu NOAC în doze recomandate pentru prevenția AVC și SAPT (preferabil clopidogrel, fiind ales în mai mult de 90% din cazurile incluse în trailuri) se recomandă până la 12 luni după o perioadă scurtă de până la o săptămână de TAT (cu NOAC și DAPT). TAT se poate continua până la 1 lună atunci când riscul ischemic este mai mare ca cel hemoragic.

13. DEFICITE DE EVIDENȚĂ ÎN ASISTENȚA SINDROAMELOR CORONARIENE ACUTE FĂRĂ SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST ȘI CERCETĂRI VIITOARE

Deficite în asistența NSTEMI-ACS	Cercetări necesare
MODELE DE PREDICȚIE A RISCULUI	
Rămâne încă neclar dacă stratificarea riscului pacienților cu NSTEMI-ACS bazat pe modele multivariabile de predicție a riscului îmbunătățește evoluția clinică.	Pacienți randomizați la algoritmi de tratament pornind de la scoruri calculate la momentul evaluării și cei la care se aplică tratamentul uzual.
Nici un studiu randomizat nu a fost destinat evaluării unei strategii de management bazată pe un model de precizie a riscului pentru durata tratamentului DAPT după PCI la pacienții cu NSTEMI-ACS (ex. scorul PRECISE-DAPT, criteriile ARC-HBR).	Pacienți randomizați la strategii bazate pe modele de precizie a riscului în evaluarea duratei DAPT versus cei la care se aplică tratamentul uzual.
STRATEGII DE TRATAMENT MEDICAL	
Eficiența și siguranța unui pre-tratament cu inhibitori orali ai receptorului P2Y12 anterior efectuării angiografiei coronariene invazive nu sunt cunoscute	Studii randomizate destinate evaluării în cazul pre-tratamentului cu ticagrelor (și separat clopidogrel) versus placebo, comparativ cu încărcarea după angiografie la pacienții la care s-a efectuat PCI.
Eficiența și siguranța beta-blocanților administrați i.v. înainte de alegerea unei strategii invazive precoce sau tardive la pacienții cu SCA-NSTEMI rămâne neclară.	Pacienții randomizați care primesc beta-blocanți i.v. versus pacienții care primesc tratamente uzuale înainte de angiografia coronariană invazivă.
Valoarea terapiei de lungă durată cu beta-blocanți la pacienții cu FEVS >40% necesită mai multe evaluări.	Pacienții cu FEVS >40% la 1 an de tratament cu beta-blocanți post SCA-NSTEMI randomizați către administrarea tratamentului de lungă durată sau nu.
BIOMARKERI	
Aportul adus de testarea funcției plachetare sau testarea genetică pentru decizia de-escaladării tratamentului oral cu inhibitori ai receptorului P2Y12 după prima lună de tratament post-PCI în cazul NSTEMI-ACS.	Studii randomizate care să evalueze strategia de de-escaladare bazată pe testarea funcției plachetare sau testarea genetică versus tratamentul uzual bazat pe indicațiile date de ghid.
Care este valoarea adițională adusă de alți biomarkeri în afara hs-cTn pentru excluderea rapidă a SCA-NSTEMI comparativ cu strategia uzuală?	Pacienții cu SCA-NSTEMI randomizați către strategii de diagnostic cu sau fără biomarkeri utilizați suplimentar investigațiilor uzuale.
STABILIREA MOMENTULUI OPTIM PENTRU ANGIOGRAFIE ȘI STRATEGII DE REVASCULARIZARE	
Care este momentul optim de efectuare a angiografiei invazive la pacienții cu SCA-NSTEMI și risc înalt?	Studii randomizate care evaluează intervale de timp diferite pentru investigarea angiografică invazivă în cadrul unei ferestre de până la 72 h de la prezentare.
Ar trebui pacienții cu SCA-NSTEMI și risc scăzut să efectueze investigații invazive de rutină sau selectiv?	Pacienții la care s-a efectuat stratificarea riscului randomizați către investigații invazive efectuate de rutină sau selectiv.
Strategia invazivă optimă pentru femeile cu SCA-NSTEMI nu este cunoscută.	Studii randomizate pentru indentificarea unor potențiale diferențe legate de sex în alegerea unei strategii de tratament la pacienții cu SCA-NSTEMI.
Care este rolul angiografiei coronariene CT sau a altor tehnici imagistice de stress la pacienții cu SCA-NSTEMI și risc scăzut sau pacienții cu diagnostic de NSTEMI incert?	Studii randomizate diagnostice susținute prin endpoint-uri clinice care se bazează pe evaluarea imagistică anatomică sau funcțională non-invazivă de rutină efectuate anterior unei abordări invazive.
Care este valoarea adăugată de CT-FFR la angiografia coronariană CT pentru evaluarea caracteristicilor plăcii și efectelor hemodinamice în SCA?	Studii randomizate diagnostice care compară valoarea adăugată de CT-FFR la strategia de imagistică anatomică non-invazivă (angiografia coronariană CT).
Eficiența și siguranța aplicării unei strategii invazive de rutină versus investigare invazivă selectivă la pacienții fragili care se prezintă cu SCA-NSTEMI.	Pacienții fragili care se prezintă cu SCA-NSTEMI care nu prezintă semne sau simptome de ischemie în desfășurare sau criterii de instabilitate hemodinamică ar trebui randomizați către efectuarea angiografiei de rutină sau selectiv.
Pacienții vârstnici, din cauza dificultăților de includere au fost subreprezențați în studiile clinice de abordare invazivă a pacienților cu SCA-NSTEMI.	Studii clinice randomizate multicentrice care să evalueze eficiența și siguranța diferitelor strategii de tratament la un număr suficient de pacienți vârstnici cu SCA-NSTEMI.
Nu se cunoaște dacă există alte criterii adiționale celor deja cunoscute pentru o abordare invazivă de urgență la pacienții cu SCA-NSTEMI.	Stratificarea riscului pentru identificarea categoriilor vulnerabile ce ar avea cel mai mare beneficiu în urma unei strategii invazive (eventual de urgență) necesită evaluare adecvată.
Incertitudinea necesității tentativei de revascularizare doar a leziunii inculpată comparativ cu revascularizarea completă.	Studii randomizate cu efectuarea PCI a leziunii inculpată bazate doar pe imagistică non-invazivă și/sau angiografie coronariană versus revascularizare completă prin PCI (sau CABG).

Valoarea evaluării semnificativei hemodinamice a leziunilor non-inculpate prin FFR pentru ghidarea revascularizării complete în SCA-NSTE este incertă.	Pacienții care se prezintă cu SCA-NSTE și boala multivasculară randomizați către PCI cu sau fără evaluare FFR a leziunilor non-inculpate.
Este de preferat PCI sau CABG la pacienții cu boala multivasculară și SCA-NSTE ?	Studii axate pe pacienții cu SCA-NSTE cu boala coronariană multivasculară randomizați către PCI versus CABG evaluați invaziv și/sau non-invaziv.
Ar trebui revascularizarea completă să fie efectuată în cadrul unei singure abordări sau etapizat?	Revascularizarea completă imediată versus etapizată ar trebui evaluată prin studii randomizate la pacienții cu boala coronariană multivasculară.
Rolul și alegerea tipului de suport mecanic circulator la pacienții cu SCA-NSTE și șoc cardiogen nu este definită.	Strategii de tratament bazate pe includerea suportului mecanic circulator percutant la pacienții cu SCA-NSTE și șoc cardiogen comparativ cu aplicarea tratamentului uzual.

MANAGEMENTUL PE TERMEN LUNG

Întocmirea unui program optim de antrenament post SCA-NSTE.	Pacienți randomizați către diferite programe de reabilitare post SCA-NSTE.
Rămâne de stabilit dacă inhibitorii de neprilizină administrați la categorii specifice de pacienți cu SCA-NSTE și disfuncție sistolică de VS îmbunătățesc prognosticul și reduc spitalizarea.	Pacienți cu SCA-NSTE și disfuncție sistolică de VS ar trebui randomizați în grupuri care primesc inhibitorii de neprilizină și grupuri care primesc tratamentul standard.
Care este beneficiul pe termen lung al tratamentului cu beta-blocante și IECA/ blocanți ai receptorilor de angiotensină la pacienții cu funcție VS păstrată și fără altă indicație a acestui tratament?	Studii randomizate la pacienți cu SCA-NSTE care urmează tratament pe termen lung cu beta-blocante și IECA/ blocanți ai receptorilor de angiotensină comparativ cu întreruperea lor la cei cu funcție VS păstrată și fără altă indicație a acestui tratament.
Care este tratamentul antitrombotic optim pe termen lung la pacienții cu SCA-NSTE la care s-a efectuat revascularizare coronariană percutană ?	Studii randomizate care compară diferite combinații de agenți anti-trombotici potenți și analizează balanța risc-beneficiu pentru evenimentele ischemice/hemoragice.
Impactul bolii valvulare la pacienții cu boală coronariană și SCA-NSTE este necunoscut și necesită evaluare.	Strategii bazate doar pe revascularizare versus revascularizare și tratarea bolii valvulare ar trebui evaluate (boala valvulară non-severă ce include stenoza aortică și regurgitarea mitrală).

