

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

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

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

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

\* **Autorzy korespondujący:** Jean-Philippe Collet, Sorbonne Université, ACTION Study Group, INSERM UMRS 1166, Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris) (AP-HP), 83, boulevard de l'Hôpital, 75 013 Paris, France, tel.: +33 01 42 16 29 62, e-mail: jean-philippe.collet@aphp.fr. Holger Thiele, Department of Internal Medicine/ Cardiology, Heart Center Leipzig at University of Leipzig, Strümpellstr. 39, 04 289 Leipzig, Germany, tel.: +49 341 865 1428, fax: +49 341 865 1461, e-mail: holger.thiele@medizin.uni-leipzig.de

#### Jednostki ESC zaangażowane w przygotowanie dokumentu:

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

**Rady:** Council for Cardiology Practice

**Grupy Robocze:** Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Thrombosis

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

**Oświadczenie:** Wytyczne ESC reprezentują stanowisko tego towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie wiedzy naukowej i medycznej oraz danych naukowych dostępnych w momencie publikacji. ESC nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub

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

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

**Tłumaczyli:** lek. Maria Referowska, lek. Kamil Polok

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

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

## Spis treści

2. Wstęp	4
2.4. Liczba i zestawienie poszczególnych klas zaleceń	4
3. Rozpoznanie	4
3.1. Obraz kliniczny	4
3.2. Badanie przedmiotowe	5
4. Ocena ryzyka i wyników leczenia	5
4.1. Wskaźniki elektrokardiograficzne	5
4.3. Kliniczne skale oceny ryzyka	7
5. Leczenie farmakologiczne niedokrwienia	9
5.2.1. Wspomagające leczenie farmakologiczne	9
5.2.2. Azotany i β-adrenolityki	9
5.3.1. Pacjenci z migotaniem przedsionków bez mechanicznych protez zastawkowych lub umiarkowanej i ciężkiej stenozы mitralnej poddani przezskórnej interwencji wieńcowej lub leczeni zachowawczo	10
5.4. Postępowanie w przypadku ostrych incydentów krwawienia	12
5.4.1. Ogólne działania wspomagające	12
5.4.2. Zdarzenia krwotoczne w trakcie terapii lekami przeciwplatekcyjnymi	12
5.4.3. Zdarzenia krwotoczne w trakcie terapii antagonistami witaminy K	12
5.4.4. Zdarzenia krwotoczne w trakcie terapii doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi niebędącymi antagonistami witaminy K	13
5.4.5. Zdarzenia krwotoczne niezwiązane z dostępem naczyniowym	13
5.4.6. Zdarzenia krwotoczne związane z przezskórną interwencją wieńcową	14
5.4.7. Zdarzenia krwotoczne związane z pomostowaniem tętnic wieńcowych	14
5.4.8. Przetoczenia	15
6. Leczenie inwazyjne	16
6.1.1. Rutynowa vs selektywna strategia inwazyjna	16
6.1.3. Postaci choroby tętnic wieńcowych w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST	19
6.1.4. Jak zidentyfikować zmianę odpowiedzialną za niedokrwienie?	19
6.1.6. Częstkowa rezerwa przepływu, chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu i inne wskaźniki oparte na pomiarach w warunkach spoczynkowych	19
8. Szczególne populacje	21
8.1. Niewydolność serca i wstrząs kardiogeny	21
8.5. Małopłytkowość	21
8.5.1. Małopłytkowość związana z inhibitorami glikoproteiny IIb/IIIa	21
8.5.2. Małopłytkowość wywołana przez heparynę	22
8.7. Zespół kruchości	23
9. Długoterminowe postępowanie w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST	23

9.1. Postępowanie związane ze stylem życia	24
9.1.1. Palenie tytoniu	24
9.1.2. Dieta i alkohol	25
9.1.3. Kontrola masy ciała	25
9.1.4. Aktywność fizyczna	25
9.1.5. Rehabilitacja kardiologiczna	26
9.1.6. Czynniki psychospołeczne	26
9.1.7. Czynniki środowiskowe	26
9.1.8. Aktywność seksualna	26
9.1.9. Przestrzeganie zaleceń i systematyczność	27
9.1.10. Szczepienie przeciw grypie	27
9.2. Leczenie farmakologiczne	27
9.2.1. Leki przeciwniedokrwienne	27
9.2.1.1. β-adrenolityki	27
9.2.3. Inhibitory pompy protonowej	28
9.2.6. Inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron	28
9.2.7. Terapia antagonistami receptora mineralokortykoidowego	29
9.2.8. Terapia przeciwnadciśnieniowa	29
9.2.9. Hormonalna terapia zastępcza	29
10. Piśmiennictwo	29

## SPIS TABEL

Tabela uzupełniająca 1. Skale kliniczne stosowane do oceny ryzyka	8
Tabela uzupełniająca 2. Podsumowanie metaanaliz porównujących strategie rutynową oraz selektywną	16
Tabela uzupełniająca 3. Podsumowanie randomizowanych kontrolowanych badań oceniających optymalny moment zastosowania strategii inwazyjnej	17
Tabela uzupełniająca 4. Podsumowanie metaanaliz oceniających optymalny moment zastosowania strategii inwazyjnej	18
Tabela uzupełniająca 5. Podsumowanie dostępnych danych naukowych dotyczących stosowania pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu w ostrych zespołach wieńcowych	20
Tabela uzupełniająca 6. Trwające badania dotyczące wstrząsu kardiogenego oceniające rolę przezskórnego mechanicznego wspomaganie układu krążenia	22
Tabela uzupełniająca 7. Instrumenty służące do oceny zespołu kruchości jako punktu końcowego	23
Tabela uzupełniająca 8. Zalecenia dotyczące stylu życia	24
Tabela uzupełniająca 9. Zdrowa dieta	25

## SPIS RYCIN

Rycina uzupełniająca 1. Procentowy rozkład zaleceń zgodnie z klasą zaleceń oraz poziomem wiarygodności danych naukowych według kryteriów ESC	5
Rycina uzupełniająca 2. Elektrokardiograficzne wskaźniki ryzyka u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST	6
Rycina uzupełniająca 3. Skale kliniczne służące do oceny ryzyka	9

## SKRÓTY I AKRONIMY

- ABOARD** – Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention
- A $\beta$ YSS** – Beta Blocker Interruption After Uncomplicated Myocardial Infarction
- ACC** – American College of Cardiology
- ACE** (*angiotensin-converting enzyme*) – konwertaza angiotensyny
- ACS** (*acute coronary syndromes*) – ostre zespoły wieńcowe
- ACUITY** – Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy
- AF** (*atrial fibrillation*) – migotanie przedsionków
- AHA** – American Heart Association
- AMI** (*acute myocardial infarction*) – ostry zawał mięśnia sercowego
- ARR** (*absolute risk reduction*) – bezwzględna redukcja ryzyka
- AUGUSTUS** – Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation
- BMI** (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała
- CABG** (*coronary artery bypass graft[ing]*) – pomost(owanie) aortalno-wieńcowe
- CAD** (*coronary artery disease*) – choroba wieńcowa
- CCS** (*chronic coronary syndrome*) – przewlekłe zespoły wieńcowe
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc** (*Cardiac failure, Hypertension, Age >75 (2 points), Diabetes, Stroke (2 points) – Vascular disease, Age 65–74, Sex category*) – zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat (2 punkty), cukrzyca, udar mózgu (2 punkty) – choroba naczyniowa, wiek 65–74, płeć (żeńską)
- CI** (*confidence interval*) – przedział ufności
- CK-MB** (*creatin kinase myocardial band*) – izoforma sercowa kinazy kreatynowej
- CMR** (*cardiac magnetic resonance*) – rezonans magnetyczny serca
- CPC** (*cerebral performance category*) – kategoria sprawności mózgowej
- CRUSADE** – Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines
- CS** (*cardiogenic shock*) – wstrząs kardiogeny
- CVD** (*cardiovascular disease*) – choroba sercowo-naczyniowa
- DANAMI 3-PRIMULTI** – Primary PCI in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease: Treatment of Culprit Lesion Only or Complete Revascularization
- DAPT** (*dual antiplatelet therapy*) – podwójna terapia przeciwplatekowa
- DAT** (*dual antithrombotic therapy*) – podwójna terapia przeciwzakrzepowa
- DEFINE-FLAIR** – Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularisation
- DEFINE REAL** – REal-life information for the utilization of instantaneous wave-free ratio
- EARLY** – Early or Delayed Revascularization for Intermediate- and High-Risk Non-STSegment Elevation Acute Coronary Syndromes?
- EKG** – elektrokardiogram
- ECLS** (*extracorporeal life support*) – pozaustrojowe wspomaganie czynności życiowych
- ECLS-SHOCK** – Extracorporeal Life Support in Cardiogenic Shock
- ECMO** (*extracorporeal membrane oxygenation*) – pozaustrojowe utlenowanie przezbłonowe
- ECMO-CS** – ExtraCorporeal Membrane Oxygenation in the Therapy of Cardiogenic Shock
- ELISA** – Early or Late Intervention in unStable Angina
- ENTRUST-AF PCI** – Edoxaban TRreatment versUS VKA in paTients with AF undergoing PCI
- ESC** (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
- EUROSHOCK** – Testing the Value of Novel Strategy and Its Cost Efficacy in Order to Improve the Poor Outcomes in Cardiogenic Shock
- FAME** – Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation
- FAMOUS-NSTEMI** – Fractional flow reserve versus angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-elevation myocardial infarction
- FFR** (*fractional flow reserve*) – cząstkowa rezerwa przepływu
- FRISC** – FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease
- FXa** (*factor Xa*) – czynnik Xa
- GINA** – Global Initiative for Asthma
- GOSPEL** – Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence after Myocardial Infarction
- GP** (*glycoprotein*) – glikoproteina
- GRACE** – Global Registry of Acute Coronary Events
- HIT** (*heparin-induced thrombocytopenia*) – małopłytkowość wywołana przez heparynę
- HORIZONS-AMI** – Harmonizing Outcomes with RevascularizatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction
- HR** (*hazard ratio*) – hazard względny
- HYPO-ECMO** – Effects of Induced Moderate HYPOthermia on Mortality in Cardiogenic Shock Patients Rescued by VenO-arterial ExtraCorporeal Membrane Oxygenation
- IABP** (*intra-aortic balloon pump*) – kontrapulsacja wewnątrzaoortalna
- ICTUS** – Invasive Versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes
- iFR** (*instantaneous wave-free ratio*) – chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu
- iFR-SWEDEHEART** – Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve in Patients with Stable Angina Pectoris or Acute Coronary Syndrome
- INR** (*international normalized ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
- IQR** (*interquartile range*) – przedział międzykwartylowy
- ISAR-CLOSURE** – Instrumental Sealing of of ARterial puncture site-CLOSURE device versus manual compression
- ISAR-COOL** – Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen – Cooling off strategy
- ISAR-TRIPLE** – Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation
- i.v.** (*intravenous*) – dożylnie
- LAD** (*left anterior descending*) – gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej
- LCX** (*left circumflex*) – gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej
- LIPSIA-NSTEMI** – Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI
- LV** (*left ventricular*) – lewa komora (lewokomorowy)
- LVEF** (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory
- MACCE** (*major adverse cardiovascular and cerebrovascular events*) – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe
- MACE** (*major adverse cardiovascular events*) – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe
- MATE** – Medicine versus Angiography in Thrombolytic Exclusion
- MATRIX** – Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX
- MET** (*metabolic equivalents*) – ekwiwalent metaboliczny
- MI** (*myocardial infarction*) – zawał mięśnia sercowego
- NOAC** (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*) – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K

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

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

**OAC** (*oral anticoagulation/anticoagulants*) – doustny lek przeciwkrzepliwym / leczenie przeciwkrzepliwym

**OASIS-5** – Fifth Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes

**OHCA** (*out-of-hospital cardiac arrest*) – pozaszpitalne zatrzymanie krążenia

**OPTIMA** – Optimal timing of coronary intervention in unstable angina

**OR** (*odds ratio*) – iloraz szans

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

**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

**PLATO** – PLATelet inhibition and patient Outcomes

**POST-IT** – Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease

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

**R3F** – French FFR Registry

**RCA** (*right coronary artery*) – prawa tętnica wieńcowa

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

**REACH** – REduction of Atherothrombosis for Continued Health

**REBOOT-CNIC** – TREatment With Beta-blockers After myOcardial Infarction withOUt Reduced Ejection fracTion

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

**REDUCE-SWEDEHEART** – Evaluation of Decreased Usage of Betablockers After Myocardial Infarction in the SWEDEHEART Registry

**REPLACE-2** – Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events 2

**REVERSE** – Impella CP With VA ECMO for Cardiogenic Shock

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

**RITA-3** – Third Randomised Intervention Treatment of Angina

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

**RRT** (*renal replacement therapy*) – terapia nerkozastępcza

**SBP** (*systolic blood pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze

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

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

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

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

**TACTICS-TIMI** – Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction

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

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

**TIMI** – Thrombolysis In Myocardial Infarction

**TRUCS** – Treatment of refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery. Invasive versus conservative strategy

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

**VA-ECMO** (*veno-arterial extracorporeal membran oxygenation*) – żylna-tętnicze pozaustrojowe utlenowanie przezbłonowe

**VANQWISH** – Veterans Affairs Non-Q-Wave Myocardial Infarction Strategies In-Hospital

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

**VINO** – Value of first day coronary angiography/angioplasty In evolving Non ST-segment elevation myocardial infarction. An Open multicenter randomized trial

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

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

## 2. Wstęp

### 2.4. Liczba i zestawienie poszczególnych klas zaleceń

Całkowita liczba zaleceń wynosi 131. Rozkład zaleceń według klas i poziomu wiarygodności danych przedstawiono na [RYCINIE UZUPEŁNIAJĄCEJ 1](#).

## 3. Rozpoznanie

### 3.1. Obraz kliniczny

Ostry ból w klatce piersiowej u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS) może przyjąć następujące postaci:

- przedłużony (>20 min) dyskomfort w klatce piersiowej w spoczynku
- dławica piersiowa o niedawnym początku (*angina de novo*) (<3 mies.) w klasie II lub III według klasyfikacji Canadian Cardiovascular Society<sup>1</sup>
- niedawna destabilizacja wcześniej stabilnej dławicy co najmniej z cechami klasy III we-

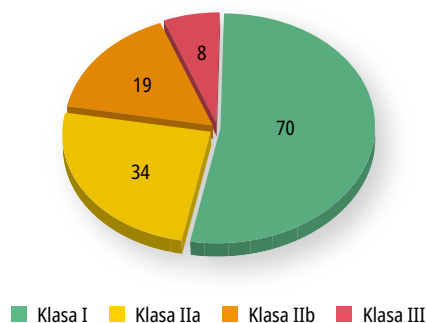
dług Canadian Cardiovascular Society (*angina crescendo*)

- dławica pozawałowa (po zawale serca [MI]). Typowy dyskomfort w klatce piersiowej charakteryzuje się uczuciem bólu, ciśnienia lub ciężaru za mostkiem („dławica”), promieniującym do lewego ramienia, obu ramion bądź prawego ramienia, szyi albo żuchwy, które mogą mieć charakter przemijający (zwykle utrzymują się przez kilka minut) lub przetrwały.<sup>2</sup> Możliwe są dodatkowe objawy podmiotowe, takie jak potliwość, nudności, ból w nadbrzuszu, duszność i omdlenie. Nietypowe postaci obejmują ból w nadbrzuszu, objawy charakterystyczne dla niestrawności oraz izolowaną duszność lub zmęczenie. Nietypowe dolegliwości częściej obserwowane są u chorych w starszym wieku, u kobiet, a także u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek lub otyłością.<sup>3-5</sup> Nasilenie się objawów pod wpływem wysiłku fizycznego, a ich

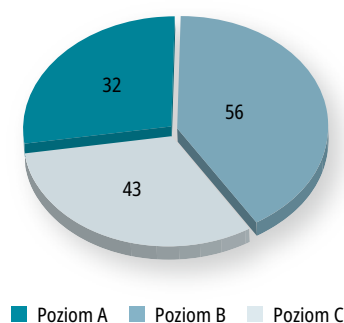
## SŁOWA KLUCZOWE:

angioplastyka, apiksaban, aterotromboza, azotany,  $\beta$ -adrenolityki, bivalirudyna, cukrzyca, dabigatran, edoksaban, enoksaparyna, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, fondaparynuks, heparyna, inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa, intensywne opiece kardiologiczne, jednostka diagnostyki bólu w klatce piersiowej, kangrelor, klopidoogrel, krwawienie, kwas acetylosalicylowy, leczenie przeciwkrzepliwie, MINOCA, monitorowanie rytmu, niedokrwienie mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, operacja pomostowania aortalno-wieńcowego, ostry zespół wieńcowy, podwójna terapia przeciwzakrzepowa, potrójna terapia, prasugrel, przeciwplatek, rewaskularyzacja, rywaroksaban, stent, tikagrelor, troponina sercowa mierzona metodą wysokoczułą, wczesna strategia inwazyjna, wytyczne, zahamowanie płytek, zalecenia, zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia ST

Klasy zaleceń



Poziom wiarygodności danych naukowych



**RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 1.** Procentowy rozkład zaleceń zgodnie z klasą zaleceń oraz poziomem wiarygodności danych naukowych według kryteriów ESC

ustępowanie w spoczynku zwiększa prawdopodobieństwo niedokrwienia mięśnia sercowego. Łagodzenie objawów podmiotowych przez podanie azotanów zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania i stwierdza się je również w przypadku innych przyczyn ostrego bólu w klatce piersiowej.<sup>5</sup> Ogólnie u pacjentów przyjmowanych na oddział ratunkowy z podejrzeniem MI wartość diagnostyczna charakterystyki bólu w klatce piersiowej dla rozpoznania MI jest ograniczona.<sup>5</sup> Starszy wiek, płeć męska, wywiad rodzinny choroby wieńcowej (CAD), cukrzyca, hiperlipidemia, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, dysfunkcja nerek, wcześniejsza manifestacja kliniczna CAD i choroba tętnic obwodowych bądź szyjnych zwiększają prawdopodobieństwo NSTE-ACS.<sup>6,7</sup> Okoliczności, które mogą nasilić lub przyspieszyć wystąpienie objawów NSTE-ACS, obejmują: niedokrwistość, zakażenie, stan zapalny, gorączkę, wzrost ciśnienia tętniczego, głód, stres emocjonalny oraz zaburzenia metaboliczne lub endokrynologiczne (w szczególności dotyczące tarczycy).

### 3.2. Badanie przedmiotowe


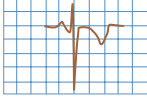


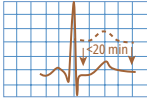
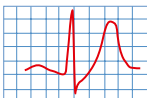



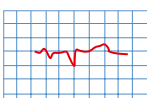
Badanie przedmiotowe u pacjentów z podejrzeniem NSTE-ACS jest często niecharakterystyczne.<sup>2</sup> Objawy niewydolności serca lub niestabilności hemodynamicznej bądź elektrycznej wymagają szybkiego rozpoznania i leczenia. Osłuchiwanie serca może ujawnić szmer skurczowy spowodowany niedokrwinną niedomykalnością mitralną – związaną z niekorzystnym rokowaniem – lub stenozą aortalną (naśladującą ostre zespoły wieńcowe [ACS]).<sup>8</sup> Rzadko szmer skurczowy może wskazywać na powikłanie mechaniczne (tj. pęknięcie mięśnia brodawkowatego lub ubytek w przegrodzie międzykomorowej) podostrego i być może nierozpoznanego MI. Badanie fizykalne może ujawnić objawy przedmiotowe niewieńcowych przyczyn bólu w klatce piersiowej (np. zatorowości płucnej, ostrego zespołu aortalnego, zapalenia mięśnia sercowego i osierdzia, stenozy aortalnej) lub patologii pozasercowych (np. odmy opłucnowej, zapalenia płuc

bądź chorób mięśniowo-szkieletowych). W tym przypadku obecność bólu w klatce piersiowej, który można odtworzyć poprzez ucisk wywierany na ścianę klatki piersiowej, ma względnie wysoką ujemną wartość predykcyjną dla NSTE-ACS.<sup>5</sup> Odpowiednio do obrazu klinicznego patologii jamy brzusznej (np. choroba refluksowa, kurcz lub zapalenie przełyku, wrzód żołądka, zapalenie pęcherzyka żółciowego lub zapalenie trzustki) można również uwzględnić w diagnostyce różnicowej. Różnice w wartościach ciśnienia tętniczego między górnymi a dolnymi kończynami lub między ramionami, niemierny tętno, poszerzenie żył szyjnych, szmer nad sercem, szmer tarcia i ból odtwarzany poprzez palpację ścian klatki piersiowej albo powłok brzusznych stanowią objawy sugestywne dla alternatywnego rozpoznania. Błądność, potliwość lub drżenia mogą ułatwić rozpoznanie stanów, które przyspieszają wystąpienie ACS, takich jak niedokrwistość i tyreotoksykoza.