IECA=Inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; ARC-HBR=The Academic Research Consortium for High Bleeding Risk; CABG=bypass aortocoronarian; DAPT=dublă terapie antiplachetară orală; FFR= rezervă de flux fracționată; FFR-CT= rezervă de flux fracționat CT-derivată; FEVS=fracția de eiecție a ventriculului stâng; hs-cTn= troponină cardiacă înalt sensibilă; i.v.=intravenos; NSTEMI-ACS=sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST; NSTEMI=infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST; PCI=Intervenție coronariană percutană; PRECISE-DAPT= Predicting Bleeding. Complication in Patients Undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual Antiplatelet Therapy; VS=ventricul stâng.

14. „CE SĂ FACEM” ȘI „CE SĂ NU FACEM”

Recomandările pentru diagnostic, stratificarea riscului, imagistică și monitorizarea ritmului la pacienții cu suspiciune de sindrom coronarian

Diagnostic și stratificarea riscului	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă ca diagnosticul și stratificarea riscului pe termen scurt să se bazeze pe o combinație între istoricul clinic, simptome, semne vitale, alte elemente clinice, ECG și elemente de laborator, inclusiv hs-cTn. ³	I	B
Se recomandă măsurarea troponinelor cardiace cu teste de înaltă sensibilitate imediat după internare și obținerea rezultatelor în primele 60 de minute de la recoltarea probelor de sânge. ^{3,10-13,29-31,34}	I	B
Se recomandă efectuarea unui ECG cu 12 derivații în primele 10 minute de la primul contact medical care va fi imediat interpretat de un medic experimentat. ²¹	I	B
Se recomandă efectuarea unui ECG cu 12 derivații suplimentar în cazul recurenței simptomelor sau în cazul unui diagnostic incert.	I	C
Algoritmul ESC 0 h/1 h cu prelevare de sânge la 0 și la 1 oră este recomandat dacă este disponibil un test hs-cTn cu un algoritm validat de 0h/1 h. ^{30,33,35,36,39,68,69,75,76}	I	B
Se recomandă teste suplimentare după 3 ore dacă primele două măsurători ale troponinei cardiace ale algoritmului 0 h / 1 h nu sunt concludente și starea clinică este încă sugestivă pentru SCA. ⁸⁵	I	B
Ca alternativă la algoritmul ESC 0 h / 1 h, se recomandă utilizarea algoritmului ESC 0 h / 2 h cu eșantionare de sânge la 0 h și 2 h, dacă un test hs-cTn cu un algoritm validat 0 h / 2 h este disponibil. ^{33,39,75,78,84}	I	B
Utilizarea derivațiilor ECG suplimentare (V3R, V4R, V7-V9) este recomandată dacă se suspicionează ischemie în curs când derivațiile standard sunt neconcludente.	I	C
În scopuri de diagnostic inițiale, nu se recomandă măsurarea de rutină a unor biomarkeri suplimentari, cum ar fi h-FABP sau copeptină, în plus față de hs-cTn. ^{47,48,51,52,54,118}	III	B
Imagistică		

La pacienții care se prezintă cu stop cardiac sau instabilitate hemodinamică de presupusă origine cardiovasculară, se recomandă efectuarea ecocardiografiei de către medici instruiți, imediat după un ECG cu 12 derivații.	I	C
La pacienții fără recurența durerii toracice, cu ECG normal și niveluri normale de troponină cardiacă (de preferință cu sensibilitate ridicată), dar cu suspiciune de SCA persistentă, se recomandă un test de stres noninvaziv (de preferință imagistic) pentru ischemie inductibilă sau CCTA înainte de a decide asupra unei abordări invazive. ^{91,92,98,101,105-108}	I	B
Ecocardiografia este recomandată pentru a evalua funcția regională și globală a VS și pentru a include sau exclude diagnosticale diferențiale.c	I	C
CCTA este recomandat ca o alternativă la ICA pentru a exclude SCA atunci când există o probabilitate de BAC mică până la intermediară și când troponina cardiacă și/sau ECG sunt normale sau neconcludente. ^{105,108,110-114}	I	A
Monitorizare		
Se recomandă monitorizarea continuă a ritmului până când diagnosticul de NSTEMI a fost stabilit sau exclus.	I	C
Se recomandă internarea pacienților cu NSTEMI într-o unitate monitorizată.	I	C
Se recomandă monitorizarea ritmului până la 24 de ore sau până la PCI (oricare dintre acestea este prima) la pacienții cu NSTEMI cu risc scăzut de aritmii cardiace.d	I	C
Monitorizarea ritmului pentru > 24 de ore este recomandată la pacienții cu NSTEMI cu risc crescut de aritmii cardiace.e	I	C
Recomandări privind măsurătorile biomarkerilor pentru stratificarea prognostică		
Dincolo de rolul său diagnostic, se recomandă măsurarea seriată a hs-cTn pentru estimarea prognosticului. ^{12,13,119,120}	I	B
Măsurarea biomarkerilor suplimentari, cum ar fi peptidul natriuretic de tip A-regional, proteina C reactivă cu sensibilitate înaltă, pro-adrenomedullina, GDF-15, copeptina și h-FABP nu este recomandată pentru riscul de rutină. sau evaluarea prognosticului. ^{50,127,129}	III	B
Recomandări pentru tratamentul antitrombotic la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, care suferă o intervenție coronariană percutană		
Tratament antiplachetar		
Aspirina este recomandată tuturor pacienților fără contraindicații cu o doză de încărcare orală de 150-300 mg (sau 75-250 mg i.v.) și cu o doză de menținere de 75-100 mg o.d. pentru tratament pe termen lung. ¹⁷⁹⁻¹⁸¹	I	A
Un inhibitor al receptorului P2Y12 este recomandat în plus față de aspirină și menținut timp de 12 luni, cu excepția cazului în care există contraindicații sau un risc excesiv de sângerare. ^{170,171,182} Opțiunile sunt:	I	A
• Prasugrel la pacienții naivi la inhibitorii de receptor P2Y12 care urmează să efectueze PCI (doza de încărcare de 60 mg, doza standard de 10 mg/zi, 5 mg/zi pentru pacienții cu vârsta ≥75 ani sau cu greutate corporală <60 kg). ¹⁷¹	I	B
• Ticagrelor, indiferent de strategia de tratament planificată (invazivă sau conservatoare) (doza de încărcare de 180 mg, 90 mg b.i.d.). ¹⁷⁰	I	B
• Clopidogrel (doza de încărcare 300-600 mg, doză zilnică de 75 mg), numai atunci când prasugrel sau ticagrelor nu sunt disponibile, nu pot fi tolerate sau sunt contraindicate. ^{182,183}	I	C
Nu este recomandat tratamentul cu antagoniști GP IIb / IIIa la pacienții la care anatomia coronariană nu este cunoscută. ^{188,189}	III	A
Nu se recomandă administrarea unui pretratament de rutină cu un inhibitor al receptorului P2Y12 la pacienții la care anatomia coronariană nu este cunoscută și este planificat un tratament invaziv precoce. ^{174,177,190,191}	III	A
Tratamentul anticoagulant peri-intervențional		
Anticoagularea parenterală este recomandată pentru toți pacienții, pe lângă tratamentul antiplachetar, în momentul diagnosticului și, în special, în timpul procedurilor de revascularizare, în funcție de riscurile ischemice și de sângerare. ^{192,193}	I	A
HNF (bolus i.v de 70-100 UI/kg în funcție de greutatea corporală în timpul PCI, sau 50-70 UI/kg în combinație cu un inhibitor GP IIb/IIIa; intervalul țintă al timpului de coagulare activat de 250-350 s sau 200-250 s dacă se utilizează un inhibitor GP IIb / IIIa) este recomandată la pacienții care efectuează PCI.	I	A
În cazurile de tratament medical sau constrângeri logistice pentru transferul pacientului la PCI în intervalul de timp necesar, se recomandă fondaparinux și, în astfel de cazuri, se recomandă un singur bolus de HNF în momentul PCI. ¹⁸³	I	B
Se recomandă selectarea anticoagulării în funcție atât de riscul ischemic, cât și de cel de sângerare și în funcție de profilul de siguranță al eficacității agentului ales.	I	C
Nu este recomandat switch-ul între HNF și HGMM. ¹⁹⁶	III	B
Recomandări pentru tratamentul post-intervențional și de întreținere la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST		
La pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST tratați cu implantare de stent coronarian, DAPT cu un inhibitor al receptorului P2Y12 suplimentar aspirinei este recomandat timp de 12 luni, cu excepția cazului în care există contraindicații, cum ar fi riscul excesiv de sângerare. ^{170,171,225}	I	A
Recomandări pentru medicația anti-ischemică în faza acută a sindromului coronarian acut fără supradenivelare de segment ST		