## 4. Ocena ryzyka i wyników leczenia

### 4.1. Wskaźniki elektrokardiograficzne

Elektrokardiogram (EKG) wykonany przy przyjęciu stanowi użyteczne narzędzie przewidywania ryzyka. Pacjenci z ACS i obniżeniem odcinka ST w EKG mają gorsze rokowanie niż chorzy z prawidłowym EKG.<sup>9-11</sup> Obniżenie odcinka ST jest wskaźnikiem ryzyka nie tylko jakościowym, ale również ilościowym, ponieważ liczba odprawień z obniżeniem odcinka ST i stopień obniżenia tego odcinka (w pojedynczym odprawieniu lub jako suma obniżeń we wszystkich odprawieniach) są wskaźnikami rozległości niedokrwienia i korelują z rokowaniem.<sup>9,10,12</sup> Podczas gdy znaczenie prognostyczne obniżenia odcinka ST (RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 2) jest bezdyskusyjne, dowody dotyczące wartości rokowniczej izolowanego odwrócenia załamka T pozostają niejednoznaczne. Odwrócenie załamka T okazało się niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym niekorzystnego zdarzenia jedynie w badaniach, w których wymagane było stwierdzenie odwrócenia tego załamka w  $\geq 5-6$  odprawieniach;<sup>13-15</sup> natomiast w badaniach oceniających znaczenie rokownicze

	Wzorzec EKG	Kryterium	Znaczenie	Rycina
a	prawidłowy EKG		bez znaczenia	 wszystkie odprowadzenia
b	izolowane odwrócenie załamka T	odwrócenie załamka T o >1 mm w $\geq 5$ odprowadzeniach obejmujących I, II, aVL oraz $V_2-V_6$	jedynie niewielkie pogorszenie rokowania	 I, II, aVL lub $V_2-V_6$
c	obniżenie odcinka ST	punkt J obniżony o $\geq 0,5$ mm w odprowadzeniach $V_2$ i $V_3$ lub $\geq 1$ mm we wszystkich pozostałych odprowadzeniach, po którym następuje poziomy lub skośny w dół odcinek ST o czasie trwania $\geq 0,08$ s w $\geq 1$ odprowadzeniu (z wyjątkiem aVR)	bardziej nasilone niedokrwienie	 wszystkie odprowadzenia  wszystkie odprowadzenia
d	przejściowe uniesienie odcinka ST	uniesienie odcinka ST w $\geq 2$ sąsiadujących odprowadzeniach o $\geq 0,25$ mV u mężczyzn w wieku <40 lat, $\geq 0,2$ mV u mężczyzn w wieku $\geq 40$ lat lub o $\geq 0,15$ mV u kobiet w odprowadzeniach $V_2$ i $V_3$ i/lub o $\geq 0,1$ mV w pozostałych odprowadzeniach o czasie trwania <20 min	jedynie niewielkie pogorszenie rokowania	 wszystkie odprowadzenia
e	fala de Wintersa	1–3-milimetrowe ukośne do góry obniżenie odcinka ST w punkcie J w odprowadzeniach $V_1-V_6$ , które przechodzi w wysokie, dodatnie oraz symetryczne załamki T	proksymalne zamknięcie / ciężkie zwężenie LAD	 $V_1-V_6$
f	objaw Wellensa	izoelektryczny lub minimalnie uniesiony punkt J (<1 mm) + dwufazowe załamki T w odprowadzeniach $V_2$ i $V_3$ (typ A) lub symetrycznie i głębokie odwrócone załamki T w odprowadzeniach $V_2$ i $V_3$ , czasem w odprowadzeniach $V_1, V_4, V_5$ oraz $V_6$ (typ B)	proksymalne zamknięcie / ciężkie zwężenie LAD	 typ A $(V_1-V_2-V_3(-V_4))$  typ B $(V_1-V_2-V_3(-V_4))$
h	spoczynkowe odwrócenie załamka U	odrębne ujemne wychylenie odstępu T–P (ujemne w porównaniu do następującego odstępu P–R) brak początkowego dodatniego wychylenia załamka U niezamaskowany przez nakładanie z końcowym załamkiem T lub następującym załamkiem P w odprowadzeniach I, aVL oraz $V_4-V_6$	zamknięcie lub ciężkie zwężenie lewej tętnicy wieńcowej lub LAD	 I, aVL, $V_4-V_6$
i	niski woltaż zespołów QRS	woltaż zespołów QRS od szczytu do szczytu wynoszący <0,5 mV we wszystkich odprowadzeniach kończynowych oraz <1,0 mV we wszystkich odprowadzeniach przedsercowych	duże ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego	 wszystkie odprowadzenia

**RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 2.** Elektrokardiograficzne wskaźniki ryzyka u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST

Skróty: EKG – elektrokardiogram, LAD – gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej

odwrócenia załamka T w mniejszej liczbie odprowadzeń takiej korelacji nie stwierdzono.<sup>11,16,17</sup> Interpretację wartości prognostycznej odwrócenia

załamka T utrudniają niespójne definicje (tj. jego występowanie w  $\geq 2$  lub  $\geq 5$  odprowadzeniach). Znaczenie rokownicze odwrócenia załamka T

jest z pewnością mniejsze niż obniżenia odcinka ST, a odwrócenie załamka T nie modyfikuje wartości prognostycznej towarzyszącego obniżenia odcinka ST.<sup>17</sup> Obecność obniżenia odcinka ST >1 mm w ≥6 odprowadzeniach w powiązaniu z uniesieniem odcinka ST w aVR i/lub V<sub>1</sub>, w szczególności jeśli u chorego występuje niestabilność hemodynamiczna, sugeruje niedokrwienie z dorzeczka wielu naczyń lub ciasne zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej.<sup>18,19</sup> Przemijające uniesienie odcinka ST (RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 2) identyfikuje pacjentów ze względnie korzystnym rokowaniem i wymaga wczesnej, ale nie natychmiastowej strategii inwazyjnej (zob. ROZDZIAŁ 6.1.2.).<sup>20-22</sup> Poza odchyleniami odcinka ST i odwróceniem załamka T opisano dodatkowe zmiany w EKG, które mogą wskazywać na ciasne zwężenie lub nawet zamknięcie proksymalnego odcinka gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (LAD). Te zmiany EKG zidentyfikowano w dawnych, małych, jednoośrodkowych seriach przypadków, dlatego rzeczywista częstość ich występowania i wartość diagnostyczna pozostają nieznane (RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 2).

Nawet u ¼ pacjentów przyjmowanych z powodu NSTEMI-ACS może występować całkowite zamknięcie naczynia w angiografii (z malejącą częstością – prawej tętnicy wieńcowej [RCA], gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej [LCX] i LAD), które wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością.<sup>23</sup> Dlatego też w przypadku braku uniesienia odcinka ST identyfikacja zmian w EKG sugerujących taki obraz angiograficzny jest szczególnie istotna. W dawnych małych jednoośrodkowych seriach przypadków zidentyfikowano kilka typów zmian w EKG, które mogą wskazywać na obecność ciężkiej CAD (RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 2). W 1982 r. de Zwaan i wsp. opisali nieprawidłową morfologię odcinka ST i załamka T obecnie znaną jako kryterium zespołu Wellensa (RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 2F i 2G).<sup>24</sup> W badaniu 1260 pacjentów hospitalizowanych z powodu niestabilnej dławicy pomiędzy lipcem 1980 r. a grudniem 1985 r. u 204 (16%) z nich występowały takie zmiany w EKG.<sup>25</sup> Po wykluczeniu chorych z niedawnym MI i tych z niepełnymi danymi pozostałych 180 poddano dalszej analizie. U wszystkich tych pacjentów występowało ≥50% zwężenie w proksymalnym odcinku LAD, a u 18% – całkowite zamknięcie naczynia. Typ A zmian (RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 2F) stwierdzono u 25%, a typ B (RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 2G) u 75% chorych.<sup>25</sup> W 2008 r. de Winter i wsp.<sup>26</sup> opisali inną nieprawidłową morfologię odcinka ST i załamka T, wskazującą na proksymalne zamknięcie LAD (RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 2E). Takie zmiany w EKG stwierdzono u 30 spośród 1532 pacjentów (2%) w bazie danych autorów badania dotyczącej przeszklonych interwencji wieńcowych (PCI).<sup>26</sup> Gerson i McHenry zidentyfikowali odwrócenie fali U w spoczynku jako wskaźnik predykcyjny CAD obejmującej pień lewej tętni-

cy wieńcowej lub LAD (92% dodatnia wartość predykcyjna) u chorych kierowanych na koronarografię (RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 2H).<sup>27</sup> W świetle analizy Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) ECG i danych badaczy rejestru Canadian ACS I, niski woltaż QRS (RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 2I) przy przyjęciu identyfikuje chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem zgonu w okresie hospitalizacji i następnych 6 mies.,<sup>28</sup> chociaż niski woltaż QRS nie wiązał się istotnie z 6-miesięczną śmiertelnością po uwzględnieniu czynników predykcyjnych ujętych w modelu ryzyka GRACE, który szacuje 6-miesięczną śmiertelność po wypisie i uwzględnia przebyty MI oraz niewydolność serca.<sup>28</sup> Poza nieprawidłowymi morfologiami QRS-ST-T w przebiegu NSTEMI-ACS często występuje migotanie przedsionków (AF), które niezależnie wiązało się ze śmiertelnością w analizie Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDHEART).<sup>29</sup>

#### 4.3. Kliniczne skale oceny ryzyka

Pierwotnie skala ryzyka GRACE powstała w celu oszacowania ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego.<sup>30</sup> W istocie wszystkie modele skal ryzyka GRACE, które oblicza się przy przyjęciu, uwzględniają 8 tych samych zmiennych w celu przewidywania ryzyka (4 zmienne ciągłe: wiek, skurczowe ciśnienie tętnicze [SBP], częstotliwość rytmu serca i stężenie kreatyniny w surowicy; 3 zmienne binarne: zatrzymanie krążenia przy przyjęciu, zwiększone stężenie biomarkerów sercowych i występowanie odchylenia odcinka ST, oraz 1 zmienną kategoriową: klasę Killipa przy przyjęciu). Ciężar tych zmiennych różni się jednak zależnie od wersji modelu. Zmienne ciągłe wpisuje się raczej w określony zakres wartości niż wprowadza jako dokładne wartości liczbowe w kalkulatorach skal ryzyka GRACE (tj. poprzez drukowane wykresy, kalkulatory internetowe i aplikacje w telefonach komórkowych). Kalkulatory skal ryzyka GRACE wykorzystują następnie punkty środkowe wybranych zakresów wartości w celu oszacowania ryzyka. W przypadku skali GRACE 2.0 można obliczyć ryzyko przy użyciu zmodyfikowanego modelu, w którym stężenie kreatyniny i skalę Killipa zastępuje się w przypadku niedostępności tych danych odpowiednio informacją o występowaniu niewydolności nerek i stosowaniu diuretyków.<sup>31</sup> Co istotne, zmienne wykorzystywane w skali ryzyka GRACE w celu przewidywania ryzyka po wypisie są inne.<sup>32</sup> Kalkulator internetowy, który udostępnia grupa badawcza GRACE, można znaleźć pod adresem URL [https://www.outcomes-unmassed.org/risk\\_models\\_grace\\_orig.aspx](https://www.outcomes-unmassed.org/risk_models_grace_orig.aspx) dla skali ryzyka GRACE 1.0 i [www.outcomes-unmassed.org/grace/acs\\_risk2/index.html](https://www.outcomes-unmassed.org/grace/acs_risk2/index.html) dla skali ryzyka GRACE 2.0. Skalę ryzyka GRACE opracowaną oryginalnie w celu przewidywania ryzyka zgo-

**TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 1. Skale kliniczne stosowane do oceny ryzyka**

Wersja	Metoda obliczania	Kohorta analizowana	Liczba zmiennych	Punkt końcowy	Założenia modelu	Wynik modelu	Statystyka c dla populacji z NSTE-ACS w kohorcie analizowanej
1.0	obliczenia ręczne	11 389 pacjentów zrekrutowanych od kwietnia 1999 r. do marca 2001 r. <sup>30</sup>	8	ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego	związek liniowy między predyktorem ciągłym a ryzykiem <sup>30,32,37</sup>	wynik jest przekształcany na łączne ryzyko w procentach za pomocą nomogramu	0,83 <sup>30</sup>
	obliczenia ręczne	15 007 pacjentów zrekrutowanych od kwietnia 1999 r. do marca 2002 r. <sup>32</sup>	9	ryzyko zgonu w ciągu 6 mies. od wypisu ze szpitala			0,78 <sup>32</sup>
	kalkulator internetowy lub kalkulator na iPhone'a/iPada	21 688 pacjentów zrekrutowanych od kwietnia 1999 r. do września 2005 r. <sup>37</sup>	8	ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego			nieznana
2.0	kalkulator internetowy lub aplikacja na iPhone'a/Androida	nieznana	8	ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego	związek liniowy między predyktorem ciągłym a ryzykiem	nieznany	nieznana
		nieznana	8	ryzyko zgonu w ciągu 6 mies. od przyjęcia do szpitala	związek liniowy między predyktorem ciągłym a ryzykiem	wynik jest przekształcany na łączne ryzyko wyrażone w procentach za pomocą nomogramu; ryzyko jest korygowane o 80/91 w celu odzwierciedlenia całkowitej śmiertelności w różnych populacjach	nieznana
		32 037 pacjentów zrekrutowanych od stycznia 2002 r. do grudnia 2007 r. <sup>38</sup>	8	ryzyko zgonu w ciągu 1 roku od przyjęcia do szpitala	związek nieliniowy między predyktorem a ryzykiem <sup>38</sup>	wyniki modelu są wykorzystywane bezpośrednio do obliczania łącznego ryzyka w procentach	0,82 <sup>938</sup>
		1274 pacjentów zrekrutowanych w Wielkiej Brytanii <sup>38,39</sup>	8	ryzyko zgonu lub MI w ciągu 1 roku od przyjęcia do szpitala			0,74 <sup>638</sup>
			8	ryzyko zgonu w ciągu 3 lat od przyjęcia do szpitala			0,78 <sup>238</sup>

Skróty: MI – zawał mięśnia sercowego, NSTE-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST

nu wewnątrzszpitalnego można obliczyć przy użyciu papierowego arkusza przedstawionego na RYCINIE UZUPEŁNIAJĄCEJ 3, który zaadaptowano z oryginalnego opracowania.<sup>30</sup> W TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 1 zawarto przegląd dostępnych modeli skal ryzyka GRACE.

W świetle wyników małego badania stosowanie troponiny sercowej T mierzonej metodą wysokoczułą w porównaniu z metodą konwencjonalną nie zmienia zdolności dyskryminacyjnej skali ryzyka GRACE.<sup>33</sup> Wersje 1.0 i 2.0 GRACE, które powstały w oparciu o populacje włączone

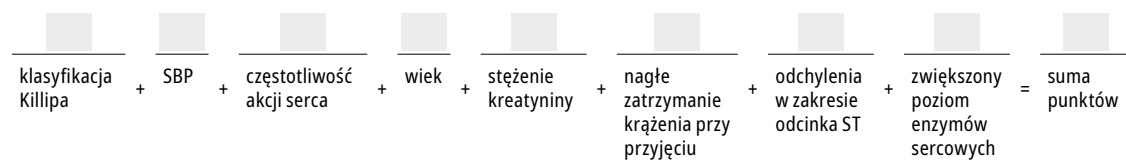


### 1. Określ liczbę punktów należnych za każdy z czynników predykcyjnych:

klasyfikacja Killipa	liczba punktów	SBP, mm Hg	liczba punktów	częstotliwość akcji serca, uderzenia/min	liczba punktów	wiek, lata	liczba punktów	stężenie kreatyniny, mg/dl	liczba punktów
I	0	≤80	58	≤50	0	≤30	0	0–0,39	1
II	20	80–99	53	50–69	3	30–39	8	0,40–0,79	4
III	39	100–119	43	70–89	9	40–49	25	0,80–1,19	7
IV	59	120–139	34	90–109	15	50–59	41	1,20–1,59	10
		140–159	24	110–149	24	60–69	58	1,60–1,99	13
		160–199	10	150–199	38	70–79	75	2,00–3,99	21
		≥200	0	≥200	46	80–89	91	>4,0	28
						≥90	100		

pozostałe czynniki ryzyka	liczba punktów
nagłe zatrzymanie krążenia przy przyjęciu	39
odchylenia w zakresie odcinka ST	28
zwiększony poziom enzymów sercowych	14

### 2. Zsumuj punkty za wszystkie czynniki predykcyjne



### 3. Określ ryzyko odpowiadające sumie punktów

suma punktów	≤60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	≥250
prawdopodobieństwo zgonu wewnątrzszpitalnego, %	≤0,2	0,3	0,4	0,6	0,8	1,1	1,6	2,1	2,9	3,9	5,4	7,3	9,8	13	18	23	29	36	44	≥52

Przykładowo: pacjent zostaje przypisany do klasy II wg Killipa, SBP wynosi 100 mm Hg, częstotliwość akcji serca to 100 uderzeń/min, pacjent ma 65 lat, stężenie kreatyniny wynosi 1 mg/dl, pacjent nie miał nagłego zatrzymania krążenia przy przyjęciu, lecz stwierdzono odchylenia odcinka ST oraz zwiększony poziom enzymów sercowych. Jego wynik to: 20 + 53 + 15 + 58 + 7 + 0 + 28 + 14 = 196. Prawdopodobieństwo zgonu wewnątrzszpitalnego u takiego pacjenta wynosi 16%.

Z drugiej strony pacjent z klasą I wg Killipa, SBP wynoszącym 80 mm Hg, częstotliwością akcji serca 60 uderzeń/min, w wieku 55 lat, ze stężeniem kreatyniny wynoszącym 0,4 mg/dl oraz bez dodatkowych czynników ryzyka uzyskałby następujący wynik: 0 + 58 + 3 + 41 + 1 = 103, co odpowiada prawdopodobieństwu zgonu wewnątrzszpitalnego wynoszącemu 0,9%.

**RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 3.** Skale kliniczne służące do oceny ryzyka. Rycina została zaadaptowana przez Granger i wsp.<sup>30</sup> i przedstawia schemat pozwalający na obliczenie wyniku w skali GRACE

Skróty: SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze

do analiz przed ponad 10 laty, prawdopodobnie przeszacowywały ryzyko, ale zdolność tych skal do rozgraniczenia ryzyka między małym a dużym pozostaje dobra.<sup>34-36</sup>

## 5. Leczenie farmakologiczne niedokrwienia

### 5.2.1. Wspomagające leczenie farmakologiczne

Uwolnienie od bólu w klatce piersiowej w celu zapewnienia komfortu, ale również w celu obniżenia aktywacji układu współczulnego jest kluczowe u pacjentów z NSTEMI-ACS. Opioidy (np. morfina *i.v.*) są w tym przypadku najczęściej stosowanymi analgetykami. Niemniej należy mieć na uwadze, że stosowanie morfiny wiąże się ze słabszym wychwytem i opóźnionym początkiem działania przeciwplatekcyjnych leków, co może doprowadzić do wczesnego niepowodzenia terapii u po-

datnych chorych.<sup>40</sup> Podaż tlenu jest zasadniczo wskazana u pacjentów z hipoksemią i saturacją tlenem <90% lub u chorych z dyskomfortem towarzyszącym oddychaniu. Interesująca jest możliwość szkodliwości hiperoksji u niektórych pacjentów, sugerowana we wcześniejszych badaniach i prawdopodobnie związana z nasileniem uszkodzenia mięśnia sercowego.<sup>41</sup> Dlatego też nie zaleca się rutynowej podaży tlenu w przypadku saturacji tlenem >90%. Niepokój jest naturalną reakcją na ból w klatce piersiowej i w takich przypadkach należy rozważyć podanie łagodnego leku uspokajającego (zwykle benzodiazepiny).

### 5.2.2. Azotany i β-adrenolityki

Azotany podawane *i.v.* są skuteczniejsze w ograniczaniu objawów i doprowadzaniu do rezolucji

obniżenia ST w EKG niż azotany podawane podjęzykowo. Monitorując ciśnienie tętnicze, należy zwiększać dawkę leków do czasu ustąpienia objawów, a u pacjentów z nadciśnieniem – do uzyskania normalizacji ciśnienia, o ile nie występują działania niepożądane (w szczególności ból głowy lub hipotensja). Poza kontrolą objawów nie ma wskazań do leczenia azotanami. Chorym, którzy niedawno przyjęli inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (np. sildenafil lub wardeofil w ciągu 24 h i tadalafil w ciągu 48 h) nie powinno się podawać azotanów z powodu ryzyka głębokiej hipotensji.  $\beta$ -adrenolityki ograniczają zużycie tlenu przez mięsień sercowy poprzez zwalnianie częstotliwości rytmu serca, zmniejszenia ciśnienia tętniczego i kurczliwości mięśnia sercowego. Azotany podawane podjęzykowo lub *i.v.* oraz wczesne rozpoczęcie leczenia  $\beta$ -adrenolitykami zaleca się u pacjentów z utrzymującymi się objawami niedokrwienia i bez przeciwwskazań do odpowiedniej klasy leków. Zaleca się również kontynuowanie przewlekłej terapii  $\beta$ -adrenolitykami, o ile chorego nie zakwalifikowano do klasy III lub wyższej w klasyfikacji Killipa. Ponieważ jedynie u niewielkiej mniejszości pacjentów włączonych do randomizowanych kontrolowanych badań (RCT) z wczesnym leczeniem  $\beta$ -adrenolitykiem występował zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI),<sup>42</sup> nie jest możliwe formułowanie wniosków z randomizowanych badań. Niemniej w obserwacyjnym badaniu rejestrowym obejmującym 21 822 pacjentów z NSTEMI<sup>42</sup> stwierdzono, że u chorych obciążonych ryzykiem rozwinięcia wstrząsu kardiogenego (CS) (np. z  $\geq 2$  wyznacznikami spośród: wiek  $>70$  lat, częstotliwość rytmu serca  $>110$  uderzeń/min i/lub SBP  $<120$  mm Hg) wstrząs lub zgon wystąpiły istotnie częściej u pacjentów otrzymujących  $\beta$ -adrenolityki bardzo wcześnie na oddziale ratunkowym w porównaniu z chorymi leczonymi nimi później, w ciągu 24 h od przyjęcia do szpitala. Dlatego należy unikać wczesnej podaży  $\beta$ -adrenolityków u takich pacjentów, w szczególności przy nieznannej czynności lewej komory (LV).  $\beta$ -adrenolityków nie należy stosować u chorych z objawami potencjalnie związanymi z kurczem naczyń wieńcowych lub użyciem kokainy, gdyż mogą sprzyjać takiej reakcji naczyniowej poprzez wazokonstrykcję za pośrednictwem  $\alpha$ -receptorów – nieobjętych działaniem  $\beta$ -adrenolityków – której nie równoważy wazodylatacja za pośrednictwem receptorów  $\beta$ .

### 5.3.1. Pacjenci z migotaniem przedsionków bez mechanicznych protez zastawkowych lub umiarkowanej i ciężkiej stenozy mitralnej poddani przezskórnej interwencji wieńcowej lub leczeni zachowawczo

Pojedynczą terapię przeciwplateletową kłopidogrelem po raz pierwszy oceniono w badaniu What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation

and coronary Stenting (WOEST), gdzie 573 pacjentów zrandomizowano do podwójnej terapii przeciwzakrzepowej (DAT) za pomocą doustnego leku przeciwkrzepliwego (OAC) i kłopidogrelu (75 mg/d) lub do potrójnej terapii przeciwzakrzepowej (TAT) z użyciem OAC, kłopidogrelu i kwasu acetylosalicylowego 80 mg/d.<sup>43</sup> Leczenie kontynuowano przez 1 mies. po implantacji stentu metalowego (35% pacjentów) i przez 1 rok po wszczepieniu stentu uwalniającego lek (65% pacjentów).<sup>43</sup> PCI wykonano w trakcie leczenia antagonistą witaminy K (VKA) u 1/2 pacjentów, a 1/3 z nich miała NSTEMI-ACS. U większości chorych (74%) wykorzystano dostęp udowy. Pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci jakiegokolwiek krwawienia według klasyfikacji Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) wystąpił istotnie rzadziej w ramieniu DAT vs TAT (19,5 vs 44,9%, hazard względny [HR] 0,36, 95% przedział ufności [CI] 0,26–0,50,  $P < 0,001$ ), podczas gdy nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących poważnych krwawień. Częstość wystąpienia MI, udaru mózgu, rewaskularyzacji docelowego naczynia lub zakrzepicy w stencie nie różniły się istotnie, ale śmiertelność ogólna po roku była mniejsza w grupie DAT (2,5 vs 6,4%,  $P = 0,027$ ).