Este recomandată administrarea nitraților sublingual sau i.v. și inițierea precoce a tratamentului betablocant la pacienții cu simptome ischemice în curs și fără contraindicații.	I	C
Se recomandă continuarea terapiei beta-blocante cronice, cu excepția cazului în care pacientul se află în insuficiență cardiacă.	I	C
Este recomandată administrarea nitraților i.v. la pacienții cu hipertensiune necontrolată sau semne de insuficiență cardiacă.	I	C
Recomandări pentru combinarea agenților antiplachetari și a anticoagulantelor la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradeniere de segment ST care necesită anticoagulare orală cronică		
Prevenția accidentului vascular cerebral ar trebui efectuată la pacienții cu FA care prezintă un scor CHA ₂ DS ₂ -VASc non-atribuibil sexului ≥ 1 (scor ≥ 1 la bărbați sau ≥ 2 la femei). Este recomandată ACO la pacienții care prezintă ≥ 2 factori de risc pentru accidental vascular cerebral non-atribuibili sexului. ²⁵⁵⁻²⁵⁹	I	A
Pacienții supuși stentării coronariene		
Anticoagulare		
În timpul PCI, se recomandă anticoagulare parenterală suplimentară, indiferent de momentul ultimei doze din toate NOAC și dacă INR este $< 2,5$ la pacienții tratați cu AVK.	I	C
Tratament antiplachetar		
La pacienții cu FA și scor CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 1 la bărbați și ≥ 2 la femei, după o scurtă perioadă de TAT (până la 1 săptămână de la evenimentul acut), DAT este recomandată ca strategie folosind un NOAC la doza recomandată pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și un singur agent antiplachetar oral (de preferință clopidogrel). ^{238-241,244,245}	I	A
Se recomandă administrarea periprocedurală de DAPT constând din aspirină și clopidogrel până la o săptămână. ^{238-241,244,245}	I	A
Se recomandă întreruperea tratamentului antiplachetar la pacienții tratați cu ACO după 12 luni. ^{236-239,246}	I	B
Nu se recomandă utilizarea ticagrelorului sau prasugrelului ca parte a TAT.	III	C
Recomandări privind revascularizarea coronariană		
Momentul optim al strategiei invazive		
O strategie invazivă imediată (< 2 ore) este recomandată pacienților cu cel puțin unul din următoarele criterii de risc foarte înalt: <ul style="list-style-type: none"> • Instabilitate hemodinamică sau SC. • Durere toracică recurentă sau refractară în ciuda tratamentului medicamentos. • Aritmii amenințătoare de viață. • Complicații mecanice ale IM. • Insuficiență cardiacă asociată clar cu SCA-NSTE. • Prezența subdenivelării de segment ST > 1 mm în ≥ 6 derivații asociată supradenivelării de segment ST în aVR și/sau VI. 	I	C
Se recomandă o strategie invazivă timpurie în decurs de 24 de ore la pacienții cu oricare dintre următoarele criterii de risc înalt: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic de NSTEMI sugerat de algoritmul de diagnostic recomandat în secțiunea 3. • Modificări dinamice sau probabil noi ale segmentului ST / T care sugerează ischemie în curs. • Supradenivelare tranzitorie de segment ST.^{273,362} • Scorul de risc GRACE > 140.^{271,272,277} 	I	A
Se recomandă o strategie invazivă selectivă după testarea adecvată a ischemiei sau detectarea BAC obstructivă de către CCTA la pacienții considerați cu risc scăzut. ^{267,268,363}	I	A
Aspecte tehnice		
Abordul radial este recomandat ca abordare standard, cu excepția cazului în care există considerații procedurale prioritare. ^{336,337}	I	A
DES sunt recomandate peste BMS pentru orice PCI, indiferent de: <ul style="list-style-type: none"> • Prezentarea clinică • Tipul leziunii. • Chirurgie non-cardiacă planificată. • Durată anticipată a DAPT. • Terapie anticoagulantă concomitentă.^{354,365,366} 	I	A
Se recomandă ca strategia de revascularizare să se bazeze (PCI ad hoc la nivelul leziunii culprit / PCI multivasculară/ CABG) pe starea clinică și comorbiditățile pacientului, precum și pe severitatea bolii coronariene [i.e. distribuția și caracteristicile leziunii angiografice (de exemplu, scorul SYNTAX)], conform principiilor pentru BAC stabile. ³⁵⁰ Cu toate acestea, decizia privind PCI imediată a stenozei responsabile nu necesită consultarea în cadrul Heart Team.	I	B
Recomandări pentru infarctul miocardic cu arterele coronare nonobstructive		
La toți pacienții cu un diagnostic de inițial de MINOCA, se recomandă să se urmeze un algoritm de diagnostic pentru a diferenția adevăratul MINOCA de alte diagnostice alternative.	I	C
Se recomandă efectuarea CMR la toți pacienții MINOCA fără o cauză evidentă. ³⁷⁰	I	B
Se recomandă gestionarea pacienților cu un diagnostic inițial de MINOCA și o cauză de bază stabilită în conformitate cu ghidurile specifice bolii.	I	C

Recomandări pentru pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST cu insuficiență cardiacă sau șoc cardiogen		
Angiografia coronariană de urgență este recomandată la pacienții cu SC care complică SCA. ^{205,416,417}	I	B
Este recomandat PCI de urgență a leziunii responsabile pacienților cu SC datorita NSTEMI-ACS, independent de întârzierea de la debutul simptomelor, dacă anatomia coronariană este potrivită. ^{205,417}	I	B
Este recomandat CABG de urgență pacienților cu SC dacă anatomia coronariană nu este favorabilă pentru PCI. ^{205,417}	I	B
Se recomandă efectuarea ecocardiografiei de urgență fără întârziere pentru a evalua funcția VS și valvulară și a exclude complicațiile mecanice.	I	C
În cazurile de instabilitate hemodinamică, se recomandă repararea chirurgicală de urgență sau repararea percutană a complicațiilor mecanice ale SCA, așa cum a decis în cadrul Heart Team.	I	C
Nu se recomandă utilizarea de rutină a IABP la pacienții cu SC și fără complicații mecanice datorate SCA. ^{413,414,415}	III	B
Nu se recomandă revascularizarea imediată de rutină a leziunilor nonresponsabile la pacienții cu NSTEMI-ACS cu boală multi-vasculară care prezintă SC. ^{346,408}	III	B
Recomandări la pacienții cu diabet zaharat și sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST		
Se recomandă screeningul tuturor pacienților cu SCA-NSTEMI pentru diabet și monitorizarea repetată a nivelului glicemiei la pacienții cu diabet cunoscut sau hiperglicemie la internare.	I	C
Se recomandă evitarea hipoglicemiei. ⁴²⁴⁻⁴²⁷	I	B
Recomandări pentru pacienții cu boală renală cronică și sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segmentul ST		
Stratificarea riscului în BRC		
Se recomandă aplicarea aceluiași strategii diagnostice și terapeutice la pacienții cu BCR (poate fi necesară ajustarea dozei) ca și la pacienții cu funcție renală normală.	I	C
Se recomandă evaluarea funcției renale prin eGFR la toți pacienții.	I	C
Revascularizarea miocardică la pacienții cu BRC		
Sunt recomandate utilizarea în strategiile invazive a unor substanțe de contrast hipo sau iso-osmolare (cel mai mic volum posibil). ^{205,441,442,445,446}	I	A
Recomandări pentru vârstnici cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST		
Se recomandă aplicarea aceluiași strategii de diagnostic la pacienții vârstnici ca și la pacienții mai tineri. ⁴⁵⁸	I	B
Se recomandă aplicarea aceluiași strategii intervenționale la pacienții vârstnici ca și la pacienții mai tineri. ^{463,467}	I	B
Alegerea agentului antitrombotic și a dozelor, precum și prevențiile secundare, trebuie adaptate funcției renale, precum și contraindicațiilor specifice. ⁴⁶¹	I	B
Recomandări pentru gestionarea stilului de viață după un sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST		
Se recomandă îmbunătățirea stilului de viață, în plus față de managementul farmacologic adecvat, pentru a reduce mortalitatea și morbiditatea de orice cauză și cardiovasculară și pentru a îmbunătăți calitatea vieții. ⁴⁸⁷⁻⁴⁹⁷	I	A
Se recomandă intervenții comportamentale cognitive pentru a ajuta pacienții să atingă un stil de viață sănătos. ⁴⁹⁸⁻⁵⁰⁰	I	A
Este recomandată reabilitarea cardiacă multidisciplinară bazată pe exerciții fizice ca un mijloc eficient pentru pacienții cu BAC pentru a obține un stil de viață sănătos și pentru a gestiona factorii de risc, reducând astfel mortalitatea și morbiditatea de orice cauză și cardiovasculară și îmbunătățind calitatea vieții. ^{487,497,501}	I	A
Implicarea unei echipe multidisciplinare (cardiologi, medici generaliști, asistente medicale, dieteticieni, kinezioterapeuți, psihologi, farmaciști) este recomandată pentru a reduce mortalitatea și morbiditatea de orice cauză și cardiovasculară și pentru a îmbunătăți calitatea vieții. ^{492,499,502,503}	I	A
Se recomandă intervenții psihologice pentru a îmbunătăți simptomele depresiei la pacienții cu BAC, îmbunătățind astfel calitatea vieții. ^{504,505}	I	B
Vaccinarea anuală antigripală este recomandată pacienților cu BAC, în special la vârstnici, pentru a îmbunătăți morbiditatea. ⁵⁰⁵⁻⁵¹¹	I	B
Recomandări pentru managementul farmacologic pe termen lung după sindromul coronarian fără supradenivelare de segment ST (cu excepția tratamentelor antitrombotice)		
Medicamente hipolipemiante		
Statinele sunt recomandate la toți pacienții cu SCA-NSTEMI. Scopul este de a reduce LDL-C cu ≥50% față de valoarea inițială și/ sau de a obține LDL-C <1,4 mmol / L (<55 mg / dL). ^{533,534}	I	A
Dacă ținta LDL-C nu este atinsă după 4-6 săptămâni cu doza maxim tolerată de statină, se recomandă asocierea cu ezetimib. ^{514,535}	I	B
Dacă ținta LDL-C nu este atinsă după 4-6 săptămâni, în ciuda terapiei cu statină în doză maxim tolerată și a ezetimibului, se recomandă adăugarea unui inhibitor PCSK9. ^{520,535}	I	B
Inhibitorii ECA sau BRA		