W badaniu Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation (ISAR-TRIPLE) 614 pacjentów (1/3 z ACS) poddanych stentowaniu i wymagających OAC zrandomizowano do 6-tygodniowej lub 6-miesięcznej terapii kłopidogrelem w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym i VKA.<sup>44</sup> Częstość wystąpienia pierwotnego punktu końcowego obejmującego zgon, MI, zakrzepicę w stencie, udar niedokrwienny lub poważne krwawienie według TIMI po 9 mies. nie różniła się między grupą 6-tygodniowej i 6-miesięcznej TAT (9,8 vs 8,8%, HR 1,14, 95% CI 0,68–1,91,  $P = 0,63$ ); to samo dotyczyło częstości zgonu, MI, zakrzepicy w stencie i udaru niedokrwiennego mózgu, rozpatrywanych łącznie (4,0 vs 4,3%, HR 0,93, 95% CI 0,43–2,05,  $P = 0,87$ ). Co więcej, nie obserwowano różnic w częstości poważnego krwawienia (5,3 vs 4,0%, HR 1,35, 95% CI 0,64–2,84,  $P = 0,44$ ). Protezy zastawkowe serca miało 10% chorych z badania WOEST i 7% z badania ISAR-TRIPLE. Analiza podgrup z badania WOEST wykazała, że pacjenci z protezami zastawkowymi przyjmujący DAT odnoszą porównywalną korzyść co populacja ogólna.

W badaniu 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 (PIONEER AF-PCI) 2124 pacjentów z AF (51–53% z ACS [12–14% z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST – STEMI]) po niedawnym stentowaniu zrandomizowano do grupy przyjmującej rywaroksaban 15 mg 1  $\times$  dz. z inhibitorem receptora

P2Y<sub>12</sub> przez 12 mies. (grupa 1), przyjmującej rywaroksaban 2,5 mg 2 × dz. z podwójną terapią przeciwplatekową (DAPT) przez 1, 6 lub 12 mies. (grupa 2) lub otrzymującej standardową terapię VKA z DAPT przez 1, 6 lub 12 mies. (grupa 3).<sup>45</sup> Inhibitorem receptora P2Y<sub>12</sub> był kłopidogrel u 93–96% pacjentów, a DAPT kontynuowano do 12 mies. u 49% pacjentów. Częstość pierwotnego punktu końcowego obejmującego klinicznie istotne krwawienia była mniejsza w 2 grupach otrzymujących rywaroksaban niż w grupie otrzymującej standardową terapię (16,8% w grupie 1, 18,0% w grupie 2 i 26,7% w grupie 3; HR [grupa 1 vs grupa 3] 0,59, 95% CI 0,47–0,76, P < 0,001; HR [grupa 2 vs grupa 3] 0,63, 95% CI 0,50–0,80, P < 0,001). U chorych z ACS trend w kierunku mniejszej częstości klinicznie istotnych krwawień był silniejszy w przypadku pacjentów z grupy 2 niż 1. Częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udaru mózgu były porównywalne w 3 grupach, natomiast częstość zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub rehospitalizacji – istotnie mniejsza po roku w 2 grupach otrzymujących rywaroksaban w porównaniu z grupą leczoną standardowo (34,9% w grupie 1, 31,9% w grupie 2 i 41,9% w grupie 3; HR [grupa 1 vs grupa 3] 0,79, 95% CI 0,66–0,94, P = 0,008; HR [grupa 2 vs grupa 3] 0,75, 95% CI 0,62–0,90, P = 0,002).<sup>46</sup>

Badanie Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (RE-DUAL PCI) objęło 2725 pacjentów (50% z ACS [2% ze STEMI]) ostatnio poddanych stentowaniu,<sup>47</sup> których zrandomizowano do grupy otrzymującej TAT złożoną z VKA, inhibitora receptora P2Y<sub>12</sub> i kwasu acetylosalicylowego (przez 1–3 mies.) lub grupy otrzymującej DAT z dabigatranem (110 mg lub 150 mg 2 × dz.) i inhibitorem receptora P2Y<sub>12</sub> (bez kwasu acetylosalicylowego). Stosowanymi inhibitorami receptora P2Y<sub>12</sub> były kłopidogrel i tikagrelor (odpowiednio u 87% i 13% pacjentów). Pierwotny punkt końcowy w postaci poważnego krwawienia lub istotnego klinicznie krwawienia innego niż poważne występował z częstością 15,4% w grupie przyjmującej DAT 110 mg w porównaniu z 26,9% w grupie otrzymującej TAT (HR 0,52, 95% CI 0,42–0,63, P < 0,001 dla równoważności pierwszej strategii i P < 0,001 dla jej wyższości) oraz z częstością 20,2% w grupie otrzymującej DAT 150 mg w porównaniu z 25,7% w odpowiadającej jej grupie przyjmującej TAT. W badaniu oceniono również równoważność DAT z dabigatranem (kombinacje obu dawek) i TAT w odniesieniu do złożonego punktu końcowego dotyczącego skuteczności interwencji, obejmującego zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (MI, udar mózgu lub zatorowość systemową), zgon lub nieplanową rewaskularyzację. Częstość złożonego punktu końcowego dotyczącego skuteczności wynosiła 13,7% w obu łącznie rozpatrywanych gru-

pach DAT w porównaniu z 13,4% w grupie TAT (HR 1,04, 95% CI 0,84–1,29, P = 0,005 dla równoważności). Badanie RE-DUAL PCI nie miało dostatecznej mocy statystycznej dla poszczególnych niedokrwiennych punktów końcowych, takich jak zakrzepica w stencie, która wystąpiła 2 razy częściej w grupie otrzymującej DAT 110 mg w porównaniu z grupą przyjmującą TAT.

W badaniu Antithrombotic Therapy After Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation (AUGUSTUS) 4614 pacjentów z AF ostatnio leczonych PCI lub z rozpoznaniem ACS zrandomizowano do grupy przyjmującej apiksaban (5 mg 2 × dz.) lub grupy otrzymującej VKA (międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR] 2–3).<sup>48</sup> Badanie przeprowadzono w schemacie czynnikowym 2 × 2 z podawaniem inhibitora receptora P2Y<sub>12</sub> wszystkim pacjentom do 6 mies., natomiast chorzy przydzieleni do grupy apiksabanu lub VKA byli randomizowani dalej do przyjmowania kwasu acetylosalicylowego lub placebo. Pierwotny punkt końcowy złożony z poważnych krwawień lub krwawień klinicznie istotnych innych niż poważne stwierdzono u 10,5% pacjentów otrzymujących apiksaban w porównaniu z 14,7% przyjmujących VKA (HR 0,69, 95% CI 0,58–0,81, P < 0,001 dla równoważności oraz wyższości) i u 16,1% chorych otrzymujących kwas acetylosalicylowy w porównaniu z 9,0% przyjmującymi placebo (HR 1,89, 95% CI 1,59–2,24, P < 0,001). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zgon lub hospitalizację i łącznie rozpatrywane zdarzenia niedokrwienne. W grupie apiksabanu stwierdzono mniejszą częstość zgonu lub hospitalizacji w porównaniu z grupą VKA (23,5 vs 27,4%, HR 0,83, 95% CI 0,74–0,93, P = 0,002) – głównie wynikającą z ograniczenia hospitalizacji – oraz porównywalną częstość zdarzeń niedokrwiennych. Pacjenci w grupie kwasu acetylosalicylowego mieli podobną częstość zgonu lub hospitalizacji do stwierdzanej w grupie placebo.

W badaniu Edoxaban Treatment versus VKA in Patients with AF Undergoing PCI (ENTRUST-AF) 1506 pacjentów z AF skutecznie leczonych PCI (≥25% z ACS) zrandomizowano do grupy przyjmującej edoksaban 60 mg/d z inhibitorem receptora P2Y<sub>12</sub> lub do grupy otrzymującej VKA i DAPT z inhibitorem receptora P2Y<sub>12</sub> i kwasem acetylosalicylowym (przez 1–12 mies.).<sup>49</sup> Pierwotny punkt końcowy obejmował poważne krwawienie lub krwawienie klinicznie istotne, inne niż poważne. Badanie wykazało brak równoważności terapii w odniesieniu do pierwotnego punktu końcowego, ale w przeciwieństwie do innych badań – również brak przewagi strategii DAT z edoksabanem.<sup>50</sup>

Wszystkie poszczególne badania miały dostateczną moc statystyczną do określenia bezpieczeństwa ocenianej strategii, jednak były zbyt małe, by wiarygodnie ocenić różnice dotyczące indywidualnych niedokrwiennych punktów koń-

cowych. Niedawna metaanaliza badań WOEST, ISAR-TRIPLE, PIONEER-AF i RE-DUAL wykazała, że DAT wiąże się z 47% redukcją częstości poważnych i mniejszych krwawień według TIMI (4,3 vs 9,0%, HR 0,53, 95% przedział wiarygodności 0,36–0,85, I<sup>2</sup> = 42,9%) w porównaniu z TAT. Dodatkowo nie stwierdzono różnicy częstości zdefiniowanych w badaniach poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE; 10,4 vs 10,0%, HR 0,85, 95% przedział wiarygodności 0,48–1,29, I<sup>2</sup> = 58,4%) lub różnicy częstości poszczególnych punktów końcowych obejmujących śmiertelność całkowitą, zgonu sercowe, MI, zakrzepicę w stencie lub udar mózgu pomiędzy 2 badanymi ramionami.<sup>51</sup> W bardziej współczesnej metaanalizie (obejmującej ENTRUST-AF PCI) uwzględniono wszystkie 4 RCT oparte na lekach przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC), w których porównano DAT vs TAT u pacjentów z AF poddanych PCI, z łączną liczbą 10 234 chorych (DAT = 5496; TAT = 4738).<sup>52</sup> Pierwotny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa (International Society on Thrombosis and Haemostasis major or clinically relevant non-major bleeding) wystąpił z istotnie mniejszą częstością przy DAT vs TAT (ryzyko względne [RR] 0,66, 95% CI 0,56–0,78, P < 0,0001), konsekwentnie przy uwzględnieniu wszystkich dostępnych definicji krwawienia. Z tą korzyścią kontrastował istotny wzrost częstości zakrzepicy w stencie (RR 1,59, 95% CI 1,01–2,50, P = 0,04). Nie stwierdzono istotnych różnic w śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej, udarze mózgu i MACE.<sup>52</sup> Oznacza to bezwzględna redukcję częstości poważnych zdarzeń krwotocznych o 2% w porównaniu z bezwzględnym zwiększeniem częstości zakrzepicy w stencie o 0,4%, bez wpływu na wszystkie MACE. Subanaliza badania AUGUSTUS wykazała, że częstość występowania zakrzepicy w stencie, podobnie jak krwawień, była największa w pierwszych 30 dniach.<sup>53</sup>

Ocenę wskazań do OAC należy okresowo ponawiać i kontynuować leczenie jedynie, gdy istnieje jednoznaczne uzasadnienie dla jego prowadzenia (np. napadowe, przetrwałe lub utrwalone AF z punktacją w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2; mechaniczna proteza zastawkowa serca; wywiad niedawnej lub nawracającej zakrzepicy żył głębokich bądź zatorowości płucnej). Powinno się unikać stosowania prasugrelu lub tikagreloru jako składowych TAT przy braku danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności takiego postępowania, mimo że było ono przedmiotem oceny u niewielkiej liczby pacjentów. Należy uważnie monitorować intensywność dawkowania OAC z docelowym INR 2,0–2,5 u chorych leczonych VKA (z wyjątkiem osób z mechanicznymi protezami zastawkowymi w pozycji mitralnej). U pacjentów leczonych NOAC należy zastosować najmniejszą dawkę zatwierdzoną do terapii w prewencji udaru mózgu.

## 5.4. Postępowanie w przypadku ostrych incydentów krwawienia

### 5.4.1. Ogólne działania wspomagające

Zalecenia dotyczące resuscytacji pacjentów we wczesnym okresie wstrząsu krwotocznego lub w trakcie aktywnego krwawienia zmieniały się w czasie.<sup>54</sup> Tradycyjne podejście w postaci szybkiej podaży płynów w bolusie w celu normalizacji ciśnienia tętniczego podczas aktywnego krwawienia zmieniło się na rzecz tolerowania mniejszego ciśnienia niż prawidłowe (np. zamierzonej hipotensji). Korzyści z takiego postępowania obejmują ograniczenie epizodów krwawienia, szybszą hemostazę i ochronę natywnego układu krzepnięcia.<sup>54</sup> Negatywne aspekty to opóźnienie reperfuzji niedokrwionych tkanek i dłuższe utrzymywanie się wstrząsu. Nierozstrzygnięte pozostają pytania o bezpieczny czas utrzymywania zamierzonej hipotensji czy o stosunek ryzyka do korzyści takiego podejścia u pacjentów dużego ryzyka, z towarzyszącymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, bardziej podatnych na uszkodzenie niedokrwiennie związane z hipotensją.<sup>54</sup>

### 5.4.2. Zdarzenia krwotoczne w trakcie terapii lekami przeciwplatetkowymi

Ze względu na brak antidotum na doustne inhibitory płytek opcje leczenia u pacjentów z czynnymi krwawieniami poddawanych terapii przeciwplatekowej są ograniczone. Chociaż w powyższej sytuacji przetaczanie płytek w celu uzyskania poprawy ich czynności stosowano na szeroką skalę, jedynie w nielicznych badaniach oceniano skuteczność takiego podejścia.<sup>55,56</sup> Co więcej, brakuje odpowiednich badań dotyczących pacjentów z CAD. Podczas gdy agregację płytek hamowaną przez kwas acetylosalicylowy można odbudować po przetoczeniu 2–5 jednostek płytek, przywrócenie czynności płytek zależnej od adenozyndifosforanu jest znacznie trudniejsze.<sup>57</sup> U chorych leczonych prasugrelem lub kłopidogrelem przetaczanie płytek może skutecznie odbudować ich funkcję po 4–6 h od ostatniego przyjęcia leku.<sup>58</sup> U pacjentów przyjmujących tikagrelor usunięcie leku i przywrócenie hemostazy przez przetoczone płytki może zająć ≥ 24 h. Niedawno opracowano antidotum na tikagrelor, które w badaniach przedklinicznych wykazywało zdolność do szybkiego odwrócenia działania tikagreloru, co przekładało się na stopniową normalizację agregacji płytek indukowanej adenozyndifosforanem.<sup>59,60</sup>

### 5.4.3. Zdarzenia krwotoczne w trakcie terapii antagonistami witaminy K

Spowodowanie efektu przeciwzakrzepowego przez VKA wymaga ograniczenia działania protrombiny (czynnika II), którą charakteryzuje względnie długi okres półtrwania (~60–72 h) w porównaniu z czasem 6–24 h charakteryzującym inne czynniki zależne od witaminy K. Przy leczeniu warfaryną potrzeba ~2,5 dnia, aby wartość INR zawarta w przedziale 6,0–10,0 zmniejszyła się

do 4,0.<sup>61</sup> Podczas gdy acenokumarol ma krótki okres półtrwania i czas wymagany do efektywnego zmniejszenia wartości INR może wynosić <1 dzień u większości pacjentów, dłuższy okres półtrwania warfaryny lub fenpropakumonu będzie skutkowało znacznie wolniejszym spadkiem INR.<sup>62,63</sup> Okres półtrwania fluindionu jest porównywalny z warfaryną, stąd należy oczekiwać podobnej dynamiki zmniejszania się wartości INR. Ryzyko zdarzeń krwotocznych istotnie się zwiększa, gdy INR przekracza 4,5. W 4 RCT porównano witaminę K<sub>1</sub> z placebo u pacjentów z INR 4,5–10,0, bez czynnego krwawienia.<sup>62,64–66</sup> Mimo że u chorych otrzymujących witaminę K nastąpiło szybsze odwrócenie nadmiernego efektu terapeutycznego VKA, nie było dowodów na korzyść z podania witaminy K w aspekcie klinicznie istotnych punktów końcowych, obejmujących poważne krwawienia lub zdarzenia zakrzepowozatorowe. Podanie witaminy K<sub>1</sub> można rozważyć w sytuacji braku czynnego krwawienia u pacjentów z INR >10, gdyż ryzyko krwawień może być wówczas znaczące. W przypadku poważnego lub zagrażającego życiu krwawienia w trakcie leczenia VKA należy rozważyć równoległe podanie witaminy K<sub>1</sub> z czynnikiem szybko odwracającym działanie VKA (np. koncentratem zespołu protrombiny, świeżo mrożonym osoczem lub rekombinowanym aktywowanym czynnikiem VII). Świeżo mrożone osocze pozostaje najszerzej stosowanym produktem zastępującym czynniki krzepnięcia, podawanym w celu pilnego odwrócenia działania leków przeciwkrzepliwych będących pochodnymi kumaryny.<sup>67</sup> Nieaktywowane koncentraty zespołu protrombiny są prawdopodobnie skuteczniejsze niż osocze w korygowaniu wartości INR, nie wymagają wykonania próby krzyżowej, są inaktywowane z punktu widzenia wirusologicznego, ich podanie nie stwarza ryzyka przeciążenia objętościowego i można je przetoczyć w ciągu 15–30 min.<sup>68</sup> Koncentraty czynników zespołu protrombiny potencjalnie wiążą się z mniejszym ryzykiem zakrzepowym niż rekombinowany aktywowany czynnik VII, który należy stosować jedynie w razie niedostępności koncentratów zespołu protrombiny.<sup>68</sup> Do czynnika(-ów) szybko odwracających działanie VKA należy dołączyć witaminę K<sub>1</sub> w postaci powolnego wlewu w dawce 5–10 mg *i.v.* – ze względu na szybszy początek działania leku w porównaniu z jego podaniem drogą doustną.<sup>68</sup> W celu minimalizowania ryzyka reakcji anafilaktycznych witaminę K powinno się rozcieńczyć w ≥50 ml płynu *i.v.* i podawać przy użyciu pompy infuzyjnej przez ≥20 min.

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

Poprawy hemostazy po odstawieniu NOAC należy oczekiwać w ciągu 12–24 h. U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek przewidywany okres eliminacji leku jest dłuższy, zwłaszcza w przypadku

stosowania dabigatranu. U chorych z czynnymi, zagrażającymi życiu krwawieniami skojarzonymi z leczeniem dabigatranem, w szczególności przy współistniejącej dysfunkcji nerek, powinno się utrzymać odpowiednią diurezę. Można rozważyć dializę, chociaż jej planowanie w tym wskazaniu stanowi wyzwanie, a doświadczenie jest ograniczone.<sup>69</sup> Krwawienie wewnątrzczaszkowe lub obejmujące krytyczny narząd, taki jak gałka oczna, wymaga natychmiastowych działań, których celem jest zneutralizowanie efektu przeciwkrzepliwego NOAC. Pierwszoplanowym czynnikiem odwracającym działanie przeciwkrzepliwego, którego podanie należy rozważyć, jest swoiste antidotum dabigatranu – idarucyzumab,<sup>70</sup> skutecznie oceniony w niekontrolowanym badaniu III fazy, w dawce 5 g *i.v.* u pacjentów z nieopanowanymi jawnymi krwawieniami albo wymagającymi leczenia operacyjnego.<sup>71</sup> Koncentraty zespołu protrombiny lub aktywowane koncentraty zespołu protrombiny (tj. dodatkowo z aktywowanym czynnikiem VII) można rozważyć w ramach leczenia drugiego wyboru, w przypadku niedostępności idarucyzumabu.<sup>70,72</sup> W oparciu o badania z koncentratami czynników zespołu protrombiny w modelach przedklinicznych i u zdrowych ochotników sugeruje się podanie wstępnej dawki 25 U/kg, z powtórными dawkami, jeśli to klinicznie wskazane. Można rozważyć podanie aktywowanych koncentratów zespołu protrombiny (50 IE/kg z maksymalną dawką 200 IE/kg/d), jeśli są dostępne. Chociaż w przypadku niektórych NOAC informacja o produkcie leczniczym zawiera wzmiankę na temat użycia świeżo mrożonego osocza w celu ułatwienia kontroli krwawienia, wydaje się nieprawdopodobne, by takie leczenie mogło odwrócić działanie NOAC.<sup>68</sup> Tak więc osocze można podać jedynie w przypadku poważnych lub zagrażających życiu krwawień z dodatkowo stwierdzaną koagulopatią z rozcieńczenia. Ani witamina K<sub>1</sub>, ani protamina nie odgrywają roli w leczeniu krwawień związanych z NOAC.

U pacjentów przyjmujących inhibitory czynnika Xa (FXa; apiksaban, edoksaban, rywaroksaban) koncentrat zespołu protrombiny powinien stanowić leczenie pierwszego wyboru.<sup>70</sup> Oceniano swoiste antidotum inhibitorów FXa, andeksanet α, u chorych z poważnym ostrym krwawieniem związanym z inhibitorami FXa. Andeksanet α, podany w bolusie 400 mg z następczym wlewem 480 mg przez 2 h istotnie zmniejszył aktywność anty-FXa i doprowadził do efektywnej hemostazy u 79% pacjentów.<sup>73,74</sup>

#### 5.4.5. Zdarzenia krwotoczne niezwiązane z dostępem naczyniowym

Zdarzenia krwotoczne niezwiązane z dostępem naczyniowym u pacjentów z ACS poddanych PCI stanowią w przybliżeniu 40–60% wszystkich krwawień.<sup>75–78</sup> Zbiorcza analiza badań: Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax

to Reduced Clinical Events 2 (REPLACE-2), Acute Catherization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) oraz Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI), obejmująca 17 393 pacjentów poddanych PCI, wykazała ~2-krotnie większą wartość HR dla rocznej śmiertelności z powodu krwawień niezwiązanych z miejscem dostępu naczyniowego w porównaniu ze śmiertelnością wynikającą z krwawień z okolicy dostępu naczyniowego (odpowiednio HR 3,94, 95% CI 3,07–5,15,  $P < 0,001$  vs HR 1,82, 95% CI 1,17–2,83,  $P = 0,008$ ).<sup>76,77</sup> W świetle danych zgromadzonych w badaniu PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) najczęstsze lokalizacje poważnych krwawień niezwiązanych z dostępem naczyniowym dotyczyły z malejącą częstością: przewodu pokarmowego, jamy nosowej, dróg moczowych, tkanki podskórnej i struktur wewnątrzczaszkowych i stanowiły łącznie 3/4 wszystkich zdarzeń krwotocznych niezwiązanych z dostępem naczyniowym.<sup>75</sup> Ogólnie powikłania krwotoczne niezwiązane z dojściem naczyniowym wykazują wyraźny i istotny związek ze śmiertelnością ogólną lub łącznie rozpatrywanymi zgonem bądź MI i wiążą się z większym ryzykiem zgonu w porównaniu ze zdarzeniami krwotocznymi dotyczącymi dostępu naczyniowego.