Inhibitorii ECA (sau BRA în cazurile de intoleranță la inhibitorii ECA) sunt recomandați la pacienții cu insuficiență cardiacă cu FEVS scăzută (<40%), diabet sau BCR, cu excepția cazului în care sunt contraindicați (de exemplu, insuficiență renală severă, hiperkaliemie etc.) pentru a reduce mortalitatea de orice cauză și cardiovasculară și morbiditatea cardiovasculară. ⁵³⁸⁻⁵³⁸	I	A
Betablocantele		
Beta-blocantele sunt recomandate la pacienții cu disfuncție sistolică a VS sau insuficiență cardiacă cu FEVS redusă (<40%). ⁵³⁹⁻⁵⁴¹	I	A
ARMs		
ARM sunt recomandate la pacienții cu insuficiență cardiacă cu FEVS redusă (<40%) pentru a reduce mortalitatea de orice cauză și cardiovasculară și morbiditatea cardiovasculară. ^{548,549}	I	A
Inhibitori ai pompei de protoni		
Se recomandă utilizarea concomitentă a unui inhibitor al pompei de protoni la pacienții care primesc monoterapie cu aspirină, DAPT, DAT, TAT sau ACO în monoterapie care prezintă un risc crescut de sângerare gastro-intestinală pentru a reduce riscul de sângerări gastrice. ¹⁶⁹	I	A
<p>ACO = anticoagulare orală; ARM = antagonist de receptor mineralocorticoid; BAC = boală arterială coronariană; BRA = blocanți ai receptorului angiotensinei; BRC = boala renală cronică; b.i.d. = de 2 ori/zi; CABG = bypass aorto-coronarian; CCTA = angio CT coronarian; CHA2DS2-VASc = Insuficiență cardiac congestivă, Hipertensiune, Vârstă > 75 years (2 puncte), Diabet, Accident vascular cerebral (2 puncte), Boală vasculară, Vârstă 65-74, Sex (feminin); CMR = rezonanță magnetică cardiacă; DAPT = terapie antiplachetară dublă; DAT = terapie antitrombotică dublă; DES = drug-eluting stent; ECA = enzima de conversie a angiotensinei; ECG = electrocardiografie; eGFR = rata filtrării glomerulare estimate; ESC = European Society of Cardiology; FA = fibrilație atrială; FEVS = fracția de ejeție a VS; FFR = rezerva fracțională de flux; GDF-15 = factorul de diferențiere a creșterii I5; GP = glicoproteina; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; h-FABP = heart-type fatty acid-binding protein; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; HNF = heparină nefracționată; hs-cTn = troponină cardiacă înalt sensibilă; IABP = balon de contrapulsajie intraaortic; ICA = angiografie coronariană invazivă; INR = international normalized ratio; i.v. = intravenos; LD = doza de încărcare; LDL-C = lipoproteine cu densitate mică; MD = doza de menținere; MI = infarct miocardic; MINOCA = infarct miocardic cu artere coronare non-obstructive; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; NSTEMI = infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST; NSTEMI-ACS = sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST; o.d. = o data/zi; PCI = intervenție coronariană percutană; PCSK9 = proprotein convertaza subtilisin kexin 9; SC = șoc cardiogen; SCA = sindrom coronarian acut; TAT = terapie antitrombotică triplă; VKA = antagonist de vitamină K; VS = ventricul stâng.</p> <p>^a Clasă de recomandare. ^b Nivel de evidență. ^c Nu se aplică pacienților externai în aceeași zi în care NSTEMI a fost exclus ^d Dacă niciunul dintre următoarele criterii: instabilitate hemodinamică, aritmii majore, FEVS <40%, reperfuție eșuată, stenoze coronare critice suplimentare ale vaselor majore, complicații legate de revascularizare percutanată sau scor de risc GRACE >140. ^e Dacă unul sau mai multe dintre criteriile de mai sus sunt prezente. ^f Pentru pacienții cu risc cardiovascular foarte ridicat (cum ar fi pacienții cu SCA), se recomandă o reducere a LDL-C de cel puțin 50% față de valoarea inițială și un obiectiv LDL-C <1,4 mmol / L (<55 mg / dL).⁵¹²</p>		

15. DATE SUPLIMENTARE

Date suplimentare cu figuri suplimentare, tabele și text care completează textul complet sunt disponibile pe site-ul European Heart Journal și prin intermediul site-ului ESC la www.escardio.org/Guidelines.

16. APENDICE

Afilieri pentru autor / membru al grupului de lucru: **Emanuele Barbato**, Advanced Biomedical Sciences, Universitatea Federico II, Napoli, Italia; **Olivier Barthélémy**, Sorbonne Université, ACTI-ON Study Group, Institutul de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) (AP-HP), Paris, Franța; **Johann Bauersachs**, Departamentul de Cardiologie și Angiologie, Hannover Medical School, Hannover, Germania; **Deepak L. Bhatt**, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Statele Unite ale Americii; **Paul Dendale**, Faculty of Medicine and Life Sciences, Hasselt University, Hasselt, Belgia; **Maria Dorobantu**, Cardiologie, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, București, România; **Thor Edvardsen**, Cardiologie, Oslo University Hospital, Oslo, Norvegia; **Thierry Folliguet**, UPEC, Cardiac surgery, Hopital Henri Mondor (Assistance Publique

Hopitaux de Paris), Créteil, Franța; **Chris P. Gale**, Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds, Leeds, United Kingdom; **Martine Gilard**, Cardiologie, CHU La Cavale Blanche, Brest, Franța; **Alexander Jobs**, Department of Internal Medicine/Cardiology, Heart Center Leipzig at University of Leipzig, Leipzig, Germania; **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, Cipru; **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, Germania; **Emanuele Meliga**, Interventional Cardiology, AO Mauriziano Umberto I, Turin, Italia; **Béla Merkely**, Heart and Vascular Center, Semmelweis University, Budapesta, Ungaria; **Christian Mueller**, Cardiovascular Research Institute Basel (CRIB) and Cardiology, University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Elveția; **Marco Roffi**, Geneva University Hospitals, Geneva, Elveția; **Frans H. Rutten**, General Practice, Julius Center for Health Sciences and Primary Care,

University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Olanda; **Dirk Sibbing**, Privatklinik Lauerbacher Mühle am Ostersee, Munich, Germania; and Ludwig-Maximilians Universität München, Munich, Germania; **George C.M. Siontis**, Department of Cardiology, University Hospital of Bern, Inselspital, Bern, Elveția.

Comitetul ESC pentru ghiduri practice (CPG):

Stephan Windecker (Chairperson) (Elveția), Victor Aboyans (Franța), Colin Baigent (United Kingdom), Jean-Philippe Collet (Franța), Veronica Dean (Franța), Victoria Delgado (Olanda), Donna Fitzsimons (Regatul Unit), Chris P. Gale (Regatul Unit), Diederick E. Grobbee (Olanda), Sigrun Halvorsen (Norvegia), Gerhard Hindricks (Germania), Bernard Jung (Franța), Peter Juni (Canada), Hugo A. Katus (Germania), Ulf Landmesser (Germania), Christophe Leclercq (Franța), Maddalena Lettino (Italia), Basil S. Lewis (Israel), Be'la Merkely (Ungaria), Christian Mueller (Elveția), Steffen E. Petersen (Regatul Unit), Anna Sonia Petronio (Italia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Elveția), Evgeny Shlyakhto (Federația Rusă), Iain A. Simpson (Regatul Unit), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Rhian M. Touyz (Regatul Unit).

Societățile cardiace naționale ESC implicate activ în procesul de revizuire a Ghidurilor ESC din 2020 pentru gestionarea sindroamelor coronariene acute la pacienții care prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST.