#### 5.4.6. Zdarzenia krwotoczne związane z przezskórną interwencją wieńcową

Zależnie od charakterystyki leczonej populacji i definicji użytej do klasyfikacji krwawień odnotowywana częstość okołozabiegowych powikłań krwotocznych zawiera się w przedziale 1,3–12,4%.<sup>79–84</sup> Spośród różnych definicji wykorzystywanych do klasyfikacji ciężkości powikłań krwotocznych kryteria Bleeding Academic Research Consortium obejmują zarówno szereg parametrów laboratoryjnych i klinicznych połączonych w wyważony sposób, jak i szczegółowy, zhierarchizowany system ilościowej oceny ciężkości zdarzeń krwotocznych, który silnie koreluje z ryzykiem zgonu.<sup>85,86</sup> Zbiórca analiza 7 RCT, obejmująca łącznie 14 180 pacjentów (zarówno ze stabilną CAD, jak i z NSTEMI-ACS), wykazała związek okołozabiegowych krwawień z 5-krotnym wzrostem 30-dniowej śmiertelności.<sup>87,88</sup> Krwawienie było najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym wczesnej śmiertelności, podczas gdy zwiększone ryzyko późnego zgonu warunkowały przede wszystkim kumulujące się czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów ze stwierdzonym krwawieniem.<sup>88</sup> W przeciwieństwie do MI okołozabiegowych, krwawienia okołozabiegowe zwiększają ryzyko zgonu i zdarzeń niedokrwienych jeszcze po upływie 3 lat po PCI u chorych z NSTEMI.<sup>80,88</sup> Dane te, podobnie jak identyfikacja różnych niemodyfikowalnych i niezależnych czynników predykcyjnych krwawień okołozabiegowych, takich jak płeć żeńska, zaawansowany

wiek, niewydolność nerek lub wywiad krwawienia, sugerują, że poważne krwawienia okołozabiegowe można uznać raczej za wskaźnik identyfikujący pacjentów obciążonych większym ryzykiem zgonu niż za czynnik sprawczy niekorzystnych zdarzeń.<sup>80,89,90</sup> Powikłania krwotoczne dotyczące dostępu naczyniowego stanowią ~40–60% krwawień okołozabiegowych.<sup>77,91,92</sup> W zbiorczej analizie danych indywidualnych pacjentów z 7 RCT odnotowano istotnie większą roczną śmiertelność pacjentów z krwawieniami w okolicy dostępu naczyniowego w porównaniu z chorymi bez krwawień okołozabiegowych (odpowiednio 4,5 i 2,5%, iloraz szans [OR] 2,03, 95% CI 1,49–2,77).<sup>92</sup> Modyfikacje schematu okołozabiegowego leczenia przeciwzakrzepowego okazały się skuteczne w ograniczeniu krwawień okołozabiegowych.<sup>93</sup> Udokumentowano przewagę dojścia promieniowego przy wykonywaniu koronarografii i PCI nad dostępem udowym u pacjentów z ACS. W badaniu Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of angioX (MATRIX) wykazano istotną redukcję częstości poważnych krwawień, a także śmiertelności ogólnej u pacjentów kwalifikowanych do zabiegu z dojścia promieniowego w porównaniu z dostępem udowym.<sup>94</sup> W randomizowanym badaniu Instrumental Sealing of Arterial puncture site-CLOSURE device versus manual compression (ISAR-CLOSURE) obejmującym 4524 pacjentów poddanych diagnostycznemu cewnikowaniu częstość powikłań w okolicy dojścia naczyniowego obejmujących krwawienia wynosiła 6,9% po użyciu urządzeń zamykających miejsce dostępu naczyniowego i 7,9% po zastosowaniu ręcznego ucisku.<sup>95</sup> Nie stwierdzono żadnej korzyści z zastosowania urządzeń zamykających miejsce dostępu naczyniowego, z wyjątkiem istotnie krótszego czasu uzyskania hemostazy.<sup>95</sup> Nawet w kontekście intensyfikowanej terapii przeciwzakrzepowej w ACS użycie takich urządzeń nie wiązało się z redukcją częstości powikłań krwotocznych.<sup>91</sup> Dlatego też nie można zalecać rutynowego stosowania urządzeń do zamykania miejsca dostępu naczyniowego w celu ograniczenia okołozabiegowych powikłań krwotocznych. Strategie redukcji ryzyka powikłań krwotocznych związanych z PCI podsumowano w **TABELI 12** (**ROZDZIAŁ 5.3.1** w dokumencie głównym).

#### 5.4.7. Zdarzenia krwotoczne związane z pomostowaniem tętnic wieńcowych

Częstość krwawień podczas pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) u pacjentów z NSTEMI-ACS zawiera się w przedziale 64–80%, zależnie od przyjętej definicji i czasu upływającego od zaprzestania DAPT do operacji.<sup>96,97</sup> Zdarzenia krwotoczne, podobnie jak przetoczenia krwi podczas CABG, wiązały się ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością.<sup>98,99</sup> Zidentyfikowano kilka czynników ryzyka zdarzeń krwotocznych związanych z CABG, w tym terapię przeciw-

zakrzepową, niedokrwistość w okresie przedoperacyjnym, płeć żeńską, starszy wiek, drobną budowę ciała, dysfunkcję nerek lub wątroby, pilny bądź nagły tryb procedury, reoperację i dziedzienną lub nabytą dysfunkcję płytek.<sup>100,101</sup> Czas wstrzymania DAPT u pacjentów z NSTEMI-ACS poddanych CABG omówiono szczegółowo w innym miejscu.<sup>102</sup> Ryzyko zdarzeń niedokrwienych prawdopodobnie związanych z suboptymalną terapią przeciwplatekową w okresie oczekiwania na operację wynosi <0,1%, a okołooperacyjnych powikłań krwotocznych związanych z inhibitorami płytek >10%.<sup>103,104</sup> W razie poważnych krwawień związanych z CABG u pacjentów poddanych DAPT powinno się podawać koncentraty płytek krwi. Rekombinowany czynnik VIIa należy zastosować jedynie w ramach terapii ratunkowej u pacjentów z niekontrolowanymi zdarzeniami krwotocznymi, po skorygowaniu innych odwracalnych przyczyn (np. hipotermii, niedoborów czynników krzepnięcia, niedoboru fibrynogenu) ze względu na obawy związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy pomostu.<sup>105</sup> Zaleca się szereg strategii minimalizowania ryzyka krwawienia u pacjentów poddanych CABG. Obejmują one: CABG bez krążenia pozaustrojowego, podawanie czynników antyfibrynolitycznych, hemokoncentrację, użycie zminimalizowanych systemów do krążenia pozaustrojowego i urządzeń do śródoperacyjnego odzyskiwania krwi, jednak u pacjentów z NSTEMI-ACS oceniono stosowanie niewielu z nich. W prowadzonym na szeroką skalę RCT (n = 4752, przy czym 39% chorych poddano pilnej operacji z powodu ACS) CABG bez krążenia pozaustrojowego wiązało się z mniejszą potrzebą przetaczania produktów krwiopochodnych i mniejszą częstością reoperacji z powodu powikłań krwotocznych w porównaniu z operacją prowadzoną z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego, przy jednocześnie zwiększonym ryzyku wczesnej powtórnej rewaskularyzacji i neutralnym wpływie na śmiertelność.<sup>106</sup>

#### 5.4.8. Przetoczenia

Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych dotyczy do 10% pacjentów przyjętych z powodu ACS.<sup>107</sup> W retrospektywnym badaniu kohortowym uwzględniającym 2 258 711 wizyt pacjentów z Rejestru CathPCI (obejmującym wszystkich chorych poddanych PCI) ogólna częstość transfuzji wynosiła 2,14%.<sup>108</sup> Przetoczenia wykonywano częściej u kobiet, osób starszych oraz u chorych z wyjściową niedokrwistością, cukrzycą, zaawansowaną dysfunkcją nerek, wywiadem MI i niewydolnością serca oraz wielonaczyniową CAD.<sup>107-109</sup>

Niezależnie od powikłań krwotocznych potrzeba przetoczenia krwi wiąże się z ~4-krotnym zwiększeniem wczesnej śmiertelności i 3-krotnym zwiększeniem częstości zgonu lub MI u pacjentów z ACS.<sup>107-109</sup>

Zwiększenie reaktywności płytek krwi po przetoczeniach może się przyczyniać do zwiększenia

częstości zdarzeń niedokrwienych.<sup>110</sup> Nie wystandaryzowano najmniejszej wartości odcięcia hemoglobiny, która upoważnia do przetoczenia; różni się ona zależnie od szpitala.<sup>108,111-113</sup> W większości badań oceniających różne protokoły przetoczenia strategię liberalnego przetoczenia krwi definiowano jako transfuzję koncentratu krwinek czerwonych przy poziomie hemoglobiny <9,0 g/dl, podczas gdy strategię restrykcyjną definiowano jako każde przetoczenie przy poziomie hemoglobiny <7,0 g/dl.<sup>111-114</sup> Metaanaliza 10 badań (9 badań obserwacyjnych i 1 RCT z 45 chorymi) obejmujących łącznie 203 665 pacjentów z ACS (zarówno STEMI, jak i NSTEMI-ACS) wykazała, że przetaczanie krwi lub liberalna strategia transfuzji wiązały się ze zwiększoną śmiertelnością ogólną (18,2 vs 10,2%, RR 2,91, 95% CI 2,46–3,44, P <0,001) w porównaniu z brakiem przetoczenia lub restrykcyjną strategią transfuzji,<sup>112</sup> chociaż przetoczenie krwi lub strategia liberalnej transfuzji wydaje się kojarzyć z istotnie większym ryzykiem zgonu w ciągu 30 dni jedynie przy najmniejszej wartości hematokrytu >25%.<sup>108,112</sup> Obserwacje z analizy Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) u 44 242 pacjentów z NSTEMI-ACS wykazały, że u chorych z hematokrytem ≤24% przetoczenia vs ich zaniechanie wiązały się z trendem w kierunku redukcji śmiertelności wewnątrzszpitalnej (1,8 vs 15,0%, skorygowany OR 0,68, 95% CI 0,45–1,02). U chorych z hematokrytem 25–30% przetoczenia miały efekt neutralny, natomiast u pacjentów z hematokrytem >30% stwierdzono istotne zwiększenie śmiertelności.<sup>115</sup> Metaanaliza 31 RCT, w większości niezaslepionych, obejmujących łącznie 9813 pacjentów (jedynie w mniejszości z NSTEMI-ACS) nie wykazała istotnej różnicy w częstości pierwotnych punktów końcowych w przypadku liberalnej strategii toczenia krwi w stosunku do strategii restrykcyjnej.<sup>116</sup> Najbardziej aktualne RCT (opublikowane w 2015 r.) prowadzono u 2007 pacjentów, w większości stabilnych, po operacji kardiologicznej.<sup>117</sup> W badaniu nie stwierdzono istotnej różnicy między liberalną a restrykcyjną strategią toczenia w odniesieniu do pierwotnego punktu końcowego, który stanowiła 90-dniowa chorobowość, natomiast częstość drugorzędowego punktu końcowego, obejmującego śmiertelność całkowitą, była istotnie większa w ramieniu strategii restrykcyjnej. W świetle niespójnych wyników badania i braku RCT o odpowiedniej mocy dotyczących NSTEMI-ACS można rozważyć restrykcyjne zasady przetaczania krwi u chorych z niedokrwistością. Nie oceniono wpływu czynników stymulujących erytropoezę na punkty końcowe u pacjentów z ACS i niedokrwistością, chociaż zgromadzone dane dotyczące pacjentów z zastoinową niewydolnością serca silnie sugerują brak korzystnego wpływu tych czynników na wskaź-

**TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 2.** Podsumowanie metaanaliz porównujących strategie rutynową oraz selektywną

Metaanaliza	Włączone RCT	N	Obserwacja	Miara efektu	Porównanie selektywnej strategii inwazyjnej vs rutynowej strategii inwazyjnej		
					zgon	MI niezakończony zgonem	dotkliwe obserwacje
Mehta i wsp. <sup>118</sup>	FRISC II, MATE, RITA-3, TACTICS-TIMI 18, TIMI IIIB, VANQWISH, VINO	9212	średnia ważona 17,3 (zakres 6–24) mies.	OR	od randomizacji do wypisu ze szpitala: 1,60 (1,14–2,25)	od randomizacji do wypisu ze szpitala: 1,24 (0,99–1,56)	zgon lub MI niezakończony zgonem; NSTE-ACS z dodatnimi wynikami oznaczeń biomarkerów: 0,82 (0,70–0,82)
					od wypisu ze szpitala do zakończenia obserwacji: 0,76 (0,62–0,94)	od wypisu ze szpitala do zakończenia obserwacji: 0,56 (0,46–0,67)	NSTE-ACS z ujemnymi wynikami oznaczeń biomarkerów: 0,90 (0,72–1,14)
					od randomizacji do zakończenia obserwacji: 0,92 (0,77–1,09)	od randomizacji do zakończenia obserwacji: 0,75 (0,65–0,88)	nie podano P dla interakcji
O'Donoghue i wsp. <sup>119</sup>	FRISC II, ICTUS, MATE, RITA-3, TACTICS-TIMI 18, TIMI IIIB, VANQWISH, VINO	10 150	12 mies.	OR	0,97 (0,71–1,32)	0,84 (0,63–1,12)	zgon lub MI niezakończony zgonem lub rehospitalizacja; NSTE-ACS z dodatnimi wynikami oznaczeń biomarkerów: 0,59 (0,51–0,69)
							NSTE-ACS z ujemnymi wynikami oznaczeń biomarkerów: 0,79 (0,58–1,06)
							P dla interakcji = 0,18
Fox i wsp. <sup>120</sup>	FRISC II, ICTUS, RITA-3	5467	5 lat	HR	0,90 (0,77–1,05)	0,77 (0,65–0,90)	zgon sercowo-naczyniowy lub MI zakończony zgonem; pacjenci z grupy małego ryzyka: 0,80 (0,63–1,02)
							pacjenci z grupy pośredniego ryzyka: 0,81 (0,66–1,01)
							pacjenci z grupy dużego ryzyka: 0,68 (0,53–0,86)
Fanning i wsp. <sup>121</sup>	ICTUS, Italian Elderly ACS, FRISC II, LIPSIA-NSTEMI, OASIS-5, RITA-3, TACTICS-TIMI 18, VINO	8915	6–12 mies.	RR	0,87 (0,64–1,18)	0,79 (0,63–1,00)	uwzględniono jedynie badania przeprowadzone w erze stosowania stentów
							powikłania po angiografii lub rewaskularyzacji: krwawienie: 1,73 (1,30–2,31)
							MI związany z zabiegiem: 1,87 (1,47–2,37)
Elgandy i wsp. <sup>122</sup>	After Eighty, Eisenberg i wsp., FRISC II, ICTUS, Italian Elderly ACS, OASIS-5 substudy, RITA-3, TRUCS	6657	średnia ważona 10,3 (zakres 1–15) lat	OR	1,00 (0,90–1,12)	nie podano	zgon: w badaniach z obserwacją 1–5 lat: 0,90 (0,77–1,04)
							w badaniach z obserwacją >5 lat 1,02 (0,91–1,14)

Uwzględnione RCT wymieniono w porządku alfabetycznym.

Skróty: ACS – ostre zespoły wieńcowe, FRISC – FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease, HR – hazard względny, ICTUS – Invasive Versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes, LIPSIA-NSTEMI – Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI, MATE – Medicine versus Angiography in Thrombolytic Exclusion, MI – zawał mięśnia sercowego, NSTE-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, OASIS-5 – Fifth Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes, RCT – randomizowane kontrolowane badanie, RITA-3 – Third Randomised Intervention Treatment of Angina, RR – ryzyko względne, TACTICS-TIMI – Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction, TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction, TRUCS – Treatment of refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery. Invasive versus conservative strategy, OR – iloraz szans, VANQWISH – Veterans Affairs Non-Q-Wave Myocardial Infarction Strategies In-Hospital, VINO – Value of first day coronary angiography/angioplasty in evolving Non ST-segment elevation myocardial infarction. An Open multicenter randomized trial

niki śmiertelności oraz ich możliwy szkodliwy wpływ wynikający ze zwiększenia zarówno ryzyka zakrzepowo-zatorowego, jak i nadciśnienia tętniczego.<sup>111</sup>

## 6. Leczenie inwazyjne

### 6.1.1. Rutynowa vs selektywna strategia inwazyjna

Zob. TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 2, TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 3 i TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 4.



**TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 3.** Podsumowanie randomizowanych kontrolowanych badań oceniających optymalny moment zastosowania strategii inwazyjnej

RCT	Rok publikacji	Region/n	Stosowanie inhibitora GP IIB/IIIa	Pierwotny punkt końcowy
Shen i wsp. <sup>123a,b</sup>	2001	1 ośrodek w Chinach/55	nie podano	nie zdefiniowano pierwotnego punktu końcowego, ale częstość występowania zdarzeń sercowych w obserwacji 30-dniowej była mniejsza przy wczesnej strategii inwazyjnej w porównaniu z późną strategią inwazyjną (0% vs 9,2%, P < 0,05)
ELISA <sup>124</sup>	2003	1 ośrodek w Holandii/220	54,5% (wstępne leczenie w grupie strategii późnej + leczenie ratunkowe w grupie strategii wczesnej)	enzymatyczny rozmiar zawału oceniany jako powierzchnia pod krzywą uwalniania dehydrogenazy kwasu mlekowego w ciągu 48 h (wczesna vs późna): 629 ± 503 vs 432 ± 444 U/l (P = 0,02)
ISAR-COOL <sup>125</sup>	2003	2 ośrodki w Niemczech/410	100%	połączona częstość występowania rozległego MI lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 30 dni (wczesna interwencja vs przedłużone wstępne leczenie przeciwzakrzepowe): RR 0,51, 95% CI 0,26–0,99
OPTIMA <sup>126a</sup>	2006	3 ośrodki w Holandii/142	95,1%	złożony punkt końcowy obejmujący zgon, MI niezakończony zgonem lub nieplanowaną rewaskularyzację w ciągu 30 dni (natychmiastowa vs odroczonej PCI): RR 1,50, 95% CI 1,09–2,15
ABOARD <sup>127</sup>	2009	13 ośrodków we Francji/352	61,1%	szczytowe stężenie troponiny podczas hospitalizacji (natychmiastowa vs późna): mediana (IQR): 2,1 (0,3–7,1) vs 1,7 (0,3–7,2) ng/ml
TIMACS <sup>128</sup>	2009	137 ośrodków w Kanadzie i USA/741	22,8%	złożony punkt końcowy obejmujący zgon lub udar w ciągu 180 dni po randomizacji (wczesna vs odroczonej): HR 0,85, 95% CI 0,68–1,06
Schiahabi i wsp. <sup>129</sup>	2010	1 ośrodek we Włoszech/54	100%	Myocardial Blush Grade po PCI 7,4% w stopniu 0 lub 1 w obu grupach (natychmiastowa i wczesna)
LIPSIA-NSTEMI <sup>130</sup>	2012	6 ośrodków w Niemczech/400	98,3%	Szczytowe stężenie CK-MB podczas ocenianej hospitalizacji (natychmiastowa vs wczesna): mediana (IQR): 0,94 (0,48–1,91) vs 0,78 (0,47–1,60) µkat/l
ELISA-3 <sup>131</sup>	2013	6 ośrodków w Holandii/534	22,3%	złożony punkt końcowy obejmujący zgon, ponowny MI oraz nawracające niedokrwienie po 30 dniach (natychmiastowa vs późna) 9,9% vs 14,2% (P = 0,135)
Tekin i wsp. <sup>132a</sup>	2013	1 ośrodek w Turcji/131	nie raportowano	nie określono pierwotnego punktu końcowego, lecz różne punkty końcowe były lepsze w grupie wczesnej niż w grupie późnej
SISCA <sup>133c</sup>	2015	11 ośrodków we Francji/170	49,1% (przedszpitalny bolus <i>i.v.</i> tyrofibanu w grupie wczesnej strategii inwazyjnej); bez tyrofibanu w grupie późnej strategii inwazyjnej	złożony punkt końcowy obejmujący zgon, MI lub pilną rewaskularyzację po 30 dniach (wczesna vs późna): 2% vs 24% (P < 0,001)
RIDDLE-NSTEMI <sup>134</sup>	2016	1 ośrodek w Serbii/323	22,3%	złożony punkt końcowy obejmujący zgon lub nowy MI po 30 dniach (natychmiastowa vs późna): HR 0,32, 95% CI 0,13–0,74
VERDICT <sup>135</sup>	2017	9 ośrodków w Danii/2147	nie raportowano	złożony punkt końcowy obejmujący zgon, nawracający MI niezakończony zgonem, przyjęcie do szpitala z powodu nawrotowego niedokrwienia mięśnia sercowego lub przyjęcie do szpitala z powodu niewydolności serca w ciągu 4,3 (IQR 4,1–4,4) lat po randomizacji (bardzo wczesna vs leczenie standardowe): HR 0,92, 95% CI 0,78–1,08
EARLY <sup>136</sup>	2020	15 ośrodków we Francji/741	nie raportowano	złożony punkt końcowy obejmujący zgon sercowo-naczyniowy oraz nawracające epizody niedokrwienne po 1 mies. (bardzo wczesna vs późna): HR 0,20, 95% CI 0,11–0,34

Pierwotny punkt końcowy przedstawiono jako miarę efektu oraz jego 95% CI, jeśli nie napisano inaczej.

- a Pacjentów nie randomizowano, gdy w angiografii nie wykazano znacznego zwężenia wymagającego PCI, gdy CABG zostało uznane za preferowane leczenie lub gdy zmiana odpowiedzialna za objawy była restenozą w stencie lub przewlekłym całkowitym zamknięciem naczyń.
- b Randomizacja względem czasu wykonania koronarografii była również możliwa; informacja nie wynika jasno z raportu z badania.
- c Randomizacja odbywała się przedszpitalnie, podczas gdy w pozostałych badaniach miała miejsce w szpitalu.