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; **Belgia:** Belgian Society of Cardiology, Marc Claeys; **Bosnia și Herțegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herțegovina, Zumreta Kušljagić; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Plamen Marinov Gatzov; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric; **Cipru:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios Panayi; **Republica Cehă:** Czech Society of Cardiology, Martin Mates; **Denemarca:** Danish Society of Cardiology, Rikke Sorensen; **Egipt:** Egyptian Society of Cardio-

logy, Khaled Shokry; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Finlanda:** Finnish Cardiac Society, Olli A. Kajander; **Franța:** French Society of Cardiology, Philippe Commeau; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Alexander Aladashvili; **Germania:** German Cardiac Society, Steffen Massberg; **Grecia:** Hellenic Society of Cardiology, Dimitrios Nikas; **Ungaria:** Hungarian Society of Cardiology, David Becker; **Islanda:** Icelandic Society of Cardiology, Ingibjörg J. Guðmundsdóttir; **Irlanda:** Irish Cardiac Society, Aaron J. Peace; Israel: Israel Heart Society, Roy Beigel; **Italia:** 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; **Letonia:** Latvian Society of Cardiology, Aija Maca; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Olivija Gaustiene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Philippe Degrell; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Andrew Cassar Maempel; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Victoria Ivanov; **Olanda:** Netherlands Society of Cardiology, Peter Damman; **Macedonia de Nord:** North Macedonian Society of Cardiology, Sasko Kedev; **Norvegia:** Norwegian Society of Cardiology, Terje K. Steigen; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Jacek Legutko; **Portugalia:** Portuguese Society of Cardiology, João Morais; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **Federația Rusă:** Russian Society of Cardiology, Dmitry Duplyakov; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Milan Pavlović; **Slovacia:** Slovak Society of Cardiology, Marek Orban; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Matjaž Bunc; **Spania:** Spanish Society of Cardiology, Borja Ibanez; **Suedia:** Swedish Society of Cardiology, Robin Hofmann; **Elveția:** Swiss Society of Cardiology, Oliver Gaemperli; **Siria:** Syrian Cardiovascular Association, Yassin Bani Marjeh; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Faouzi Addad; **Turcia:** Turkish Society of Cardiology, Eralp Tutar; **Ucraina:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko; **Regatul Unit a Marii Britanii și Irlanda de Nord:** British Cardiovascular Society, Nina Karia.

REFERINȚE

- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, 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;37:267315.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos 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;39:119177.
- 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;40:237269.
- 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;102:11011106.
- 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;124:14141425.
- 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;137:12361245. Nestelberger T, Boedinghaus J, Badertscher P, Twerenbold R, Wildi K, Breitenbacher D, Sabti Z, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Kozhuharov N, Strebelt I, Szargary L, Schneider D, Jann J, du Fay de Lavallaz J, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Kawecki D, Muzyk P, Keller DI, Geigy N, Osswald S, Reichlin T, Mueller C, APACE Investigators. Effect of definition on incidence and prognosis of type 2 myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:15581568.
- 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;38:35143520.
- Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation* 2013;127:24522457.
- 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;165:371378 e373.
- 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;392:919928.
- Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014;35:552556.
- 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;125:12051213 e1201.
- Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLuca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E, TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001;286:24052412.
- 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;130:14231430 e1425.
- 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;11:16651667.
- Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013;368:20042013.
- Puelacher C, Gugala M, Adamson PD, Shah A, Chapman AR, Anand A, Sabti Z, Boedinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Rubini Gimenez M, Shrestha S, Szargary L, Mueller D, Schumacher L, Kozhuharov 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;105:14231431.
- 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;129:293303.
- Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, Lemesle G, Motreff P, Popovic B, Khalife K, Labeque JN, Perret T, Le Ray C, Orion L, Jouve B, Blanchard D, Peycher P, Silvain J, Steg PG, Goldstein P, Gueret P, Belle L, Aissaoui N, Ferrieres J, Schiele F, Danchin N, USIK, USIC 2000, and FAST-MI investigators. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation* 2017;136:19081919.
- Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Jr., Kirk JD, Smith SC, Jr., Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437442.
- 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;27:22852293.
- Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of STElevation 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;60:766776.
- Nestelberger T, Cullen L, Lindahl B, Reichlin T, Greenslade JH, Giannitsis E, Christ M, Morawiec B, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Wussler DN, Koehlich L, Twerenbold R, Parsonage W, Boedinghaus J, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Wildi K, Buerge

- T, Badertscher P, DuFaydeLavallaz J, Strebel I, Croton L, Bendig G, Osswald S, Pickering JW, Than M, Mueller C, APACE, ADAPT and TRAPIDAMI Investigators. Diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *Heart* 2019;105:15591567.
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;8:161166.
26. Abacherli R, Twerenbold R, Boedinghaus J, Nestelberger T, Machler P, Sassi R, Rivolta MW, Roonizi EK, Mainardi LT, Kozhuharov 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;236:2329.
27. Strebel I, Twerenbold R, Boedinghaus J, Abacherli R, Rubini Gimenez M, Wildi K, Grimm K, Puelacher C, Badertscher P, Sabti Z, Breitenbuecher D, Jann J, Selman F, du Fay de Lavallaz J, Schaeferli 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, Boedinghaus J, Nestelberger T, du Fay de Lavallaz J, Abacherli R, Maechler P, Mannhart D, Kozhuharov 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;277:815.
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;6:218222.
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;6:212217.
31. Katus H, Ziegler A, Ekinci 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;38:30493055.
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;6:6980.
33. Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, Sorensen NA, Chapman AR, Shah ASV, Anand A, Boedinghaus 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;380:25292540.
34. Westermann D, Neumann JT, Sorensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:472483.
35. Twerenbold R, Badertscher P, Boedinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Puelacher C, Sabti Z, Rubini Gimenez M, Tschirky S, du Fay de Lavallaz J, Kozhuharov N, Szargary L, Mueller D, Breidthardt 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;137:436451.
36. Boedinghaus 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, Kozhuharov 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;39:37803794.
37. Boedinghaus 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;65:14261436.
38. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, Zellweger C, Moehring B, Stallone F, Sou SM, Mueller M, Denhaerynck K, Mosimann T, Reiter M, Meller B, Freese M, Stelzig C, Klimmeck I, Voegelé J, Hartmann B, Rentsch K, Osswald S, Mueller C. Direct comparison of high-sensitivity cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35:23032311.
39. Boedinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Badertscher P, Wildi K, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Keser E, Rubini Gimenez M, Wussler D, Kozhuharov 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;64:13471360.
40. Boedinghaus 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;65:893904.
41. Collinson PO, Saenger AK, Apple FS, IFCC C-CB. High sensitivity, contemporary and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids developed by the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:623632.
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;3:11081112.
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;65:15921601.
44. Boedinghaus 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;75:11111124.
45. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Cardiac troponin elevation in patients without a specific diagnosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:19.
 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;136:14951508.
 47. Boeddinghaus J, Reichlin T, Nestelberger T, Twerenbold R, Meili Y, Wildi K, Hillinger P, Gimenez MR, Cupa J, Schumacher L, Schuberger M, Badertscher P, Corbiere S, Grimm K, Puelacher C, Sabti Z, Widmer DF, Schaerli 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;106:457467.
 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 I-hour copeptin. *Clin Chem* 2015;61:14661474.
 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, Genth-Zotz S, Nicaud V, Tiret L, Munzel TF, Blankenberg S. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:20962106.
 50. Mockel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, Katus H, Liebetrau C, Muller C, Muller R, Peitsmeyer P, von Reum 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;36:369376.
 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;7:570576.
 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;276:261267.
 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;54:6068.
 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;5:407415.
 55. Vargas KG, Kassem M, Mueller C, Wojta J, Huber K. Copeptin for the early ruleout of non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2016;223:797804.
 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;283:4147.
 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;190:170176.
 58. Zellweger C, Wildi K, Twerenbold R, Reichlin T, Naduvilekoot A, Neuhaus JD, Balmelli C, Gabutti M, Al Afify A, Ballarino P, Jager C, Druey S, Hillinger P, Haaf P, Vilaplana C, Darbouret 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;190:190197.
 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:E974E984.
 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;41:543603.
 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, Kozuharov N, Rentsch K, Miro O, Lopez B, Martin-Sanchez FJ, Rodriguez-Adrada E, Morawiec B, Kawecki D, Ganovska E, Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller 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;135:15971611.
 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;73:491499.
 64. Odqvist M, Andersson PO, Tygesen H, Eggers KM, Holzmann MJ. High-sensitivity troponins and outcomes after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:26162624.
 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;37:33243332.
 66. Stoyanov KM, Hund H, Biener M, Gandowitz J, Riedle C, Lohr J, Mueller-Hennessen M, Vafaie M, Katus HA, Giannitsis E. RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:3951.
 67. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordóñez-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;68:7687 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;1:397404.
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;72:620632.
70. Wildi K, Nelles B, Twerenbold R, Rubini Gimenez M, Reichlin T, Singeisen H, Druzy S, Haaf P, Sabti Z, Hillinger P, Jaeger C, Campodarve I, Kreutzinger P, Puelacher C, Moreno Weidmann Z, Gugala M, Pretre G, Doerflinger S, Wagener M, Stallone F, Freese M, Stelzig C, Rentsch K, Bassetti S, Bingisser R, Osswald S, Mueller C. Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. *Am Heart J* 2016;181:1625.
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, APACE Investigators, C. Direct comparison of the 0/1h and 0/3h algorithms for early rule-out of acute myocardial infarction. *Circulation* 2018;137:25362538.
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;135:15861596.
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;105:616622.
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;140:15431556.
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;124:136145.
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;172:12111218.
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;283:3540.
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;62:494504.
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;318:19131924.
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;64:820829.
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 ruleout 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;166:715724.
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 P, 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;386:24812488.
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;63:12271236.
84. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Greenslade J, Parsonage WA, Than M, Wussler D, Lopez-Ayala P, Zimmermann T, Meier M, Troester V, Badertscher P, Koechlin L, Wildi K, Anwar M, Freese M, Keller DI, Reichlin T, Twerenbold R, Cullen L, Mueller C, APACE and ADAPT Investigators. Two-hour algorithm for rapid triage of suspected acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin I assay. *Clin Chem* 2019;65:14371447.
85. Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Reichlin T, Gimenez MR, Puelacher C, Jaeger C, Grimm K, Sabti Z, Hillinger P, Kozhuharov 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;207:238245.
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;58:628637.
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;96:2836.
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, Kozhuharov 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;106:2837.
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;137:425435.
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;137:18671869.
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, Schaeferli 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;1:912920.
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, Christenson RH, Body R, McCord J, Dilba P, Katus HA, Mueller C, TRAPID-AMI Investigators. Diagnostic and prognostic implications using age- and gender-specific cut-offs for high-sensitivity cardiac troponin T - sub-analysis from the TRAPID-AMI study. *Int J Cardiol* 2016;209:2633.
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, Sjøli 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;27:512519.
95. Grenne B, Eek C, Sjøli 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;96:15501556.
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;4:35.
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;14:427440.
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;40:553558.
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;6:202209.
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;30:278289.
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;107:161167.
102. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P, Edvardsen T, Lancellotti P, EACVI Scientific Documents Committee for 201416 and 201618, EACVI Scientific Documents Committee for 201416 and 201618. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:12051205af.
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;62:13531361.
104. Inkanisorn 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;47:14271432.
105. Smulders MW, Kietseelaar 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;74:24662477.
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;20:10021012.
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;57:378384.
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;19:364376.
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;58:14141422.
111. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neil 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;49:863871.