Skróty: ABOARD – Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, CI – przedział ufności, CK-MB – izoforma sercowa kinazy kreatynowej, EARLY – Early or Delayed Revascularization for Intermediate- and High-Risk Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes?, ELISA – Early or Late Intervention in unStable Angina, GP – glikoproteina, HR – hazard względny, IQR – przedział międzykwartylowy, ISAR-COOL – Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen – Cooling off strategy, *i.v.* – dożylnie, LIPSIA-NSTEMI – Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI, MI – zawał mięśnia sercowego, OR – iloraz szans, OPTIMA – Optimal timing of coronary intervention in unstable angina, PCI – przeszkońska interwencja wieńcowa, RCT – randomizowane kontrolowane badanie, RIDDLE-NSTEMI – Randomized Study of Immediate Versus Delayed Invasive Intervention in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, RR – ryzyko względne, 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

**TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 4. Podsumowanie metaanaliz oceniających optymalny moment zastosowania strategii inwazyjnej**

Metaanaliza	Włączone RCT	Miara efektu	Porównanie natychmiastowej/wczesnej vs opóźnionej strategii inwazyjnej					Dodatkowe obserwacje
			Zgon	MI niezakończony zgonem	RI	Udar	Krwawienie	
Katritsis i wsp. <sup>137</sup>	ABOARD, ELISA, ISAR-COOL, TIMACS	RR	0,85 (0,64–1,11)	0,94 (0,61–1,45)	0,59 (0,38–0,92)	0,84 (0,47–1,49)	0,78 (0,57–1,07)	dłuższy okres obserwacji niż opublikowany w ELISA, ISARCOOL (1 mies. wydłużony do 12 mies.)
Navarese i wsp. <sup>138</sup>	ABOARD, ELISA, ISAR-COOL, LIPSIANSTEMI, OPTIMA, TIMACS, Zhang i wsp.	OR	0,83 (0,64–1,09)	1,15 (0,65–2,01)	0,55 (0,35–0,86)	nie podano	0,76 (0,56–1,04)	zebrano dane z badań obserwacyjnych, które ujawniły podobne wyniki: zgon: 0,80 (0,63–1,02) MI niezakończony zgonem: 0,86 (0,69–1,08) krwawienie: 0,76 (0,56–1,04)
Milasinovic i wsp. <sup>139</sup>	ABOARD, ELISA, ELISA-3, ISAR-COOL, LIPSIANSTEMI, OPTIMA, Sciahbasi i wsp., Tekin i wsp., TIMACS, Zhang i wsp.	OR	0,83 (0,64–1,08)	1,02 (0,63–1,64)	0,56 (0,40–0,79)	nie podano	0,84 (0,65–1,10)	
Bonello i wsp. <sup>140</sup>	ABOARD, ELISA, ELISA-3, ISAR-COOL, LIPSIANSTEMI, OPTIMA, RIDDLENSTEMI, SISCA, TIMACS, Zhang i wsp.	OR	0,85 (0,67–1,09)	0,88 (0,53–1,45)	0,55 (0,40–0,74)	nie podano	0,94 (0,73–1,22)	
Jobs i wsp. <sup>141</sup>	ABOARD, ELISA, ELISA-3, ISAR-COOL, LIPSIANSTEMI, RIDDLENSTEMI, Sciahbasi i wsp., TIMACS	HR	0,81 (0,64–1,03)	0,91 (0,57–1,46)	nie raportowano	nie raportowano	nie raportowano	wykorzystano zmodyfikowaną strategię oceny danych poszczególnych pacjentów z wszystkich badań z wyjątkiem TIMACS, którego autorzy zebrali dodatkowe, wcześniej nieopublikowane dane: pacjenci z dodatnimi wynikami oznaczeń biomarkerów: 0,76 (0,58–1,00) pacjenci z ujemnymi wynikami oznaczeń biomarkerów: 1,01 (0,59–1,70) wiek ≥75 lat: 0,65 (0,46–0,93) wiek <75 lat: 1,04 (0,74–1,46) pacjenci z cukrzycą: 0,67 (0,45–0,99) pacjenci bez cukrzycy: 0,92 (0,67–1,25) GRACE >140: 0,70 (0,52–0,95) GRACE ≤140: 1,04 (0,63–1,70)

**TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 4. Podsumowanie metaanalizy oceniającej optymalny moment zastosowania strategii inwazyjnej, cd.**

Metaanaliza	Włączone RCT	Porównanie natychmiastowej/wczesnej vs opóźnionej strategii inwazyjnej						
		Miara efektu	Zgon	MI niezakończony zgonem	RI	Udar	Krwawienie	Dodatkowe obserwacje
Li i wsp. <sup>142</sup>	ABOARD, ELISA, ELISA-3, ISAR-COOL, LIPSI-A-NSTEMI, Liu i wsp., OPTIMA, RIDDLE-NSTEMI, Sciahbasi i wsp., SISCA, Tekin i wsp., TIMACS, Zhang i wsp.	OR	0,78 (0,61–0,99)	0,83 (0,49–1,41)	0,50 (0,40–0,62)	nie podano	0,79 (0,61–1,02)	obejmowała badania o wątpliwej jakości w odniesieniu do generacji sekwencji losowej oraz zaszczeplenia przypisania do grupy
Zhang i wsp. <sup>143</sup>	ELISA-3, LIPSI-A-NSTEMI, OPTIMA, Sciahbasi i wsp., Tekin i wsp., TIMACS	OR	0,76 (0,58–1,00)	0,94 (0,55–1,61)	nie raportowano	nie raportowano	0,88 (0,59–1,31)	zbiór badań włączonych w wyniku selekcji był niezrozumiały; nie zdefiniowano okresu obserwacji krótko- i średnioterminowej

Wszystkie metaanalizy zbierały dane z wykorzystaniem modelu efektów losowych, poza metaanalizą opublikowaną przez Li i wsp.,<sup>142</sup> w której wykorzystano model efektów stałych. Włączone RCT wymieniono w kolejności alfabetycznej.

Skróty: ABOARD – Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention, ELISA – Early or Late Intervention in Unstable Angina, GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events, HR – hazard względny, ISAR-COOL – Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen – Cooling off strategy, LIPSI-A-NSTEMI – Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary intervention trial in NSTEMI, MI – zawał mięśnia sercowego, OPTIMA – Optimal timing of coronary intervention in unstable angina, OR – ilorazszans, RCT – randomizowane kontrolowane badanie, RI – nawracające niedokrwienie, RIDDLE-NSTEMI – Randomized Study of Immediate Versus Delayed Invasive Intervention in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, RR – ryzyko względne, 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

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

U  $\leq 20\%$  pacjentów przyjętych z powodu NSTEMI-ACS nie stwierdza się istotnych zmian w nasierdziowych tętnicach wieńcowych (ROZDZIAŁ 7),<sup>81,128,130</sup> podczas gdy 40–80% chorych z istotnymi zmianami ma wielonaczyniową CAD.<sup>79,81,128,130</sup> Niewydolność pomostów i CAD w obrębie pnia lewej tętnicy wieńcowej mogą stanowić podłoże ACS odpowiednio u 5% i  $\leq 10\%$  pacjentów. LAD stanowi najczęstsze naczynie odpowiedzialne za ACS – nawet u 40% chorych.<sup>81,128,130,144-146</sup> Zmiany odpowiedzialne za MI częściej występują w proksymalnych i środkowych segmentach tętnicy i zajmują je z podobną częstością.<sup>145,146</sup>

### 6.1.4. Jak zidentyfikować zmianę odpowiedzialną za niedokrwienie?

Należy stwierdzić obecność  $\geq 2$  spośród następujących cech morfologicznych, sugerujących ostre pęknięcie blaszki:<sup>145,147,148</sup>

- 1) ubytki wypełnienia w świetle naczynia o charakterze odpowiadającym skrzeplinie (np. ostre zamknięcie z nierównym zakończeniem w kształcie prostokątnym lub wypukłym w kierunku przeciwnym do przepływu krwi bądź ubytek wypełnienia w świetle drożnego naczynia, w obrębie lub w obszarze przylegającym do zwężenia, z otaczającym je jednorodnym zacienieniem utworzonym przez środek kontrastowy)
- 2) owróżnienie blaszki (np. obecność kontrastu i jego zatarty obrys poza światłem naczynia)
- 3) nieregularność blaszki (np. nieregularne brzoги lub nawisy z krawędzi blaszki), rozwarstwienie lub upośledzony przepływ.

Badania dotyczące patologii i obrazowania wewnątrzwieńcowego wykazały jednocześnie występowanie licznych niestabilnych blaszek, w większości pokrytych cienką czapczką włóknistą.<sup>149-151</sup> Badania angiograficzne potwierdziły te obserwacje nawet u 40% pacjentów z NSTEMI i istotną CAD.<sup>145,148,152,153</sup> U kolejnej  $\frac{1}{4}$  chorych występuje ostre zamknięcie tętnicy wieńcowej. Co istotne, w  $\frac{2}{3}$  przypadków pełnej okluzji stwierdza się już wykształcone krążenia oboczne. Różnicowanie między ostrym/podostym a przewlekłym zamknięciem może stanowić wyzwanie, a identyfikacja zmiany odpowiedzialnej za ACS bywa niemożliwa.<sup>79,150</sup> EKG (ROZDZIAŁ 3.3.1), echokardiografia lub wentrykulografia LV mogą ułatwić identyfikację tej zmiany, która koreluje z obecnością regionalnych zaburzeń kurczliwości ścian.

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

Zob. TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 5.

**TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 5.** Podsumowanie dostępnych danych naukowych dotyczących stosowania pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu w ostrych zespołach wieńcowych

Badanie	Metodologia	Populacja	Cel	Wyniki
<b>FFR vs postępowanie w oparciu o obraz angiograficzny</b>				
FAMOUS-NSTEMI <sup>154</sup>	RCT od października 2011 r. do marca 2013 r.	350 pacjentów z NSTEMI	FFR vs postępowanie w oparciu o obraz angiograficzny w ACS	<ul style="list-style-type: none"> <li>proporcja pacjentów leczonych zachowawczo (FFR vs postępowanie w oparciu o obraz angiograficzny): 22,7% vs 13,2%, P = 0,022</li> <li>reklasyfikacja terapii u 38 (21,6%) pacjentów z ujawnionym wynikiem FFR</li> <li>roczne MACCE (FFR vs postępowanie w oparciu o obraz angiograficzny): 7,4% vs 9,2%, P = 0,56</li> </ul>
<b>Trafność diagnostyczna FFR w ACS</b>				
Layland i wsp. <sup>155</sup>	badanie dodatkowe CMR badania FAMOUS-NSTEMI	106 pacjentów z NSTEMI	trafność diagnostyczna FFR w porównaniu z wysiłkowym perfuzyjnym 3-teslowym CMR	<p>FFR ≤ 0,8 (w porównaniu z perfuzyjnym CMR):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czułość 91,4%</li> <li>swoistość 92,2%</li> <li> dodatnia wartość predykcyjna 76%</li> <li>ujemna wartość predykcyjna 97%</li> </ul>
Ntalianis i wsp. <sup>156</sup>	badanie rejestrowe	101 pacjentów z AMI (NSTEMI 26%)	wiarygodność FFR w ocenie nie odpowiadających za objawy złóżenia tętnic wieńcowych podczas PCI w AMI	FFR złóżenia nie odpowiadających za objawy (faza ostra vs w czasie obserwacji): 0,77 ± 0,13 vs 0,77 ± 0,13, P = NS
<b>PCI kierowane FFR w ACS vs nie-ACS</b>				
Sels i wsp. <sup>157</sup>	analiza dodatkowa randomizowanego badania FAME	1005 pacjentów (ACS 33%)	korzyść z PCI kierowanej FFR w ACS vs stabilna CAD	MACE w obserwacji 2-letniej (ACS vs stabilna CAD): ARR 5,1% vs 3,7%, P = 0,92
Hakeem i wsp. <sup>158</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rejestr</li> <li>od marca 2009 r. do października 2014 r.</li> </ul>	576 pacjentów (ACS 36%)	kliniczna i prognostyczna użyteczność FFR u pacjentów z ACS z PCI odroczonej na podstawie nie- niedokrwiennej FFR	<ul style="list-style-type: none"> <li>MACE w obserwacji trwającej 3,4 lat (ACS vs stabilna CAD): 25% vs 12%, P &lt; 0,0001 (metoda propensity score)</li> <li>HR ACS dla MACE: 2,8, 95% CI 1,9–4,0, P &lt; 0,0001 (analiza metodą proporcjonalnego hazardu Coxa)</li> </ul>
Masrani Mehta i wsp. <sup>159</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rejestr</li> <li>od października 2002 r. do lipca 2010 r.</li> </ul>	674 pacjentów (ACS 50%)	związek FFR oraz MACE u pacjentów ze zmianami w naczyniach wieńcowych, w których przypadku odroczone rewaskularyzację w oparciu o FFR w kontekście ACS vs nie-ACS	<p>HR FFR (za każde obniżenie FFR o 0,01) dla złożonego punktu końcowego (zgon, MI lub odroczonej interwencji naczyniowej na zmianie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1,08, 95% CI 1,03–1,12, P = 0–08 in ACS</li> <li>1,01, 95% CI 0,96–1,06, P = NS u pacjentów z non-ACS</li> </ul> <p>(analiza metodą proporcjonalnego hazardu Coxa)</p> <p>1/3 MI, które występowały w okresie obserwacji, można było przypisać do zmian wstępnie odroczonej w oparciu o ocenę FFR</p>
Lee i wsp. <sup>160</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>połączone dane z badań „Korean 4-centers registry” oraz „3-vessel FFR FRIENDS study”</li> <li>2003–2014</li> </ul>	1596 pacjentów (ACS 19%)	porównanie odroczenia zabiegu w oparciu o FFR zmiany nie odpowiadającej za objawy u pacjentów z ACS vs ze stabilną CAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>MACE w 2-letniej obserwacji (ACS vs stabilna CAD): 3,8% vs 1,6%, P = 0,016</li> <li>ACS był najsilniejszym niezależnym predyktorem MACE (HR 2,74, 95% CI 1,13–6,64, P = 0,026)</li> </ul>
PRIME-FFR <sup>161</sup>	połączone dane z prospektywnych badań rejestrowych R3F oraz POST-IT	1983 pacjentów (ACS 27%)	ocena: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany sposobu postępowania klinicznego</li> <li>wyników leczenia w obserwacji rocznej</li> </ul>	<p>reklasyfikacja leczenia (ACS vs nie-ACS): 38% vs 39%, P = NS</p> <p>MACE w obserwacji rocznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ACS zreklasyfikowane vs niezreklasyfikowane: 8,0% vs 11,6%, P = 0,20</li> <li>pacjenci z ACS vs pacjenci bez ACS po zmianie na leczenie zachowawcze w oparciu o FFR: 8,0% vs 8,5%, P = 0,83</li> </ul>

**TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 5.** Podsumowanie dostępnych danych naukowych dotyczących stosowania pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu w ostrych zespołach wieńcowych, cd.

Badanie	Metodologia	Populacja	Cel	Wyniki
Escaned i wsp. <sup>162</sup>	połączone analizy z odroczonej zgodnie z protokołem populacji RCT: iFR-SWEDEHEART oraz DEFINE-FLAIR	2130 pacjentów (ACS 21%)	ocena wyników leczenia po odroczeniu rewaskularyzacji w oparciu o iFR lub FFR u pacjentów z ACS oraz stabilną CAD	MACE: • iFR vs FFR: 4,12% vs 4,05%, P = 0,60 • ACS vs stabilna CAD: 5,91% vs 3,64%, P = 0,04
<b>PCI w oparciu o wynik iFR vs FFR</b>				
iFR-SWEDEHEART <sup>163</sup>	• RCT • od maja 2014 r. do października 2015 r.	2037 pacjentów (ACS 38%)	porównanie PCI w oparciu o iFR vs FFR	• MACE w obserwacji rocznej (iFR vs FFR): 6,7% vs 6,1%, P = 0,007 dla równoważności • dyskomfort w klatce piersiowej (iFR vs FFR): 3% vs 68%, P < 0,001
DEFINE-FLAIR <sup>164</sup>	• RCT • od stycznia 2014 r. do grudnia 2015 r.	2492 (ACS 18%)	porównanie PCI w oparciu o iFR vs FFR	• MACE w obserwacji rocznej (iFR vs FFR): 6,8% vs 7,0%, P < 0,001 dla równoważności • ból w klatce piersiowej lub duszność (iFR vs FFR): 3% vs 31%, P < 0,001
DEFINE REAL <sup>165</sup>	rejestr, prospektywny	484 pacjentów (ACS 18%)	wpływ rutynowego działania w oparciu o FFR na zmianę sposobu leczenia	reklasyfikacja: • leczenia naczyń: 30,0% naczyń • leczenia pacjentów: 26,9% pacjentów • całościowego leczenia: 45,7% pacjentów
<b>czynnościowo kompletna rewaskularyzacja</b>				
Kobayashi i wsp. <sup>166</sup>	połączona analiza kohort pacjentów z ACS z RCT: DANAMI3-PRIMULTI, FAMOUS-NSTEMI, FAME	547 pacjentów z ACS	określenie, czy rezydualny SYNTAX Score może przewidywać wyniki leczenia u pacjentów z ACS, którzy są poddawani czynnościowo kompletnej rewaskularyzacji w oparciu o wynik FFR	• rezydualny SYNTAX Score (pacjenci z MACE vs bez MACE): 7,2 ± 5,5 vs 6,6 ± 5,9, P = 0,23 • HR rezydualnego SYNTAX Score dla MACE w 2-letniej obserwacji: 1,01, 95% CI 0,98–1,05, P = 0,46

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, AMI – ostry zawał mięśnia sercowego, ARR – bezwzględna redukcja ryzyka, CAD – choroba wieńcowa, CI – przedział ufności, CMR – rezonans magnetyczny serca, DANAMI 3-PRIMULTI – Primary PCI in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease: Treatment of Culprit Lesion Only or Complete Revascularization, DEFINE-FLAIR – Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularisation, DEFINE REAL – REal-life information for the utilization of instantaneous wave-free ratio, FAME – Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation, FAMOUS-NSTEMI – Fractional flow reserve versus angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-elevation myocardial infarction, FFR – cząstkowa rezerwa przepływu, HR – hazard względny, iFR – chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu, iFR-SWEDEHEART – Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve in Patients with Stable Angina Pectoris or Acute Coronary Syndrome, MACCE – poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe, MACE – poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe, MI – zawał mięśnia sercowego, NS – nieistotne, NSTEMI – zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, PCI – przeszskórna interwencja wieńcowa, POST-IT – Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease, PRIME-FFR – Insights From the POST-IT and R3F Integrated Multicenter Registries – Implementation of FFR in Routine Practice, R3F – French FFR Registry, RCT – randomizowane kontrolowane badanie, SYNTAX – Synergy between PCI with Taxus and cardiac surgery

## 8. Szczególne populacje

### 8.1. Niewydolność serca i wstrząs kardiogeny

Zob. TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 6.

### 8.5. Małopłytkowość

W aspekcie NSTEMI-ACS małopłytkowość stanowi niezależny czynnik predykcyjny niekorzystnych punktów końcowych obejmujących zgon, poważne krwawienia i zagrażające życiu zdarzenia prozakrzepowe.<sup>167-170</sup> Klinicznie istotną małopłytkowość definiuje się jako liczbę płytek krwi  $\leq 100\ 000/\text{ml}$  lub względny spadek tej liczby o 50% w stosunku do wartości wyjściowej. Przyczyny obejmują hemodylucję, artefakty w warunkach *in vitro*, zwiększone zużycie/redystrybucję/rozpad i zmniejszone wytwarzanie płytek krwi.<sup>170</sup> Krew powinno się pobrać do próbek bez kwasu etylenodiaminotetraoc-

towego, który może powodować aglutynację płytek krwi i małopłytkowość rzekomą.<sup>170</sup>

#### 8.5.1. Małopłytkowość związana z inhibitorami glikoproteiny IIb/IIIa

Wśród chorych poddanych PCI odnotowano łagodną małopłytkowość (liczba płytek 50 000–100 000/ml) u 4,2% pacjentów leczonych abciksamabem vs 2,0% chorych otrzymujących placebo (OR 2,14, 95% CI 1,52–3,04, P < 0,001), podczas gdy ciężką małopłytkowość (definiowaną jako liczba płytek 20 000–50 000/ml) stwierdzono u 1,0% (abciksamab) vs 0,4% (placebo) pacjentów (OR 2,48, 95% CI 1,18–5,85, P = 0,01).<sup>171</sup> W metaanalizie 23 RCT zaobserwowano 51% wzrost częstości jakiegokolwiek małopłytkowości w trakcie leczenia tirofibanem vs placebo (OR 1,51, 95% CI 1,06–2,16, P = 0,02).<sup>172</sup>

**TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 6.** Trwające badania dotyczące wstrząsu kardiogennego oceniające rolę przeskórnego mechanicznego wspomaganie układu krążenia

Nazwa badania	Identyfikator RCT	Daty początku i końca <sup>a</sup>	Kluczowe kryteria włączenia	Ramię eksperymentalne	Ramię kontrolne	N	Pierwotny punkt końcowy
ANCHOR	NCT04184635	2020–2023	AMI + CS	VA-ECMO + IABP	konwencjonalne wsparcie krążeniowe	400	zgon w grupie ECMO oraz zgon lub ratunkowe ECMO w grupie kontrolnej
DanGer (wcześniej DanShock)	NCT01633502	2012–2022	STEMI + CS + LVEF <45%	Impella CP	konwencjonalne wsparcie krążeniowe	360	zgon z jakiegokolwiek przyczyny
ECMO-CS	NCT02301819	2014–2021	CS	VA-ECMO	konwencjonalne wsparcie krążeniowe	120	zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją, lub implantacja innego urządzenia mechanicznie wspomagającego krążenie
ECMO-RRT	NCT02870946	2016–2021	CS + ECMO	ECMO + RRT	ECMO	262	zgon z jakiegokolwiek przyczyny
ECLS-SHOCK	NCT03637205	2019–2022	AMI + CS	ECLS + PCI (lub CABG)	PCI (lub CABG)	420	zgon z jakiegokolwiek przyczyny
EUROSHOCK	NCT03813134	2019–2023	ACS + CS + PCI	VA-ECMO + PCI	PCI	428	zgon z jakiegokolwiek przyczyny
HYPO-ECMO	NCT02754193	2016–2021	CS + VA-ECMO	ECMO + hipotermia	ECMO	334	zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub niewydolność serca
IABP18	NCT03635840	2018–2021	AMI + CS	IABP przed rewaskularyzacją	rewaskularyzacja	92	zgon z jakiegokolwiek przyczyny
Prague OHCA	NCT01511666	2013–2021	OHCA ± CS	przedszpitalne uciśnięcia klatki piersiowej, schładzanie oraz wewnątrzszpitalne ECLS	opieka standardowa	170	przeżycie 6-miesięczne z dobrym efektem neurologicznym (CPC 1–2)
REVERSE	NCT03431467	2018–2021	CS	Impella + VAECMO	VA-ECMO	96	wyleczenie ze wstrząsu

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, AMI – ostry zawał mięśnia sercowego, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, CPC – kategoria sprawności mózgowej, CS – wstrząs kardiogeny (definicja może się różnić w zależności od protokołu badania), ECLS – pozaustrojowe wspomaganie czynności życiowych, ECLS-SHOCK – Extracorporeal Life Support in Cardiogenic Shock, ECMO – pozaustrojowe utlenowanie przezbłonowe, ECMO-CS – ExtraCorporeal Membrane Oxygenation in the Therapy of Cardiogenic Shock, EUROSHOCK – Testing the Value of Novel Strategy and Its Cost Efficacy in Order to Improve the Poor Outcomes in Cardiogenic Shock, HYPO-ECMO – Effects of Induced Moderate Hypothermia on Mortality in Cardiogenic Shock Patients Rescued by Venous-arterial ExtraCorporeal Membrane Oxygenation, IABP – kontrapulsacja wewnątrzaoortalna, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, OHCA – pozaszpitalne zatrzymanie krążenia, PCI – przeskórna interwencja wieńcowa, RCT – randomizowane kontrolowane badanie, REVERSE – Impella CP With VA ECMO for Cardiogenic Shock, RRT – terapia nerkozastępcza, STEMI – zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, VA-ECMO – żylna-tętnicze pozaustrojowe utlenowanie przezbłonowe

a oszacowane

U chorych otrzymujących inhibitory glikoproteiny (GP) IIb/IIIa powinno się ocenić liczbę płytek krwi w ciągu 8–12 h od pierwszego podania leku, w razie wystąpienia jakichkolwiek powikłań krwotocznych i powtórnie, po 24 h. Pacjenci leczeni abciksamabem wymagają dodatkowej kontroli liczby płytek krwi w ciągu 4 h od pierwszego podania leku. Wlew inhibitora GP IIb/IIIa należy wstrzymać, jeśli liczba płytek krwi obniży się do <100 000/ml lub o 50% w stosunku do wartości wyjściowej. Przetoczenie płytek krwi zaleca się, jeśli występuje czynne krwawienie skojarzone z głęboką małopłytkowością, definiowaną jako liczba płytek krwi <20 000/ml<sup>171, 173</sup>. Toczenie płytek krwi może być nieskuteczne, gdy odwracalne inhibitory GP IIb/IIIa są nadal obecne w krwiobieg (okres półtrwania obu le-

ków wynosi ~2 h).<sup>174</sup> U pacjentów z utrzymującym się poważnym krwawieniem można rozważyć uzupełnienie fibrynogenu za pomocą świeżo mrożonego osocza lub krioprecypitatu. Działania wspomagające w przypadku głębokiej małopłytkowości mogą obejmować dożylną podaż immunoglobulin lub kortykosteroidów.<sup>175</sup> U pacjentów z trombocytopenią po zastosowaniu inhibitorów GP IIb/IIIa powinno się unikać kolejnej ekspozycji na te leki.