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;367:299308.
113. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikon 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;366:13931403.
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;61:880892.
115. Dedic A, Lubbers MM, Schaaap J, Lammers J, Lamfers EJ, Rensing BJ, Braam RL, Nathoe HM, Post JC, Nielen T, Beelen D, le Cocq d'Armandville MC, Rood PP, Schultz CJ, Moelker A, Ouhlous M, Boersma E, Nieman K. Coronary CT angiography for suspected ACS in the era of high-sensitivity troponins: randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1626.
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, Elmig 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;75:453463.
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, Bossoni 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, Lüscher TF, Templin C. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;39:20472062.
118. O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, Murphy SA, Buros JL, Cannon CP, Sabatine MS. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:550557.
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;35:365375.
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;33:2252257.
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;33:20012006.
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;138:469478.
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;40:34063408.
124. Zhang C, Jiang L, Xu L, Tian J, Liu J, Zhao X, Feng X, Wang D, Zhang Y, Sun K, Xu B, Zhao W, Hui R, Gao R, Yuan J, Song L. Implications of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with three-vessel disease. *Eur Heart J* 2019;40:33973405.
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;345:10141021.
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;41:12641272.
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;166:3037.
128. Dhillion 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;56:125133.
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;62:150160.
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;105:17601763.
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;108:398407.
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;115:962971.
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;33:507514.
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;95:221227.
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;291:27272733.
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;163:23452353.
140. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA, GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009GRACE. *Heart* 2010;96:10951101.
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;4:309317.
142. Chew DP, Junbo G, Parsonage W, Kerkar P, Sulimov VA, Horsfall M, Matichos 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;6:299308.
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;39:37983806.
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;93:177182.
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;272:2632.
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;170:9951004 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;316:10731082.
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;148:6271.
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;5:580589.
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;129:12861294.
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;315:17351749.
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;389:10251034.
155. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV, Jr., Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score. *Circulation* 2009;119:18731882.
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;1:222231.
157. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzensbichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:25562566.
158. Urban P, Mehran R, Collier 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;40:26322653.
159. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarrri 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;373:20382047.
160. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Airolidi F, Ferlini M,

- Liistro F, Dellavalle A, Vranckx P, Briguori C, Investigators ZEUS. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:805815.
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;391:4150.
162. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shetakovska 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, Pogossova N, Dans AL, Lanaf F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne 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;377:13191330.
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;186:9199.
164. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, Clare RM, Wallentin L, Moliterno DJ, Armstrong PW, White HD, Held C, Aylward PE, Van de Werf F, Harrington RA, Mahaffey KW, Tricoci P. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J* 2017;38:804810.
165. Bianco M, D'Ascenzo F, Raposeiras Roubin S, Kinnaird T, Peyracchia M, Ariza- Sole A, Cerrato E, Manzano-Fernandez S, Gravinosa C, Templin C, Destefanis P, Velicki L, Luciano A, Xanthopoulos I, Rinaldi M, Rognoni A, Yarbella F, Bocuzzi 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, Garray 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;301:200206.
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;167:1725.
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;51:690697.
168. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haesler 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;39:13301393.
169. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jepsen 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;39:213260.
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;361:10451057.
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;357:20012015.
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;36:17621771.
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;35:209215.
174. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzensbichler B, Antoniucci 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, Schuhlen H, Angiolillo DJ, Hamm CW, Hapfelmeier A, Tolg R, Trenk D, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019;381:15241534.
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;37:12841295.
177. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silva J, Angioli 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;369:9991010.
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, Jepsen 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;32:29222932.
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;324:7186.
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, Braucci E, Radke PW, Widimsky P, Tousek F, Tauth J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DJ, Genereux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA, CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;368:1303-1313.
187. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, Kleiman NS, Goodman SG, White HD, Mahaffey KW, Pollack CV, Jr., Manoukian SV, Widimsky P, Chew DP, Cura F, Manukov I, Tousek F, Jafar MZ, Arneja J, Skerjanec S, Harrington RA, CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2330-2341.
188. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van 't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK, EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176-2190.
189. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier A, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM, ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203-2216.
190. Steinhilber SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, 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 pretreatment 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, Steinhilber SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H, SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:455-464.
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, Mehilli 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;209:879-885.
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, Zagodzdon 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;377:11321142.
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;40:87165.
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;354:14641476.
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;359:189198.
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;391:12741284.
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;321:24282437.
210. Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, van Es GA, McFadden EP, Onuma Y, van Meijeren C, Chichareon P, Benit E, Mollmann H, Janssens L, Ferrario M, Moschovitis A, Zurakowski A, Dominici M, Van Geuns RJ, Huber K, Slagboom T, Serruys PW, Windecker S, GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392:940949.
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;381:20322042.
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;371:21552166.
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;37:11331142.
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;372:17911800.
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;381:13091320.
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;183:6268.
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;136:19551975.
218. Cuisset T, Dehara 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;38:30703078.
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;13:459466.
220. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, Orban M, Hadamitzky M, Merkely B, Kiss RG, Komocsi A, Dezi CA, Holdt L, Felix SB, Parma R, Klopotoski M, Schwinger RHG, Rieber J, Huber K, Neumann FJ, Koltowski L, Mehilli J, Huczek Z, Massberg S, TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017;390:17471757.
221. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, Barbato E, Morisco C, Tjon Joe Gin RM, Asselbergs FW, Mosterd A, 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;381:16211631.
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;12:15211537.
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, Yusoff K, Guzik TJ, Bhatt DL, Branch KRH, Cook Bruns N, Berkowitz SD, Anand SS, Vari-