### 8.5.2. Małopłytkowość wywołana przez heparynę

Łagodna małopłytkowość nieimmunologiczna (liczba płytek krwi 100 000/ml) występuje w ciągu 48–72 h od rozpoczęcia terapii u 10–20% pacjentów leczonych heparyną niefrakcjonowaną (UFH) i na ogół ustępuje bez powikłań

**TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 7.** Instrumenty służące do oceny zespołu kruchości jako punktu końcowego

Nazwa	Bibliografia
Fenotyp zespołu kruchości	181-184
Wskaźnik zespołu kruchości, nagromadzenie deficytów (skala Frailty Index)	182,184-186
Zmodyfikowana ocena niezależności czynnościowej	187
Instrument „Carriere”	188
Instrument „Gealey”	189
Wskaźnik zespołu kruchości Gronnigan	190
Kwestionariusz „Frail Elderly Functional Assessment Questionnaire”	191,192
Instrument „Guilley”	193
Instrument „Rothman”	194
Skala „Clinical Global Impression of Change in Physical Frailty”	195
Kwestionariusz „Vulnerable Elders Survey”	196,197
Instrument „Study of Osteoporotic Fractures”	183
Instrument „Chin A Paw”	198
Instrument „Puts”	199
Instrument „Ravaglia”	200
Instrument „Winograd”	201
Siła uścisku jako pojedynczy marker	202
Skala „Frailty Measure” z 1994 r.	182,203
Kwestionariusz „Self-report Screening Measurement”	204
Skala „Geriatric Functional Evaluation”	205
Frailty Index – całościowa ocena geriatryczna	206,207

mimo kontynuowania leczenia UFH. Natomiast małopłytkowość wywołana przez heparynę uwarunkowana mechanizmami immunologicznymi (HIT) jest potencjalnie śmiertelnym zaburzeniem prozakrzepowym występującym u 0,5–3,0% pacjentów, którzy otrzymują UFH, heparynę drobnocząsteczkową lub inne produkty heparyny.<sup>168,176,177</sup> Rozpoznanie HIT należy rozważyć, gdy liczba płytek krwi obniży się do <100 000/ml (choć zwykle nie spada <10 000–20 000/ml).<sup>170,173,178</sup> HIT zwykle występuje po 5–10 dniach od pierwszej ekspozycji na UFH lub w ciągu kilkunastu godzin, jeśli chory otrzymywał w przeszłości heparynę.<sup>179</sup> W przypadku braku przeciwciał zależnych od heparyny kolejna ekspozycja nie musi doprowadzić do nawrotu zespołu.<sup>179</sup> W razie podejrzenia HIT powinno się odstawić heparynę (również stosowaną w celu przepłukiwania cewników, jako lek powlekający cewniki itd). Ponieważ HIT predysponuje do zakrzepicy, konieczna jest alternatywna terapia przeciwzakrzepowa za pomocą leków przeciwkrzepliwych nieheparynowych, takich jak argatroban lub danaparoid. Fondaparynuks i biwalirudyna są potencjalnymi alternatywnymi lekami, jednak niezatwierdzonymi do stosowania w HIT.<sup>180</sup> Przetaczanie płytek krwi może nasilić objawy.

### 8.7. Zespół kruchości

Zob. TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 7.

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

Ogólnym celem długoterminowej profilaktyki wtórnej jest ograniczenie ryzyka nawrotu choroby, ograniczenie objawów oraz ryzyka rozwoju dysfunkcji skurczowej LV i niewydolności serca, a tym samym poprawa rokowania i oczekiwanej przeżycia bez objawów poprzez odpowiednie leczenie farmakologiczne, interwencje i kontrolę czynników ryzyka, w tym zachowań kształtujących styl życia.<sup>209-211</sup> Nadal wśród zwykłych ludzi, pacjentów, a nawet lekarzy stwierdza się niedostateczną świadomość dotyczącą związku między czynnikami ryzyka a chorobą sercowo-naczyniową (CVD) w późniejszym życiu;<sup>212-215</sup> jeszcze mniej osób przekłada tę wiedzę na praktykę.<sup>212</sup> Krytyczne zdarzenie, jakim jest NSTEMI-ACS, może być pomocne w zainicjowaniu aktywnej prewencji wtórnej.

Optymalnej farmakoterapii powinno towarzyszyć promowanie przestrzegania zaleceń, poradnictwo behawioralne oraz wsparcie w zwalczaniu czynników ryzyka związanych ze stylem życia.<sup>212,216</sup> Cel w postaci optymalnego postępo-

**TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 8. Zalecenia dotyczące stylu życia**

zaprzestanie palenia tytoniu	Zastosowanie strategii farmakologicznych i behawioralnych, aby pomóc pacjentom w zaprzestaniu palenia tytoniu. Unikanie palenia biernego
zdrowa dieta	Dieta bogata w warzywa, owoce, produkty pełnoziarniste; ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych <10% całego spożycia. Ograniczenie spożycia alkoholu do <100 g etanolu/tydz. lub 15 g etanolu/d
aktywność fizyczna	30–60 min umiarkowanego wysiłku fizycznego w większość dni, ale nawet nieregularna aktywność fizyczna jest korzystna
zdrowa masa ciała	Uzyskanie i utrzymanie prawidłowej masy ciała (BMI 18,5–25 kg/m <sup>2</sup> ) lub redukcja masy ciała poprzez spożywanie zalecanej liczby kalorii oraz zwiększoną aktywność fizyczną
inne	Przyjmowanie leków zgodnie z zaleceniami. Aktywność seksualna wiąże się z małym ryzykiem u stabilnych pacjentów, którzy nie mają objawów przy wysiłku o nasileniu małym do umiarkowanego

Zalecenia dotyczące stylu życia opracowano na podstawie wytycznych ESC z 2019 r. dotyczących przewlekłych zespołów wieńcowych.<sup>211</sup>

Skróty: BMI – wskaźnik masy ciała, ESC – European Society of Cardiology

wania można w największym stopniu osiągnąć dzięki pracy wielodyscyplinarnego zespołu, który zapewni pacjentom wsparcie dostosowane do ich potrzeb.<sup>211</sup>

Pomiary wskaźników raportowanych przez pacjenta (PROM) mogą dostarczyć odpowiednich i systematycznie aktualizowanych danych dotyczących objawów, funkcjonowania, a także obaw pacjentów.<sup>211</sup> PROM podlegają w coraz większym stopniu etapowej implementacji w systemach ochrony zdrowia i stwierdzono korzystny wpływ ich stosowania w zakresie opieki klinicznej, doświadczeń pacjenta, komunikacji między pracownikami ochrony zdrowia a chorymi (dotyczy to także wrażliwych tematów), a także optymalizacji czasu poświęcanego konsultacjom czy poziomowi satysfakcji osób sprawujących opiekę nad pacjentami.<sup>211,217</sup>

### 9.1. Postępowanie związane ze stylem życia

Zalecenia i interwencje związane ze stylem życia opisano bardziej szczegółowo we wspólnych europejskich wytycznych dotyczących prewencji CVD w praktyce klinicznej z 2016 r.<sup>218</sup> i wytycznych ESC z 2019 r. dotyczących przewlekłych zespołów wieńcowych (CCS).<sup>211</sup> Czynniki związane ze stylem życia są istotne, a wprowadzanie zachowań prozdrowotnych (np. zaprzestanie palenia tytoniu, aktywność fizyczna, zdrowa dieta i utrzymanie prawidłowej masy ciała) istotnie zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości i ryzyko zgonu, nawet po uwzględnieniu terapii i interwencji prowadzonych w ramach prewencji wtórnej opartej na danych naukowych.<sup>143,211,219–224</sup> Korzyści widać już po 6 mies. od zdarzenia, jakim jest ACS-NSTE.<sup>211,219</sup>

Istotną rolę do odegrania w zakresie prewencji mają pracownicy podstawowej opieki zdrowotnej. W obejmującym badanie klastrów RCT EUROACTION w ramieniu podstawowej opieki wykazano, że program koordynowany przez personel pielęgniarski w ramach podstawowej

opieki zdrowotnej okazał się bardziej pomocny w osiągnięciu przez pacjentów celów dotyczących stylu życia i czynników ryzyka niż standardowa opieka.<sup>225</sup>

#### 9.1.1. Palenie tytoniu

Zaprzestanie palenia tytoniu poprawia rokowanie pacjentów z CAD, z 36% redukcją ryzyka zgonu u tych osób, które zrezygnowały z nałogu.<sup>226</sup> Działania, których celem jest promowanie zaprzestania palenia, obejmują: krótkie motywacje słowne, poradnictwo i interwencje behawioralne, a także leczenie farmakologiczne w postaci nikotynowej terapii zastępczej.<sup>211,218,227–229</sup> Chorzy powinni również unikać biernego palenia. Połączenie podejścia behawioralnego i farmakologicznego (nikotynowa terapia zastępcza, bupropion, wareniklina) jest skuteczne i wysoce rekomendowane.<sup>211,227,228,230</sup> Używanie e-papierosów nie stanowi alternatywy dla konwencjonalnych papierosów ani rzeczywistej alternatywy dla przerwania palenia; istnieją doniesienia na temat poważnych krótkoterminowych toksycznych efektów i methemoglobinemii spowodowanych używaniem e-papierosów.<sup>231,232</sup> E-papierosy mogą uwalniać nikotynę i inne składniki, takie jak karbonyle oraz drobne lub ultradrobne cząsteczki stałe.<sup>211,228,233</sup> W niedawnym dużym badaniu klinicznym obejmującym 886 palaczy, u osób przydzielonych do grupy stosującej e-papierosy w celu ułatwienia wyjścia z nałogu stwierdzono 18% nieprzerwaną roczną abstynencję w porównaniu z 9,9% abstynencją w grupie nikotynowej terapii zastępczej (ryzyko względne 1,83, 95% CI 1,30–2,58, P <0,001).<sup>234</sup> Skutki sercowo-naczyniowe stosowania nowszych e-papierosów w dłuższej perspektywie pozostają nieznanne, podobnie jak ich trwałość skuteczność w zwalczaniu palenia.<sup>228</sup> W spotkaniach terapeutycznych z palaczami tytoniu klinicyści powinni trzymać się zasady „5 × P”: pytaj o nałóg palenia [*Ask about smoking*], poradź zaprzestanie palenia [*Advise to quit*], pamiętaj o ocenie



**TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 9. Zdrowa dieta**<sup>211,218,235,237,243,244</sup>

zwiększone spożycie owoców i warzyw ( $\geq 200$ g/d)
35–45 g błonnika dziennie, optymalnie z produktów wieloziarnistych
umiarkowane spożycie orzechów (30 g niesolonych)
1–2 dania rybne tygodniowo (jedno z rybą tłustą)
ograniczone spożycie chudych mięs, niskotłuszczowych produktów mlecznych oraz płynnych tłuszczów roślinnych
tłuszcze nasycone powinny stanowić $<10\%$ całkowitego spożycia kalorii, należy zastępować je tłuszczami wielonienasyconymi
tłuszcze nienasycone typu <i>trans</i> należy spożywać w możliwie najmniejszych ilościach, optymalnie brak spożycia z produktów przetworzonych, oraz $<1\%$ całkowitego spożycia kalorii
$\leq 5$ – $6$ g soli/d
jeżeli spożywany jest alkohol, zaleca się ograniczenie jego spożycia do $\leq 100$ g etanolu/tydz. lub $<15$ g etanolu/d

unikanie bogatoenergetycznych produktów, takich jak słodzone napoje gazowane

gotowości do zaprzestania palenia [Assess readiness to quit], pomagaj palącemu rozstać się z nałogiem [Assist with smoking cessation] i planuj terminy kolejnych wizyt kontrolnych lub kontaktu telefonicznego [Arrange follow-up].<sup>218</sup>

### 9.1.2. Dieta i alkohol

Prozdrowotne zmiany nawyków żywieniowych u pacjentów z CAD wiążą się z redukcją ryzyka zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych.<sup>211,228,235</sup> (charakterystyka zalecanej diety – zob. TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 9). Zaleca się wzorzec diety śródziemnomorskiej – bogatej w owoce, warzywa, rośliny strączkowe, błonnik, tłuszcze wielonienasycone, orzechy i ryby, z ograniczonym udziałem przetworzonych węglowodanów, czerwonego mięsa, nabiału i tłuszczów nasyconych.<sup>211,228,236-239</sup> Efekt stosowania zdrowej diety wzmacnia aktywność fizyczna.<sup>240</sup> Chociaż niewielkie lub umiarkowane spożycie alkoholu (1–2 drinki/d) nie zwiększa ryzyka MI, to przyjmowanie  $>100$  g etanolu/tydz. wiązało się z większą śmiertelnością całkowitą w dużej metaanalizie indywidualnych danych.<sup>241</sup> W analizie Global Burden of Disease 1990–2016 stwierdzono, że zerowe spożycie alkoholu oznaczało poziom, przy którym ryzyko zgonu i niesprawności było zminimalizowane.<sup>242</sup>

### 9.1.3. Kontrola masy ciała

W badaniu populacyjnym ryzyko incydentu CVD w ciągu całego życia i chorobowości sercowo-naczyniowej oraz zgonu było większe u osób z nadwagą lub otyłością w porównaniu z osobami z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) ( $20$ – $25$  kg/m<sup>2</sup>).<sup>245</sup> Otyłość wiązała się z krótszym czasem przeżycia, a nadwaga – z rozwojem CVD w młodszym wieku.<sup>245</sup> Takiej zależności między masą ciała a śmiertelnością całkowitą oraz sercowo-naczyniową nie stwierdzono jednak u pacjentów z CAD, u których wartość BMI  $25$ – $30$  kg/m<sup>2</sup> wydawała się optymalna.

Obwód w pasie jest wskaźnikiem otyłości brzusznej, silnie związanym z rozwojem CVD

i cukrzycy. Zaleca się, aby obwód w pasie wynosił  $<94$  cm u mężczyzn ( $<90$  cm u mężczyzn z Azji) i  $<80$  cm u kobiet.<sup>218</sup>

U osób z CAD stwierdzono, że zamierzona utrata masy ciała wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem niekorzystnych klinicznych punktów końcowych.<sup>246</sup> Chociaż wiele argumentów przemawia za względnymi korzyściami ze stosowania diety ubogotłuszczowej vs ubogowęglowodanowej, Gardner i wsp.<sup>247</sup> stwierdzili podobną utratę masy ciała i korzyść u pacjentów zrandomizowanych do prozdrowotnej diety ubogotłuszczowej vs ubogowęglowodanowej, niezależnie od wzorca genotypu chorych i wyjściowej sekrecji insuliny. W ramach kontroli masy ciała zaleca się prozdrowotne diety z podażą energii ograniczoną do koniecznej z punktu widzenia uzyskania i utrzymania zdrowej masy ciała (BMI  $<25$  kg/m<sup>2</sup>) oraz zwiększenie aktywności fizycznej (i ograniczenie siedzącego trybu życia).

### 9.1.4. Aktywność fizyczna

Aktywność fizyczną można traktować w kategoriach wieloskładnikowej tabletki (polypill), ze względu na jej wielokierunkowe korzystne oddziaływanie na sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka i fizjologię układu krążenia.<sup>248,249,341</sup> Wyśiłek przynosi poprawę w zakresie dławicy piersiowej poprzez wzrost dowozu tlenu do miokardium, a zwiększenie wydolności fizycznej stanowi niezależny czynnik predykcyjny poprawy przeżycia wśród mężczyzn i kobiet z CCS, nawet tych, u których schemat postępowania pozostaje zgodny z leczeniem opartym na danych naukowych.<sup>221,248,250</sup> W badaniu Keteyiana i wsp. zwiększenie szczytowego zużycia tlenu o każdy 1 ml/kg/min wiązało się z  $14$ – $17\%$  redukcją ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego i z jakiegokolwiek przyczyny, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn.<sup>221</sup>

Zalecenia dotyczące aktywności fizycznej u pacjentów z CCS obejmują  $30$ – $60$  min aktywności aerobowej o umiarkowanej intensywności przez  $\geq 5$  dni/tydz.<sup>251-253</sup> Nawet nieregularna,

rekreacyjna aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko zgonu u chorych prowadzących wcześniej siedzący tryb życia,<sup>254</sup> a zwiększenie aktywności wiąże się z redukcją śmiertelności sercowo-naczyniowej.<sup>224,255-258</sup>

Pacjenci prowadzący wcześniej siedzący tryb życia wymagają wsparcia w celu przygotowania ich do 30–60 min aktywności przez większość dni, a także potrzebują zapewnienia o korzystnym wpływie wysiłku i edukacji dotyczącej postępowania w razie wystąpienia dławicy piersiowej podczas aktywności.

Wysiłki oporowe pozwalają utrzymać masę mięśni, ich siłę i czynność oraz przynoszą korzyść w zakresie insulino-wrażliwości, kontroli lipidów i ciśnienia tętniczego.<sup>259</sup>

#### 9.1.5. Rehabilitacja kardiologiczna

Wielodyscyplinarna rehabilitacja kardiologiczna konsekwentnie dowiodła swojej skuteczności w ograniczeniu śmiertelności sercowo-naczyniowej i hospitalizacji w porównaniu z brakiem aktywności fizycznej u pacjentów z CAD, a związana z nią korzyść jest widoczna również współcześnie.<sup>258,260–262</sup> Większość pacjentów uczestniczących w rehabilitacji kardiologicznej kierowana jest na nią po przebyciu ostrego zawału mięśnia sercowego (AMI) lub po rewaskularyzacji; 0–24% osób biorących udział w rehabilitacji w 12 krajach europejskich skierowano na nią z powodu CCS.<sup>263</sup> Co istotne, korzyści z rehabilitacji kardiologicznej odnoszą różne kategorie pacjentów.<sup>258,260,261</sup> Dlatego też należy rozważyć częstsze kierowanie pacjentów na wielodyscyplinarną rehabilitację kardiologiczną; stanowczo zaleca się udział w takiej rehabilitacji wszystkich chorych z NSTEMI.

#### 9.1.6. Czynniki psychospołeczne

Pacjenci z chorobą serca są obciążeni 2-krotnie większym ryzykiem zaburzeń nastroju i zaburzeń lękowych w porównaniu z populacją bez choroby serca.<sup>264-266</sup> Stres psychospołeczny, depresja i lęk wiążą się z gorszymi wynikami leczenia i utrudniają chorym wprowadzanie korzystnych zmian w ich stylu życia lub przestrzeganie schematów leczenia. Również zaburzenia snu i zespół obturacyjny bezdechu sennego wiążą się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym; u osób, których sen trwa <6 lub >10 h/dobę stwierdza się zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.<sup>267</sup> Europejskie wytyczne z 2016 r. dotyczące prewencji CVD zalecają ocenę chorych pod kątem psychospołecznych czynników ryzyka.<sup>218</sup> Badania kliniczne wykazały, że interwencje psychologiczne (np. poradnictwo, terapia poznawczo-behawioralna) i farmakologiczne mają korzystny wpływ na złagodzenie objawów depresji, lęku i stresu, z dostępnymi dowodami na redukcję śmiertelności sercowej i częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych.<sup>268-270</sup>

#### 9.1.7. Czynniki środowiskowe

Szacuje się, że zanieczyszczenie powietrza stanowi 1 z 10 wiodących czynników ryzyka globalnej śmiertelności.<sup>271</sup> Ekspozycja na zanieczyszczone powietrze zwiększa ryzyko MI, a także hospitalizacji i zgonu z powodu niewydolności serca, udaru mózgu i arytmii.<sup>272,273</sup> Pacjenci z CCS powinni unikać przebywania w strefach szczególnie dużego natężenia ruchu drogowego. Urządzenia do oczyszczania powietrza z wysoce skutecznymi filtrami cząstek stałych zawartych w powietrzu ograniczają zanieczyszczenie wewnątrz pomieszczeń, a stosowanie masek twarzowych N95 do oddychania w bardzo zanieczyszczonych strefach okazało się mieć znaczenie ochronne.<sup>272,274</sup> Badania wykazały również zwiększenie ryzyka CVD spowodowane hałasem panującym w otoczeniu.<sup>275</sup> Należy wspierać zasady i regulacje na rzecz ograniczenia zanieczyszczenia powietrza oraz hałasu w środowisku, a pacjentom doradzać, by zwracali uwagę na te czynniki ryzyka.