- gos 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;391:205218.
224. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM, ATLAS ACS 2TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:919.
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;345:494502.
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;38:10341043.
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, Witzenzichler B, Han YL, Pocock S, Gibson CM. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381:20322042.
228. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, Wilson PW, Alberts MJ, D'Agostino R, Liao 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;304:13501357.
229. Collet JP, Zeitouni M, Procopi N, Hulot JS, Silvain J, Kerneis M, Thomas D, Lattuca B, Barthelemy O, Lavie-Badie Y, Esteve JB, Payot L, Brugier D, Lopes I, Diallo A, Vicaut E, Montalescot G, ACTION Study Group. Long-term evolution of premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:18681878.
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;73:32813291.
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;41:407477.
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;104:338342.
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;35:31553179.
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;51:818825.
235. Beyer-Westendorf J, Gelbrich V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschkow K, Weiss N. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:18881896.
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;11:381390.
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;110:3035.
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;377:15131524.
239. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM, WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:11071115.
240. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus 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;375:24232434.
241. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH, AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or pci in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:15091524.
242. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimitz PE, Smolnik R, Zierhut W, Goette A. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (EN-TRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:13351343.
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;4:747755.
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;40:37573767.
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;21:192193.
246. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyachi 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;381:11031113.
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;140:19211932.
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;126:11851193.
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;62:981989.
250. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:16191629.
251. Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, Tijssen JG, Reimitz PE, Eckardt L, Lanz HJ, Zierhut W, Smolnik R, Goette A. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J* 2018;196:105112.
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;34:7392.
253. Sie P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, Van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P, 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;104:669676.
254. Niessner A, Tamargo J, Morais J, Koller L, Wassmann S, Husted SE, Torp-Pedersen C, Kjeldsen K, Lewis BS, Drexler 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;38:17101716.
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;361:11391151.
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;364:806817.
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;365:981992.
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;365:883891.
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;369:20932104.
260. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff 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;65:225232.
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;114:826834.
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;47:13641367.
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;377:431441.
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 P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakama 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;380:13261335.
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;300:7180.
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;293:29082917.
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;55:24352445.
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;119:560564.
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;360:21652175.
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;138:27412750.
273. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, van de Ven PM, Marques KMJ, Nap A, van Leeuwen MAH, Appelman YEA, Knapen 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;40:283291.
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;158:261270.
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;241:4854.
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;32:3240.
277. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut 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;390:737746.
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;9:22672276.
279. Reuter PG, Rouchy C, Cattan S, Benamer H, Jullien T, Beruben A, Montely JM, Assez N, Raphael V, Hennequin B, Boccard 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;182:414418.
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, Lioy E. Comparison of immediate vs early invasive strategy in patients with first acute non-ST-elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2010;33:650655.
281. Milosevic A, Vasiljevic-Pokrajcic Z, Milasinovic D, Marinkovic J, Vukcevic V, Stefanovic B, Asanin M, Dikic M, Stankovic S, Stankovic G. Immediate versus delayed invasive intervention for Non-STEMI patients: the RIDDLE-NSTEMI study. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:541549.
282. Thiele H, Rach J, Klein N, Pfeiffer D, Hartmann A, Hambrecht R, Sickle 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;33:20352043.
283. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli 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;290:15931599.
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;9:5461.
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;24:14011405.
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;13:907917.
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, Vicaut E, ABOARD Investigators. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009;302:947954.
288. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:297312.
289. Vrints CJ. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart* 2010;96:801808.
290. Mortensen KH, Thuesen L, Kristensen IB, Christiansen EH. Spontaneous coronary artery dissection: a Western Denmark Heart Registry study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:710717.
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;5:263270.
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;39:33533368.
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;7:609613.
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;59:10731079.
295. Mahmoud AN, Taduru SS, Mentias A, Mahtta D, Barakat AF, Saad M, Elgendy AY, Mojaidi 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;11:8090.
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;7:614623.
297. Hassan S, Prakash R, Starovoytov A, Saw J. Natural history of spontaneous coronary artery dissection with spontaneous angiographic healing. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:518527.
298. Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Starovoytov A, Mancini GB. Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:11481158.
299. Cuculi F, De Maria GL, Meier P, Dall'Armellina E, de Caterina AR, Channon KM, Prendergast BD, Choudhury RP, Forfar JC, Kharbanda RK, Banning AP. Impact of microvascular obstruction on the assessment of coronary flow reserve, index of microcirculatory resistance, and fractional flow reserve after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:18941904.
300. Pijls NH, Tanaka N, Fearon WF. Functional assessment of coronary stenoses: can we live without it? *Eur Heart J* 2013;34:13351344.
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;3:12741281.
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;47:21872193.
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;4:11831189.
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, Karegrem 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;11:14371449.
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;68:11811191.
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:e1112e1119.
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, Shaukat A, O'Donnell A, Nam J, Briggs A, Henderson R, McConnachie A, Berry C, FAMOUS-NSTEMI investigators. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J* 2015;36:100111.
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, Todt T, Venetsanos D, James SK, Karegrem A, Nilsson M, Carlsson J, Hauer D, Jensen J, Karlsson AC, Panayi G, Erlinge D, Frobert O, iFRSWEDEHEART Investigators. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med* 2017;376:18131823.
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;376:18241834.
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;40:25662584.
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;72:31263137.
314. Ali ZA, Maehara A, Genereux P, Shlofmitz RA, Fabbicocchi 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;388:26182628.

315. Meneveau N, Souteyrand G, Motreff P, Caussin C, Amabile N, Ohlmann P, Morel O, Lefrancois Y, Descotes-Genon V, Silvain J, Braik N, Chopard R, Chatot M, Ecarnot F, Tazuin 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;134:906917.
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;4:441452.
317. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattani 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;308:9981006.
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;5:893902.
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;74:14541461.
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;166:20272034.
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, Tseg 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;367:12971309.
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;220:761767.
323. Van de Werf F, Gore JM, Avezum A, Gulba DC, Goodman SG, Budaj A, Brieger D, White K, Fox KA, Eagle KA, Kennelly 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;1:179181.
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;35:20832093.
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;38:469475.
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;69:162171.
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;63:299307.
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;6:1017.
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;64:11171124.
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;53:20192027.
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, Kasrati A. Prognostic value of access and non-access sites bleeding after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:354361.
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;55:21872195.
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;377:14091420.
336. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Vranckx P, Rothenbuhler 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;392:835848.
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;9:14191434.

338. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLuca 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 (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2016;388:1903-1911.
341. Rathod KS, Koganti S, Jain AK, Astroulakis Z, Lim P, Rakhit R, Kalra SS, Dalby MC, O'Mahony C, Malik IS, Knight CJ, Mathur A, Redwood S, Sirker A, MacCarthy PA, Smith EJ, Wragg A, Jones DA. Complete versus culprit-only lesion intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1989-1999.
342. Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, Hofsten DE, Klovgaard L, Holmvang L, Jorgensen E, Pedersen F, Saunamaki K, Clemmensen P, De Backer O, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aaroe J, Jensen SE, Raugaard B, Kober L, DANAMI-3—PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:665-671.
343. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, 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, Bainey KR, Nguyen H, Meeks B, Di Pasquale G, Lopez-Sendon J, Faxon DP, Mauri L, Rao SV, Feldman L, Steg PG, Avezum A, Sheth T, Pinilla-Echeverri N, Moreno R, Campo G, Wrigley B, Kedev S, Sutton A, Oliver R, Rodes-Cabau J, Stankovic G, Welsh R, Lavi S, Cantor WJ, Wang J, Nakamya J, Bangdiwala SI, Cairns JA, COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:1411-1421.
345. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, Pennacchi M, Cavallo E, Stio RE, Calcagno S, Ugo F, Boccuzzi G, Fedele F, Mancone M. Single-staged compared with multistaged PCI in multivessel NSTEMI patients: the SMILE trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2642-2647.
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 CUL-PRIT-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, Graninger 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;117:3093-315.
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, Schaefer P, Sousa Uva M, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Kolh P, Juni P. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g3859.
355. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, Dangas G, Lazar D, Sanchez R, Fahy M, Xu K, Stone GW. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the 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 NV, Jewbali LSD, Dubois EA, Meuwissen M, Rijpstra TA, Bosker HA, Blans MJ, Bleeker GB, Baak R, Vlachojannis GJ, Eikemans BJW, van der Harst P, van der Horst ICC, Voskuil M, van der Heijden JJ, Beishuizen A, Stoel M, Camaro C, van der Hoeven H, Henriques JP, Vlaar APJ, Vink MA, van den Bogaard B, Heestermans T, de Ruijter W, Delnoij TSR, Crijns H, Jessurun GAJ, Oemrawsingh PV, Gosselink MTM, Plomp K, Magro M, Elbers PWG, van de Ven PM, Oudemans-van Straaten HM, van Royen N. Coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2019;380:1397-1407.
359. Desch S, Freund A, Graf T, Fichtlscherer S, Haake H, Preusch M, Hammer F, Akin I, Christ M, Liebetrau C, Skurk C, Steiner S, Voigt I, Schmitz R, Mudra H, Ledwoch J, Menck N, Horstkotte J, Pels K, Lahmann AL, Otto S, Lenk K, Ohlow MA, Hassager C, Nordbeck P, Zeymer U, Jobs A, de Waha-Thiele S, Olbrich D, Konig I, Klinge