#### 9.1.8. Aktywność seksualna

Pacjenci z CCS często wyrażają niepokój dotyczący ryzyka związanego z aktywnością seksualną i/lub doświadczają dysfunkcji seksualnej.<sup>276</sup> Ryzyko doprowadzenia do nagłego zgonu lub AMI jest bardzo małe, w szczególności jeśli aktywność seksualną podejmuje się ze stałym partnerem, w znanym otoczeniu i bez poprzedzającego ją stresu, zbyt obfitego posiłku lub nadmiernej ilości alkoholu.<sup>277,278</sup> Chociaż aktywność seksualna przejściowo zwiększa ryzyko MI, stanowi ona przyczynę <1% AMI i <1–1,7% nagłych zgonów następujących w trakcie jej prowadzenia.<sup>278</sup> Wydatek energetyczny podczas aktywności seksualnej jest na ogół mały lub umiarkowany (3–5 ekwiwalentów metabolicznych [MET]), a za równoważnik tej aktywności pod względem obciążenia energetycznego przyjmuje się często pokonanie 2 kondygnacji schodów pod górę.<sup>277,278</sup> Systematyczna aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko niekorzystnych zdarzeń w trakcie aktywności seksualnej.<sup>279</sup> Dysfunkcja seksualna u pacjentów z CCS obejmuje zmniejszone libido i aktywność seksualną oraz często występujące zaburzenia erekcji. Dysfunkcję seksualną mogą powodować leżące u jej podłoża choroby naczyniowe, czynniki psychospołeczne, określone i liczne leki przyjmowane przez pacjenta oraz zmiany w relacjach międzyludzkich.<sup>280</sup> Diuretyki tiazydowe i  $\beta$ -adrenolityki (z wyjątkiem nebiwololu) mogą negatywnie wpływać na erekcję, jednak badania publikowane od 2011 r. nie wykazały jednoznacznego związku między współcześnie stosowanymi lekami kardiologicznymi a zaburzeniami erekcji.<sup>276,278,279</sup> Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji są na ogół bezpieczne u pacjentów z CCS, ale nie powinno się ich stosować u osób przyjmujących azotany.<sup>278</sup> Pracownicy ochrony

zdrowia sprawujący opiekę nad chorym powinni zapytać pacjentów o ich aktywność seksualną i zaproponować konsultację oraz poradnictwo.

#### 9.1.9. Przestrzeganie zaleceń i systematyczność

Przestrzeganie zaleceń dotyczących modyfikacji stylu życia i przyjmowania leków stanowi wyzwanie. W przeglądzie systematycznym badań epidemiologicznych wykazano, że istotny odsetek pacjentów nie przestrzega przyjmowania leków kardiologicznych oraz że do 9% incydentów sercowo-naczyniowych w Europie wynikało z niedostatecznego przestrzegania zaleceń.<sup>281</sup> U starszych mężczyzn z chorobą niedokrwieną serca bardziej sumienne przestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania leków wydaje się korelować z poprawą na poziomie klinicznych punktów końcowych, niezależnie od innych uwarunkowań.<sup>282</sup> Polipragmazja lekowa może negatywnie wpływać na stosowanie się chorego do zaleceń,<sup>283</sup> a złożoność schematu farmakoterapii wykazuje związek z nieprzestrzeganiem zaleceń i większą częstością hospitalizacji.<sup>284</sup> Zalecając farmakoterapię, należy traktować priorytetowo leki, których korzystne działanie udokumentowano z najwyższym poziomem dowodów naukowych, oraz te, w których przypadku zakres korzyści odnoszonych przez pacjenta jest największy. Upraszczanie schematów leczenia może być pomocne. Istnieją pewne dowody na przydatność poznawczych strategii edukacyjnych czy pozyskiwania monitorowanej elektronicznie informacji zwrotnej od pacjenta oraz na przydatność systemu wsparcia ze strony opieki pielęgniarskiej. Okresowy przegląd leków dokonywany przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej może być pomocny u pacjentów z licznymi chorobami współistniejącymi, w celu minimalizowania ryzyka niekorzystnych interakcji i upraszczania schematów przyjmowania leków.<sup>216,223,285-287</sup> Zachęcanie do zmiany zachowania i przestrzegania zaleceń dotyczących farmakoterapii powinno stanowić część każdej wizyty w ramach podstawowej opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia u specjalisty, z podkreśleniem wagi tych zaleceń, ukierunkowaniem dalszego wsparcia, jeśli jest konieczne, i wyrażeniem uznania dla osiągnięć pacjenta. Długoterminowe wsparcie (intensywne przez pierwszych 6 mies., a następnie co 6 mies. przez 3 lata), jak w badaniu Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence after Myocardial Infarction (GOSPEL) skutkowało istotną poprawą w zakresie modyfikacji czynników ryzyka oraz redukcją częstości kilku klinicznych punktów końcowych dotyczących śmiertelności i chorobowości.<sup>220</sup> W projekcie Multicentre Lifestyle Demonstration wykazano, że pacjenci z CCS mogą wprowadzić intensywne zmiany stylu życia i korzystnie zmodyfikować czynniki ryzyka oraz zwiększyć sprawność fizyczną, jeśli będą utrzymywać te zmiany po 12 mies.<sup>288</sup>

Wreszcie stosowanie wieloskładnikowej tabletki (*polypill*), np. połączenia inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE), kwasu acetylosalicylowego i statyny, może być pomocne w uzyskaniu poprawy przestrzegania zaleceń.<sup>289,290</sup>

#### 9.1.10. Szczepienie przeciw grypie

Coroczne szczepienie przeciw grypie może zwiększyć skuteczność prewencji AMI u pacjentów z CCS,<sup>291,292</sup> zmienić rokowanie w niewydolności serca<sup>293</sup> i zmniejszyć śmiertelność sercowo-naczyniową u dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat.<sup>294-296</sup> Dlatego też zaleca się coroczne szczepienie przeciw grypie u pacjentów z CAD, w szczególności w starszym wieku.

### 9.2. Leczenie farmakologiczne

Cele leczenia farmakologicznego u pacjentów z CCS obejmują ograniczenie: objawów dławicy piersiowej, niedokrwienia indukowanego wysiłkiem, zdarzeń sercowo-naczyniowych, dysfunkcji LV, niewydolności serca i śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz całkowitej. Natychmiastowe łagodzenie dławicy piersiowej lub zapobieganie jej objawom w okolicznościach, które mogą wywołać dławicę, zwykle uzyskuje się za pomocą szybko działających postaci nitrogliceryny. Leki przeciwniedokrwienne – ale również zmiany stylu życia, systematyczny trening fizyczny, edukacja pacjenta i rewaskularyzacja – każdy z tych elementów odgrywa rolę w minimalizowaniu lub eliminowaniu objawów w perspektywie długoterminowej (prewencja długoterminowa).

Prewencja zdarzeń sercowo-naczyniowych dotyczy przede wszystkim MI i zgonu związanego z CAD i koncentruje się w pierwszej kolejności na ograniczeniu częstości ostrych zdarzeń zakrzepowych, a także rozwoju dysfunkcji LV.

Strategie obejmują interwencje farmakologiczne i związane ze stylem życia, co szczegółowo omówiono w europejskich wytycznych z 2016 r. dotyczących prewencji CVD w praktyce klinicznej.<sup>218</sup>

#### 9.2.1. Leki przeciwniedokrwienne

##### 9.2.1.1. $\beta$ -adrenolityki

U określonych pacjentów, zarówno po niedawno przeżytym MI, jak i u tych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (w szczególności u chorych z rytmem zatokowym), stosowanie  $\beta$ -adrenolityków wiązało się z istotną redukcją śmiertelności i/lub zdarzeń sercowo-naczyniowych.<sup>297-303</sup> Małe dawki leków (<25% docelowych) wydają się podobnie skuteczne do większych, stosowanych po MI.<sup>300</sup> Natomiast korzyść z ochronnego działania tych leków u pacjentów z CAD bez przeżytego MI lub bez niewydolności serca udokumentowano w bardziej ograniczonym stopniu i brak jest badań kontrolowanych placebo.<sup>304</sup> W retrospektywnej analizie 21 860 dobieranych w pary pa-

cientów z rejestru REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) nie wykazano redukcji śmiertelności sercowo-naczyniowej przy terapii  $\beta$ -adrenolitykami u pacjentów z CAD jedynie obciążonych czynnikami ryzyka, chorych po przebytych MI lub z rozpoznaną CAD bez MI.<sup>305</sup> W retrospektywnym krajowym rejestrze obejmującym 755 215 pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat z wywiadem CAD bez przebytego MI lub niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową, poddanych planowej PCI stosowanie  $\beta$ -adrenolityków przy wypisie nie wiązało się z redukcją chorobowości sercowo-naczyniowej lub śmiertelności po 30 dniach lub 3 latach monitorowania.<sup>306</sup> Niemniej u chorych po przebytych MI lub bez MI w wywiadzie poddanych CABG stosowanie  $\beta$ -adrenolityków wiązało się z mniejszym długoterminowym ryzykiem zgonu i niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.<sup>307</sup> Inne badania obserwacyjne lub metaanalizy poddały w wątpliwość korzyść z długoterminowej (>1 rok) terapii  $\beta$ -adrenolitykiem u pacjentów po przebytych MI.<sup>304,308-311</sup> Kwestie te są ciągle przedmiotem rozważań,<sup>312</sup> a ocena roli  $\beta$ -adrenolityków w porównaniu z inhibitorami ACE nadal pozostaje nierozstrzygnięta.

Dawkę  $\beta$ -adrenolityków powinno się dostosować tak, by zmniejszyć częstość rytmu serca do 55–60 uderzeń/min w spoczynku.<sup>313,314</sup> Zaprzestanie leczenia powinno być raczej stopniowe niż nagłe.  $\beta$ -adrenolityki można połączyć z dihydropirydynowymi blokerami kanału wapniowego u pacjentów z objawową dławicą piersiową w celu ograniczenia tachykardii spowodowanej dihydropirydyną, ale dodatkowa wartość kliniczna takiego postępowania pozostaje niepewna.<sup>315-318</sup> Konieczna jest ostrożność przy łączeniu  $\beta$ -adrenolityku z werapamillem lub diltiazemem ze względu na możliwość wystąpienia (nasilenia) niewydolności serca, nadmiernej bradykardii i/lub bloku przedsionkowo-komorowego. Skojarzenie  $\beta$ -adrenolityku z azotanem łagodni odruchową tachykardię wywołaną przez ten drugi lek. Główne – zależne od dawki – działania niepożądane  $\beta$ -adrenolityków obejmują: bradykardię, zaburzenia przewodzenia, hipotensję ortostatyczną i zmęczenie. Choć może wystąpić skurcz oskrzeli, leki te są jedynie względnie przeciwwskazane u pacjentów z astmą, a nie są przeciwwskazane w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, chociaż w tych przypadkach można preferować bardziej selektywne preparaty antagonisty  $\beta_1$ -adrenoreceptora (np. bisoprolol, bursztynian metoprololu lub nebiwolol).<sup>319-322</sup> Przeciwwskazanie do stosowania  $\beta$ -adrenolityków w astmie, o którym mowa w charakterystykach produktów leczniczych, opiera się na niewielkiej serii przypadków opublikowanych w latach 80. i późnych latach 90. XX w., z bardzo dużymi (*p.o.*) wstępnymi dawkami leków u młodych pacjentów z ciężką astmą. W praktyce klinicznej rozpoczynanie te-

rapii od małych dawek kardioselektywnych  $\beta$ -adrenolityków w połączeniu ze ścisłym monitorowaniem objawów przedmiotowych obturacji dróg oddechowych (świszczący oddech, skrócenie oddechu, wydłużenie wydechu) może pozwolić na stosowanie  $\beta$ -adrenolityków w astmie.<sup>320</sup> Zgodnie z raportem dotyczącym globalnej strategii Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>323</sup> astma nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do leczenia  $\beta$ -adrenolitykami.

Potrzeba stosowania i czas trwania terapii  $\beta$ -adrenolitykami po przebytych MI pod kątem utrzymania efektu ochrony przed zdarzeniami sercowymi przy braku dysfunkcji skurczowej LV są nierozstrzygnięte i obecnie oceniane w kilku RCT (Beta Blocker Interruption After Uncomplicated Myocardial Infarction [ABYSS], Evaluation of Decreased Usage of Betablockers After Myocardial Infarction in the SWEDHEHEART Registry [REDUCE-SWEDEHEART] oraz TREATment With Beta-blockers After myocardial Infarction withOUT Reduced Ejection fraction [REBOOT-CNIC]).<sup>324</sup>

### 9.2.3. Inhibitory pompy protonowej

Inhibitory pompy protonowej ograniczają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwplatekcyjne i stanowią użyteczną terapię uzupełniającą, stosowaną w celu zwiększenia bezpieczeństwa;<sup>325</sup> wskazania do tego leczenia podsumowano w TABELI 12 (ROZDZIAŁ 5.3 w dokumencie głównym). Długoterminowe stosowanie inhibitora pompy protonowej wiąże się z hipomagnezją, jednak znaczenie monitorowania poziomów magnezu w surowicy jest nierozstrzygnięte. Inhibitory pompy protonowej hamujące CYP2C19, w szczególności omeprazol i ezomeprazol, mogą ograniczać odpowiedź farmakodynamiczną na klopidogrel, jednak bez wykazanego zwiększonego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych lub zakrzepicy w stencie. Zasadniczo nie zaleca się jednoczesnego stosowania omeprazolu lub ezomeprazolu z klopidogrelem.

### 9.2.6. Inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron

Inhibitory ACE mogą zmniejszać śmiertelność, ryzyko MI, udaru mózgu i niewydolności serca wśród pacjentów z dysfunkcją LV,<sup>326-328</sup> rozpoznaną wcześniej chorobą naczyniową<sup>329</sup> i cukrzycą z dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych.<sup>330</sup> Zaleca się rozważenie zastosowania inhibitorów ACE (lub antagonistów receptora angiotensyny w przypadku nietolerancji) w leczeniu pacjentów z CCS i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF)  $\leq 40\%$ , cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek, o ile te leki nie są przeciwwskazane (np. ciężka niewydolność nerek, hiperkaliemia itd.). Niemniej nie wszystkie badania wykazały, by inhibitory ACE powodowały redukcję śmiertelności ogólnej, sercowo-

-naczyniowej, a także redukcję częstości MI niezakończonych zgonem, udaru mózgu i niewydolności serca u pacjentów z miażdżycą i bez upośledzonej czynności LV.<sup>329,331,332</sup> W metaanalizie obejmującej 24 badania i 61 961 pacjentów udokumentowano, że u pacjentów z CCS bez niewydolności serca inhibitory układu renina-angiotensyna redukowały częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów w porównaniu z placebo, ale nie w porównaniu z grupami kontrolnymi stosującymi lek aktywny.<sup>333</sup> Dlatego też zasadniczo nie zaleca się terapii inhibitorem ACE u pacjentów z CCS bez niewydolności serca czy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, o ile nie jest ona konieczna do osiągnięcia celów związanych z kontrolą ciśnienia tętniczego. Neprylizyna jest endogennym enzymem rozkładającym wazoaktywne peptydy, takie jak bradykinina i peptydy natriuretyczne. Farmakologiczne zahamowanie działania neprylizyny podnosi poziom tych peptydów i tym samym nasila diurezę, natriurezę, relaksację mięśnia sercowego, przeciwdziałając remodelingowi i obniżając wydzielanie reniny oraz aldosteronu. Najlepszy inhibitor receptora angiotensyny i neprylizyny w omawianej klasie stanowi połączenie walsartanu i sakubitrylu (inhibitora neprylizyny) w jednej tabletkie. U pacjentów z niewydolnością serca (LVEF  $\leq 35\%$ ), którzy pozostają objawowi mimo optymalnego leczenia za pomocą inhibitora ACE,  $\beta$ -adrenolityku i antagonisty receptora mineralokortykoidowego, sacubitryl/walsartan zaleca się w zastępstwie inhibitora ACE w celu dalszej redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ryzyka zgonu u pacjentów ambulatoryjnych.<sup>334</sup>

### 9.2.7. Terapia antagonistami receptora mineralokortykoidowego

Terapię antagonistą aldosteronu zaleca się po NSTEMI-ACS u pacjentów z dysfunkcją LV (LVEF  $\leq 40\%$ ) i niewydolnością serca lub cukrzycą. Udokumentowano redukcję chorobowości i śmiertelności w trakcie terapii eplerenonem u takich pacjentów po ACS.<sup>335-338</sup> Należy zachować ostrożność przy stosowaniu antagonistów receptora mineralokortykoidowego u chorych z upośledzoną czynnością nerek (wielkość oszacowanego przesączania kłębuszkowego  $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) oraz u tych z poziomem potasu w surowicy  $\geq 5,0 \text{ mmol/l}$ .<sup>320</sup>

### 9.2.8. Terapia przeciwnadciśnieniowa

Leczenie przeciwnadciśnieniowe zaleca się zgodnie z wytycznymi ESC z 2018 r. dotyczącymi leczenia nadciśnienia tętniczego.<sup>339</sup> Wstępnym celem leczenia jest wartość ciśnienia tętniczego  $< 140/90 \text{ mm Hg}$  u wszystkich chorych. Docelowe wartości ciśnienia powinny wynosić  $130/80 \text{ mm Hg}$  lub mniej u większości pacjentów, pod warunkiem dobrej tolerancji leczenia.<sup>339</sup> U chorych w wieku  $< 65$  lat otrzymujących leki

obniżające ciśnienie powinno się obniżyć SBP do  $120\text{--}129 \text{ mm Hg}$  w większości przypadków.<sup>339</sup> U starszych pacjentów ( $\geq 65$  lat) przyjmujących leki hipotensyjne docelowa wartość SBP powinna wynosić  $130\text{--}139 \text{ mm Hg}$ .<sup>339</sup>

### 9.2.9. Hormonalna terapia zastępcza

Wyniki dużych randomizowanych badań wykazały, że hormonalna terapia zastępcza nie przynosi korzyści pod względem rokowania i zwiększa ryzyko CVD u kobiet w wieku  $> 60$  lat.<sup>340</sup>

## 10. Piśmiennictwo

- 1 Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976; 54: 522–523.
- 2 Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen S, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37: 267–315.
- 3 Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 248–253.
- 4 Mackay MH, Ratner PA, Johnson JL, Humphries KH, Buller CE. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J*. 2011; 32: 3107–3114.
- 5 Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Wicki K, Zellweger C, Hoeller R, Moehring B, Sou SM, Mueller M, Denhaerynck K, Meller B, Stallone F, Henseler S, Bassetti S, Geigy N, Osswald S, Mueller C. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 241–249.
- 6 Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Neumann JT, Lindahl B, Giannitsis E, Sorensen NA, Badertscher P, Jann JE, Wussler D, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Wildi K, Strebel I, Du Fay de Lavallaz J, Selman F, Sabti Z, Kozuharov N, Potlukova E, Rentsch K, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller DI, Osswald S, Reichlin T, Westermann D, Blankenberg S, Mueller C, APACE, BACC, and TRAPID-AMI Investigators. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3780–3794.
- 7 Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Puelacher C, Sabti Z, Rubini Gimenez M, Tschirky S, du Fay de Lavallaz J, Kozuharov N, Szgary 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: 436–451.
- 8 Persson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Omland T, Caidahl K. Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart*. 2010; 96: 1803–1808. 0
- 9 Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 905–915.
- 10 Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW, PARAGON-A and GUSTO-IIb Investigators. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 64–71.
- 11 Mueller C, Neumann FJ, Perach W, Perruchoud AP, Buettner HJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization. *Am J Med*. 2004; 117: 145–150.
- 12 Savonitto S, Cohen MG, Politi A, Hudson MP, Kong DF, Huang Y, Pieper KS, Mauri F, Wagner GS, Califf RM, Topol EJ, Granger CB. Extent of ST-segment depression and cardiac events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2106–2113.
- 13 Damman P, Holmvang L, Tijssen JG, Lagerqvist B, Clayton TC, Pocock SJ, Windhausen F, Hirsch A, Fox KA, Wallentin L, de Winter RJ. Usefulness of the admission electrocardiogram to predict long-term outcomes after non-ST-elevation acute coronary syndrome (from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 [FIR] Trials). *Am J Cardiol*. 2012; 109: 6–12.
- 14 Holmvang L, Luscher MS, Clemmensen P, Thygesen K, Grande P. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable coronary artery disease (A thrombin inhibition in myocardial ischemia [TRIM] substudy). The TRIM Study Group. *Circulation*. 1998; 98: 2004–2009.
- 15 Jacobsen MD, Wagner GS, Holmvang L, Kontny F, Wallentin L, Husted S, Swahn E, Stahle E, Steffensen R, Clemmensen P. Quantitative T-wave analysis

predicts 1 year prognosis and benefit from early invasive treatment in the FRISC II study population. *Eur Heart J*. 2005; 26: 112–118.

16 Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons-Sel A. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000; 101: 2557–2567.

17 Tan NS, Goodman SG, Yan RT, Elbarouni B, Budaj A, Fox KA, Gore JM, Brieger D, Lopez-Sendon J, Langer A, van de Werf F, Steg PG, Yan AT. Comparative prognostic value of T-wave inversion and ST-segment depression on the admission electrocardiogram in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2013; 166: 290–297.

18 Yamaji H, Iwasaki K, Kusachi S, Murakami T, Hirami R, Hamamoto H, Hina K, Kita T, Sakakibara N, Tsuji T. Prediction of acute left main coronary artery obstruction by 12-lead electrocardiography. ST segment elevation in lead aVR with less ST segment elevation in lead V(1). *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1348–1354.

19 Yan AT, Yan RT, Kennelly BM, Anderson FA, Jr., Budaj A, Lopez-Sendon J, Brieger D, Allegrone J, Steg G, Goodman SG, GRACE Investigators. Relationship of ST elevation in lead aVR with angiographic findings and outcome in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2007; 154: 71–78.

20 Blondheim DS, Kleiner-Shochat M, Asif A, Kazatsker M, Frimerman A, Abu-Fanne R, Neiman E, Barel M, Levy Y, Amsalem N, Shotan A, Meisel SR. Characteristics, management, and outcome of transient ST-elevation versus persistent ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2018; 121: 1449–1455.

21 Patel JH, Gupta R, Roe MT, Peng SA, Wiviott SD, Saucedo JF. Influence of presenting electrocardiographic findings on the treatment and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2014; 113: 256–261.

22 Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, van de Ven PM, Marques KJM, Nap A, van Leeuwen MAH, Appelman YEA, Knaepen P, Verouden NJW, Allaart CP, Brinckman SL, Saraber CE, Plomp KJ, Timmer JR, Kedhi E, Hermandes RS, Meuwissen M, Schaap J, van der Weerd AP, van Rossum AC, Nijveldt R, van Royen N. Timing of revascularization in patients with transient ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2019; 40: 283–291.

23 Khan AR, Gholwalia H, Tripathi A, Bin Abdulhak AA, Bavishi C, Riaz H, Mallipeddi V, Pandey A, Bhatt DL. Impact of total occlusion of culprit artery in acute non-ST elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017; 38: 3082–3089.

24 de Zwaan C, Bar FW, Wellens HJ. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. *Am Heart J*. 1982; 103: 730–736.

25 de Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, Cheriex EC, Dassen WR, Brugada P, Penn OC, Wellens HJ. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J*. 1989; 117: 657–665.