- K, Thiele H. Immediate unselected coronary angiography versus delayed triage in survivors of out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation: design and rationale of the TOMA-HAWK trial. *Am Heart J* 2019;209:2028.
360. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Jung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, 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;35:28732926.
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, Svitil 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;35:30333069, 3069a3069k.
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;12:22722282.
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;48:13191325.
364. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C, European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Stent for Life (SFL) Group. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *EuroIntervention* 2014;10:3137.
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;379:13931402.
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;36:26082620.
367. Gross H, Sternberg WH. Myocardial infarction without significant lesions of coronary arteries. *Arch Intern Med (Chic)* 1939;64:249267.
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;166:13911395.
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;33:25512567.
370. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): the past, present, and future management. *Circulation* 2017;135:14901493.
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;267:4145.
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;264:1217.
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;7:285293.
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;146:207212.
377. Andersson HB, Pedersen F, Engstrom T, Helqvist S, Jensen MK, Jorgensen E, Kelbaek H, Rader S, Saunamaki K, Bates E, Grande P, Holmvang L, Clemmensen P. Longterm survival and causes of death in patients with ST-elevation acute coronary syndrome without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018;39:102110.
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;1:9299.
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;95:261263.
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;38:143153.
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:e891e908.
382. Redfors B, Ramunddal T, Shao Y, Omerovic E. Takotsubo triggered by acute myocardial infarction: a common but overlooked syndrome? *J Geriatr Cardiol* 2014;11:171173.
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;18:827.
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;306:277286.
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;72:31583176.
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;67:18001811.
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;29:26512659.
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;17:11461152.
389. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, Chopard R, Collste O, Larau-dogioita 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;241:8791.
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;244:7783.
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;39:9198.
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;50:933939.
393. Di Vito L, Prati F, Arbustini E, Crea F, Maseri A. A "stable" coronary plaque rupture documented by repeated OCT studies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:835836.
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;223:146148.
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;28:783794.
396. Bugiardini R, Cenko E. A short history of vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:23592362.
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;135:14811489.
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;19:201208.
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;1:223229.
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;19:12421254.
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;109:494499.
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, Rüdiger 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/ehfj.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;17:544558.
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;18:891975.
405. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, 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;37:21292200.
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;100:20672073.
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;117:19.
408. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U, CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2017;377:24192432.
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;38:35233531.
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;139:12491258.
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;141:273284.
412. Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, Hurley NC, Krumholz HM, Curtis JP, Berkowitz A, Masoudi FA, Messenger JC, Parzynski CS, Ngufer C, Girotra S, Amin AP, Shah ND, Desai NR. Association of use of an intravascular 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;323:734745.
413. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennesdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K, IABPSHOCK II Trial Investigators. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:12871296.
414. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennesdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G, 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;382:16381645.
415. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann FJ, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Hambrecht R, Bohm M, Werdan K, Felix SB, Hennesdorf M, Schneider S, Ouarrak T, Desch S, de Waha-Thiele S, IABPSHOCK II Trial (Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II) Investigators. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized IABPSHOCK II trial. *Circulation* 2019;139:395403.
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;295:25112515.
417. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, Lemtel 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;341:625634.
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;43:585591.
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;71:2532.
420. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, Rasmussen L, Storey RF, Nielsen T, Eikelboom JW, Sabe-Affaki G, Husted S, Kereiakes DJ, Henderson D, Patel DV, Tantry US. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010;121:11881199.
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 PLATO inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:30063016.
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;360:12831297.
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;27:23232329.
424. ORIGIN Trial Investigators Mellbin LG, Ryden L, Riddle MC, Probstfield 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;34:31373144.
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;38:2228.
426. Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:413430.
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 Lekdorf J, Lehmann L, Kvist K, Buse JB, DEVOTE Study Group. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia* 2018;61:5865.
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;314:15121515.
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;26:5765.
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 I) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:627633.
431. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifko-

- va R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyörälä 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, Tokgozoglul 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:E1E40.
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;358:580591.
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, Pogossova N, Reiner Z, Stagno M, Stork S, Tokgozoglul L, Vulich D, EUROASPIRE Investigators. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:133.
434. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda M, 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;5:951964.
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;61:17241733.
436. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633644.
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;44:15871592.
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;268:4049.
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;131:20412050.
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;120:851858.
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;300:10381046.
442. Giacoppo D, Gargiulo G, Buccheri S, Aruta P, Byrne RA, Cassese S, Dangas G, Kastrati A, Mehran R, Tamburino C, Capodanno D. Preventive strategies for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary procedures: evidence from a hierarchical bayesian network 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;291:23282334.
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;162:329336.
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;389:13121322.
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;378:603614.
447. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:10561067.
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;383:18141823.
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;23:20422049.
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;43:459467.
451. Younge JO, Nauta ST, Akkerhuis KM, Deckers JW, van Dorburg RT. Effect of anemia on short- and long-term outcome in patients hospitalized for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012;109:506510.
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;31:5058.
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;94:10191025.
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;44:349356.
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;9:426436.
456. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G, GRACE Investigators. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126:461469.
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;27:789795.
458. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, Hochholzer W, Stelzig C, Freese M, Heinisch C, Bredthardt 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;32:13791389.
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;124:23972404.
460. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L, Forman DE. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:747762.
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;115:25492569.
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;28:28732878.
463. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopolous LA, Anderson HV, DeLuca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004;141:186195.
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;387:10571065.
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;49:17901797.
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;98:207213.
468. McDermaid 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;381:752762.
470. Bell SP, Saraf AA. Epidemiology of multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. *Clin Geriatr Med* 2016;32:215226.
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;4:496502.
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:e261e268.
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;5:231242.
474. Batty J, Qiu W, Gu S, Sinclair H, Veerasamy M, Beska B, Neely D, Ford G, Kunadian V, ICON-I Study Investigators. One-year clinical outcomes in older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing coronary angiography: an analysis of the ICONI study. *Int J Cardiol* 2019;274:4551.
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;7:166175.
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;10:104114.
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;9:17801789.
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;191:6574.
480. Araujo C, Pereira M, Laszczynska O, Dias P, Azevedo A. Sex-re-

- lated 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;37:179182.
482. Rashid M, Fischman DL, Gulati M, Tamman K, Potts J, Kwok CS, Ensor J, Shoaib 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;105:516523.
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;130:350379.
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 anti-thrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:31083116.
486. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Jung 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;39:31653241.
487. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD001800.
488. Booth JN, 3rd, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol* 2014;113:19331940.
489. Cheng W, Zhang Z, Cheng W, Yang C, Diao L, Liu W. Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:18641872.
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;121:750758.
491. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:8697.
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;168:21942204.
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;156:292300.
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;121:143148.
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;228:5867.
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;70:16891700.
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;36:15191528.
498. Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O'Halloran PD. Psycho-educational rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011;31:273281.
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;122:406441.
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;20:620640.
501. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzweidel 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;23:19141939.
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;60:4046.
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;371:19992012.
504. Barth J, Jacob T, Daha I, Critchley JA. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD006886.
505. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008012.
506. Caldeira D, Costa J, Vaz-Carneiro A. [Analysis of the Cochrane Review: influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:CD005050]. *Acta Med Port*

- 2015;28:424426.
507. Caldeira D, Ferreira JJ, Costa J. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality. *Lancet* 2018;391:426427.
508. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD005050.
509. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart* 2016;102:19531956.
510. Udell JA, Farkouh ME, Solomon SD, Vardeny O. Does influenza vaccination influence cardiovascular complications? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:593596.
511. Paules CI, Subbarao K. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality - authors' reply. *Lancet* 2018;391:427428.
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, Tokgozoglul 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;41:111188.
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;137:15711582.
514. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM, IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372: 23872397.
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;70:17851822.
516. Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E, Brunham LR, Catapano AL, Elam MB, Mancini GB, 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;70:12901301.
517. Silvestris E, Cafforio P, D'Oronzo S, Felici C, Silvestris F, Loverro G. In vitro differentiation of human oocyte-like cells from oogonial stem cells: single-cell isolation and molecular characterization. *Hum Reprod* 2018;33:464473.
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;134:19311943.
519. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ, ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:14891499.
520. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, 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;379:20972107.
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;7:618628.
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;69:471482.
524. Arbel R, Hammerman A, Triki N, Greenberg D. PCSK9 inhibitors may improve cardiovascular outcomes-can we afford them? *Int J Cardiol* 2016;220:242245.
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;38:668678.
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;380:1122.
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 JVV, 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;392:15191529.
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;375:18341844.
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;375:311322.
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;377:644657.
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;380:347357.
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;373:21172128.
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;371:117125.
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;376:16701681.
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;376:17131722.
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;355:15751581.
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;325:293302.
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;327:669677.
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 placebocontrolled studies CIBIS and CIBIS II. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*. *Am Heart J* 2002;143:301307.
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;334:13491355.
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;362:713.
542. Hwang D, Lee JM, Kim HK, Choi KH, Rhee TM, Park J, Park TK, Yang JH, Song YB, Choi JH, Hahn JY, Choi SH, Koo BK, Kim YJ, Chae SC, Cho MC, Kim CJ, Gwon HC, Jeong MH, Kim HS, KAMIR Investigators. Prognostic impact of betablocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J* 2019;83:410417.
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;7:872881.
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;43:17731779.
547. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolantonio JJ, Devereaux PJ, Alexander KP, Wetterslev J, Messerli FH. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939953.
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;341:709717.
549. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurler 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;348:13091321.
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;111:17031712.
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;356:486496.
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:e75e79.
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;66:22302245.
556. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA* 1988;260:17431748.
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;56:17671782.
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;26:7585.
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;9:554559.
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;6:3459.
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;24:439446.
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;38:974982.