26 de Winter RJ, Verouden NJ, Wellens HJ, Wilde AA, Interventional Cardiology Group of the Academic Medical Center. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2071–2073.

27 Gerson MC, McHenry PL. Resting U wave inversion as a marker of stenosis of the left anterior descending coronary artery. *Am J Med*. 1980; 69: 545–550.

28 Tan NS, Goodman SG, Yan RT, Tan MK, Fox KA, Gore JM, Brieger D, Steg PG, Langer A, Yan AT, GRACE ECG substudy and Canadian ACS I Registry investigators. Prognostic significance of low QRS voltage on the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2015; 190: 34–39.

29 Batra G, Svennblad B, Held C, Jernberg T, Johanson P, Wallentin L, Oldgren J. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart*. 2016; 102: 926–933.

30 Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA, Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 2345–2353.

31 Simms AD, Reynolds S, Pieper K, Baxter PD, Cattle BA, Batin PD, Wilson JI, Deanfield JE, West RM, Fox KA, Hall AS, Gale CP. Evaluation of the NICE miniGRACE risk scores for acute myocardial infarction using the Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP). 2003–2009: National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart*. 2013; 99: 35–40.

32 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, Investigators GRACE. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004; 291: 2727–2733.

33 Meune C, Drexler B, Haaf P, Reichlin T, Reiter M, Meissner J, Twerenbold R, Stelzig C, Freese M, Winkler K, Mueller C. The GRACE score's performance in predicting in-hospital and 1-year outcome in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays and B-type natriuretic peptide. *Heart*. 2011; 97: 1479–1483.

34 Chew DP, Junbo G, Parsonage W, Kerkar P, Sulimov VA, Horsfall M, Mattoch S, Perceived Risk of Ischemic and Bleeding Events in Acute Coronary Syndrome Patients (PREDICT) Study Investigators. Perceived risk of ischemic and bleeding events in acute coronary syndromes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6: 299–308.

35 Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, Welsh RC, Kornder JM, Deyoung JP, Wong GC, Rose B, Grondin FR, Gallo R, Tan M, Casanova A, Eagle KA, Yan AT, Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE2) Investigators. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. *Am Heart J*. 2009; 158: 392–399.

36 Lin A, Devlin G, Lee M, Kerr AJ. Performance of the GRACE scores in a New Zealand acute coronary syndrome cohort. *Heart*. 2014; 100: 1960–1966.

37 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.

38 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.

39 Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F. Underestimated and underrecognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UKBelgian Study). *Eur Heart J*. 2010; 31: 2755–2764.

40 Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, Stankowska K, Buszko K, Navarese EP, Jilma B, Siller-Matula JM, Marszall MP, Rosc D, Kozinski M. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J*. 2016; 37: 245–252.

41 Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger B, Eilms AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM, AVOID Investigators. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2015; 131: 2143–2150.

42 Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR(VR). *Am Heart J*. 2011; 161: 864–870.

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

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

45 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: 2423–2434.

46 Gibson CM, Pinto DS, Chi G, Arbetter D, Yee M, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Jain P, Lip GY, Cohen M, Peterson ED, Fox KA. Recurrent hospitalization among patients with atrial fibrillation undergoing intracoronary stenting treated with 2 treatment strategies of rivaroxaban or a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy. *Circulation*. 2017; 135: 323–333.

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

48 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, Investigators AUGUSTUS. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1509–1524.

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

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

51 Gholwalia HB, Cannon CP, Steg PG, Doros G, Qamar A, Ellis SG, Oldgren J, Ten Berg JM, Kimura T, Hohnloser SH, Lip GYH, Bhatt DL. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1726–1735a.

- 52 Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, Valgimigli M. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2019; 40: 3757–3767.
- 53 Lopes RD, Leonardi S, Wojdyla DM, Vora AN, Thomas L, Storey RF, Vinereanu D, Granger CB, Goodman SG, Aronson R, Windecker S, Thiele H, Valgimigli M, Mehran R, Alexander JH. Stent thrombosis in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting in the AUGUSTUS trial. *Circulation*. 2020; 141: 781–783.
- 54 Dutton RP. Haemostatic resuscitation. *Br J Anaesth*. 2012; 109 Suppl 1: i39–i46.
- 55 Di Minno G, Silver MJ, Murphy S. Monitoring the entry of new platelets into the circulation after ingestion of aspirin. *Blood*. 1983; 61: 1081–1085.
- 56 Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzalez JF, Vorchheimer DA, Fuster V, Badimon JJ. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 82–90.
- 57 Hansson EC, Shams Hakimi C, Astrom-Olsson K, Hesse C, Wallen H, Dellborg M, Albertsson P, Jeppsson A. Effects of ex vivo platelet supplementation on platelet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor. *Br J Anaesth*. 2014; 112: 570–575.
- 58 Zafar MU, Santos-Gallego C, Vorchheimer DA, Viles-Gonzalez JF, Elmariah S, Giannarelli C, Sartori S, Small DS, Jakubowski JA, Fuster V, Badimon JJ. Platelet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation. *J Thromb Haemost*. 2013; 11: 100–106.
- 59 Buchanan A, Newton P, Pehrsson S, Inghardt T, Antonsson T, Svensson P, Sjogren T, Oster L, Janefeldt A, Sandinge AS, Keyes F, Austin M, Spooner J, Gennemark P, Penney M, Howells G, Vaughan T, Nylander S. Structural and functional characterization of a specific antidote for ticagrelor. *Blood*. 2015; 125: 3484–3490.
- 60 Pehrsson S, Johansson KJ, Janefeldt A, Sandinge AS, Maqbool S, Goodman J, Sanchez J, Almqvist J, Gennemark P, Nylander S. Hemostatic effects of the ticagrelor antidote MED12452 in pigs treated with ticagrelor on a background of aspirin. *J Thromb Haemost*. 2017; 15: 1213–1222.
- 61 Patel RJ, Witt DM, Saseen JJ, Tillman DJ, Wilkinson DS. Randomized, placebo-controlled trial of oral phytonadione for excessive anticoagulation. *Pharmacotherapy*. 2000; 20: 1159–1166.
- 62 Ageno W, Crowther M, Steidl L, Ultori C, Mera V, Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, Venco A. Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost*. 2002; 88: 48–51.
- 63 Fondevila CG, Grosso SH, Santarelli MT, Pinto MD. Reversal of excessive oral anticoagulation with a low oral dose of vitamin K1 compared with acenocoumarin discontinuation. A prospective, randomized, open study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001; 12: 9–16.
- 64 Ageno W, Garcia D, Silingardi M, Galli M, Crowther M. A randomized trial comparing 1 mg of oral vitamin K with no treatment in the management of warfarin-associated coagulopathy in patients with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 732–733.
- 65 Crowther MA, Ageno W, Garcia D, Wang L, Witt DM, Clark NP, Blostein MD, Kahn SR, Vesely SK, Schulman S, Kovacs MJ, Rodger MA, Wells P, Anderson D, Ginsberg J, Selby R, Siragusa S, Silingardi M, Dowd MB, Kearon C. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 293–300.
- 66 Crowther MA, Julian J, McCarty D, Douketis J, Kovacs M, Biagoni L, Schnurr T, McGinnis J, Gent M, Hirsh J, Ginsberg J. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000; 356: 1551–1553.
- 67 Ageno W, Garcia D, Aguilar MI, Douketis J, Finazzi G, Imberti D, Iorio A, Key NS, Lim W, Marietta M, Prisco D, Sarode R, Testa S, Tosoletto A, Crowther M. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, part 2: treatment. *Am J Hematol*. 2009; 84: 584–588.
- 68 Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141: e44S–e88S.
- 69 Liesenfeld KH, Staab A, Hartter S, Formella S, Clemens A, Lehr T. Pharmacometric characterization of dabigatran hemodialysis. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52: 453–462.
- 70 Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, Florido R, Hucker W, Mehran R, Messe SR, Pollack CV, Jr., Rodriguez F, Sarode R, Siegal D, Wiggins BS. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: a Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 3042–3067.
- 71 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, Rolye G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017; 377: 431–441.
- 72 Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011; 124: 1573–1579.
- 73 Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curruette JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ, Jr., ANNEXA-4 Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1326–1335.
- 74 Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW, Gibson CM, Curruette JT, Gold A, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Goodman S, Leeds J, Wiens BL, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Nakamya J, Lim WT, Crowther M, ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1131–1141.
- 75 Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, French J, Held C, Morrow J, Husted S, Lopez-Sendon J, Lassila R, Mahaffey KW, Storey RF, Harrington RA, Wallentin L. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2933–2944.
- 76 Ndrepepa G, Schulz S, Neumann FJ, Byrne RA, Hoppmann P, Cassese S, Ott I, Fusaro M, Ibrahim T, Tada T, Richardt G, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A. Bleeding after percutaneous coronary intervention in women and men matched for age, body mass index, and type of antithrombotic therapy. *Am Heart J*. 2013; 166: 534–540.
- 77 Verheugt FW, Steinhilber SR, Hamon M, Darius H, Steg PG, Valgimigli M, Marso SP, Rao SV, Gershlick AH, Lincoff AM, Mehran R, Stone GW. Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4: 191–197.
- 78 Vranckx P, Campo G, Anselmi M, Bolognese L, Colangelo S, Biondi-Zoccai G, Moreno R, Piva T, Favero L, Prati F, Nazzaro M, Diaz Fernandez JF, Ferrari R, Valgimigli M, Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban vs Abciximab with Sirolimus-Eluting Stent or Bare Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study. Does the site of bleeding matter? A stratified analysis on location of TIMI-graded bleedings and their impact on 12-month outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *EuroIntervention*. 2012; 8: 71–78.
- 79 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.
- 80 Lopes RD, Subherwal S, Holmes DN, Thomas L, Wang TY, Rao SV, Magnus Ohman E, Roe MT, Peterson ED, Alexander KP. The association of in-hospital major bleeding with short-, intermediate-, and long-term mortality among older patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2044–2053.
- 81 Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angoli P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaire E, Widimsky P, ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 999–1010.
- 82 Munson JC, Bynum JP, Bell JE, Cantu R, McDonough C, Wang Q, Tosteson TD, Tosteson AN. Patterns of prescription drug use before and after fragility fracture. *JAMA Intern Med*. 2016; 176: 1531–1538.
- 83 Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW, Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet*. 2007; 369: 907–919.
- 84 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzillo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2001–2015.
- 85 Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011; 123: 2736–2747.
- 86 Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, Byrne RA, Mehilli J, Neumann FJ, Richardt G, Schulz S, Laugwitz KL, Massberg S, Schomig A, Kastrati A. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2012; 125: 1424–1431.
- 87 Baber U, Kovacic J, Kini AS, Sharma SK, Dangas G, Mehran R. How serious a problem is bleeding in patients with acute coronary syndromes? *Curr Cardiol Rep*. 2011; 13: 312–319.
- 88 Ndrepepa G, Guerra E, Schulz S, Fusaro M, Cassese S, Kastrati A. Weight of the bleeding impact on early and late mortality after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*. 2015; 39: 35–42.
- 89 Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003; 24: 1815–1823.

- 90 Ndrepepa G, Berger PB, Mehilili J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, Kasrati A. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 690–697.
- 91 Leibundgut G, Pache J, Schulz S, Berger PB, Ferenc M, Gick M, Mehilili J, Kasrati A, Neumann FJ. Collagen plug vascular closure devices and reduced risk of bleeding with bivalirudin versus heparin plus abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention for non ST-segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol.* 2013; 26: 623–629.
- 92 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: 354–361.
- 93 Marso SP, Amin AP, House JA, Kennedy KF, Spertus JA, Rao SV, Cohen DJ, Messenger JC, Rumsfeld JS, National Cardiovascular Data Registry. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2010; 303: 2156–2164.
- 94 Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galati M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuhler M, Vranckx P, Juni P, MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet.* 2015; 385: 2465–2476.
- 95 Schulz-Schupke S, Helde S, Gewalt S, Ibrahim T, Linhardt M, Haas K, Hoppe K, Bottiger C, Groha P, Bradaric C, Schmidt R, Bott-Flugel L, Ott I, Goedel J, Byrne RA, Schneider S, Burgdorf C, Morath T, Kufner S, Joner M, Cassece S, Hoppmann P, Hengstenberg C, Pache J, Fusaro M, Massberg S, Mehilili J, Schunkert H, Laugwitz KL, Kasrati A, Instrumental Sealing of Arterial Puncture Site – CLOSURE Device vs Manual Compression (ISAR-CLOSURE) Trial Investigators. Comparison of vascular closure devices vs manual compression after femoral artery puncture: the ISAR-CLOSURE randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 312: 1981–1987. 0
- 96 Shi J, Ji H, Ren F, Wang G, Xu M, Xue Y, Chen M, Qi J, Li L. Protective effects of tranexamic acid on clopidogrel before coronary artery bypass grafting: a multicenter randomized trial. *JAMA Surg.* 2013; 148: 538–547. 0
- 97 Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Morrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 672–684. 0
- 98 Paone G, Likosky DS, Brewer R, Theurer PF, Bell GF, Cogan CM, Prager RL, Membership of the Michigan Society of Thoracic and Cardiovascular Surgeons. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97: 87–93; discussion 93–84. 0
- 99 Mehta RH, Sheng S, O'Brien SM, Grover FL, Gammie JS, Ferguson TB, Peterson ED, Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database Investigators. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: incidence, risk factors, time trends, and outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009; 2: 583–590.
- 100 Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, Nowicki ER, Houghtaling PL, Blackstone EH, Sabik JF, 3rd. Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both? *Ann Thorac Surg.* 2011; 91: 1780–1790.
- 101 Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB, Mazer CD, Bridges CR, Despotis GJ, Jointer K, Clough ER, Society of Thoracic Surgeons. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 2012; 94: 1761–1781.
- 102 Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jepssson A, Juni P, Kasrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018; 39: 213–260.
- 103 Head SJ, da Costa BR, Beumer B, Stefanini GG, Alfonso F, Clemmensen PM, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Kappetein AP, Kasrati A, Knuuti J, Kolh P, Landmesser U, Lauffer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerer P, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Windecker S, Juni P, Sousa-Uva M. Adverse events while awaiting myocardial revascularization: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 52: 206–217.
- 104 Malm CJ, Hansson EC, Akesson J, Andersson M, Hesse C, Shams Hakimi C, Jepssson A. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Br J Anaesth.* 2016; 117: 309–315.
- 105 Hardy JF, Belisle S, Van der Linden P. Efficacy and safety of activated recombinant factor VII in cardiac surgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009; 22: 95–99.
- 106 Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vajjayanth P, Reddy S, Tao L, Olavegogeoascoehea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S, CORONARY Investigators. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1489–1497.
- 107 Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA.* 2004; 292: 1555–1562.
- 108 Sherwood MW, Wang Y, Curtis JP, Peterson ED, Rao SV. Patterns and outcomes of red blood cell transfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2014; 311: 836–843.
- 109 Nikolsky E, Mehran R, Sadeghi HM, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW. Prognostic impact of blood transfusion after primary angioplasty for acute myocardial infarction: analysis from the CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009; 2: 624–632.
- 110 Silvain J, Abtan J, Kerneis M, Martin R, Finzi J, Vignalou JB, Barthelemy O, O'Connor SA, Luyt CE, Brechot N, Mercadier A, Brugier D, Galier S, Collet JP, Chastre J, Montalescot G. Impact of red blood cell transfusion on platelet aggregation and inflammatory response in anemic coronary and noncoronary patients: the TRANSFUSION-2 study (impact of transfusion of red blood cell on platelet activation and aggregation studied with flow cytometry use and light transmission aggregometry). *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 1289–1296.
- 111 Kansagara D, Dyer E, Englander H, Fu R, Freeman M, Kagen D. Treatment of anemia in patients with heart disease: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013; 159: 746–757.
- 112 Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med.* 2013; 173: 132–139.
- 113 Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; CD0002042.
- 114 Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, Rumsey MP, McKenzie M, Alcorn KW, Panza JA. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol.* 2011; 108: 1108–1111.
- 115 Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, Ohman EM, Roe MT, Boden WE, Harrington RA, Peterson ED, CRUSADE Investigators. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2008; 155: 1047–1053.
- 116 Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ.* 2015; 350: h1354.
- 117 Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, Reeves BC, TITRE2 Investigators. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015; 372: 997–1008.
- 118 Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2005; 293: 2908–2917.
- 119 O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA.* 2008; 300: 71–80.
- 120 Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L, Collaborator FIR. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 2435–2445.
- 121 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.
- 122 Elgendy IY, Mahmoud AN, Wen X, Bavy AA. Meta-analysis of randomized trials of long-term all-cause mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome managed with routine invasive versus selective invasive strategies. *Am J Cardiol.* 2017; 119: 560–564.
- 123 Shen W, Zhang R, Shen Y, Zhang J, Zhang D, Zhang X, Zheng A. Optimal timing of coronary stenting in unstable angina patients. *Chin Med J (Engl).* 2001; 114: 59–61.
- 124 van 't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, Gosselink AT, Zijlstra F, de Boer MJ. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unstable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1401–1405.
- 125 Neumann FJ, Kasrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilili J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment (“cooling-off” strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290: 1593–1599.



- 126 Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, Kiemeneij F, Amoroso G, Patterson MS, Sutorp MJ, Tijssen JG, Laarman GJ, OPTIMA trial. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2009; 95: 807–812.
- 127 Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, Choussat R, Leclercq F, Silvain J, Duclos F, Aout M, Dubois-Rande JL, Barthelemy O, Ducrocq G, Bellemain-Appaix A, Payot L, Steg PG, Henry P, Spaulding C, Vicaut E, ABOARD Investigators. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2009; 302: 947–954.
- 128 Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S, Investigators TIMACS. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2165–2175.
- 129 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: 650–655.
- 130 Thiele H, Rach J, Klein N, Pfeiffer D, Hartmann A, Hambrecht R, Sack P, Eitel I, Desch S, Schuler G, LIPSIAN-STEMI 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 (LIPSIAN-STEMI Trial). *Eur Heart J*. 2012; 33: 2035–2043.
- 131 Badings EA, The SH, Dambrink JH, van Wijngaarden J, Tjeerdsma G, Rasoul S, Timmer JR, van der Wielen ML, Lok DJ, van 't Hof AWJ. Early or late intervention in high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: results of the ELISA-3 trial. *EuroIntervention*. 2013; 9: 54–61.
- 132 Tekin K, Cagliyan CE, Tanboga IH, Balli M, Uysal OK, Ozkan B, Arık OZ, Cayli M. Influence of the timing of percutaneous coronary intervention on clinical outcomes in non-ST-elevation myocardial infarction. *Korean Circ J*. 2013; 43: 725–730.
- 133 Reuter PG, Rouchy C, Cattani S, Benamer H, Jullien T, Beruben A, Montely JM, Assez N, Raphael V, Hennequin B, Boccarda A, Javaud N, Soulat L, Adnet F, Lapostolle F. Early invasive strategy in high-risk acute coronary syndrome without ST-segment elevation. The Sisca randomized trial. *Int J Cardiol*. 2015; 182: 414–418.
- 134 Milosevic A, Vasiljevic-Pokrajic Z, Milasinovic D, Marinkovic J, Vukcevic V, Stefanovic B, Asanin M, Dikic M, Stankovic S, Stankovic G. Immediate versus delayed invasive intervention for non-STEMI patients: the RIDDLE-NSTEMI study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9: 541–549.
- 135 Kofeod KF, Kelbaek H, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Hofsten D, Klovgaard L, Holmvang L, Helqvist S, Jorgensen E, Galatius S, Pedersen F, Bang L, Saunamaki K, Clemmensen P, Linde JJ, Heitmann M, Wendelboe Nielsen O, Raymond IE, Kristiansen OP, Svendsen IH, Bech J, Dominguez Vall-Lamora MH, Kragelund C, Hansen TF, Dahlgard Hove J, Jorgensen T, Fornitz GG, Steffensen R, Jurlander B, Abdulla J, Lyngbaek S, Elming H, Therkelsen SK, Abildgaard U, Jensen JS, Gislason G, Kober LV, Engstrom T. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2018; 138: 2741–2750.
- 136 Lemesle G, Laine M, Pankert M, Boueri Z, Motreff P, Paganelli F, Baumstarck K, Roch A, Kerbaul F, Puymirat E, Bonello L. Optimal timing of intervention in NSTEMI-ACS without pre-treatment: the EARLY randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020; 13: 907–917.
- 137 Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AWJ, Neumann FJ, Siontis KC, Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011; 32: 32–40.
- 138 Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong YH, Kozinski M, Engstrom T, Di Pasquale G, Kochman W, Ardissino D, Kedhi E, Stone GW, Kubica J. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 261–270.
- 139 Milasinovic D, Milosevic A, Marinkovic J, Vukcevic V, Ristic A, Asanin M, Stankovic G. Timing of invasive strategy in NSTEMI-ACS patients and effect on clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2015; 241: 48–54.
- 140 Bonello L, Laine M, Puymirat E, Lemesle G, Thuny F, Paganelli F, Michelet P, Roch A, Kerbaul F, Boyer L. Timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes and clinical outcomes: an updated meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9: 2267–2276.
- 141 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: 737–746.
- 142 Li Y, Zhang Z, Xiong X, Cho WC, Hu D, Gao Y, Shang H, Xing Y. Immediate/early vs. delayed invasive strategy for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Front Physiol*. 2017; 8: 952.
- 143 Zhang MB, Guo C, Li M, Lv YH, Fan YD, Wang ZL. Comparison of early and delayed invasive strategies in short-medium term among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14: e0220847.
- 144 Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Buttner HJ, Khattab AA, Schulz S, Blankenship JC, Pache J, Minners J, Seyfarth M, Graf I, Skelding KA, Dirschinger J, Richardt G, Berger PB, Schomig A, ISAR-REACT 3 Trial Investigators. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2008; 359: 688–696.
- 145 Kerenky RA, Wade M, Deedwania P, Boden WE, Pepine CJ, Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in-Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1456–1463.
- 146 Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, Iijima R, Keta D, Byrne RA, Pache J, Seyfarth M, Schomig A, Kastrati A. Patterns of presentation and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Cardiology*. 2009; 113: 198–206.
- 147 Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, Fuster V. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5: 609–616.
- 148 Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2000; 343: 915–922.
- 149 Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32: 2045–2051.
- 150 Pessanha BS, Potter K, Kolodgie FD, Farb A, Kutys R, Mont EK, Burke AP, O'Leary TJ, Virmani R. Characterization of intimal changes in coronary artery specimens with MR microscopy. *Radiology*. 2006; 241: 107–115.
- 151 Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, Kato K, Uemura S, Yu B, Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Tian J, Hu S, Soeda T, Lee H, McNulty I, Park SJ, Jang Y, Prasad A, Lee S, Zhang S, Porto I, Biasucci LM, Crea F, Jang IK. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: a 3-vessel optical coherence tomography study. *Am Heart J*. 2014; 167: 59–67.
- 152 Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, Virmani R, Muller JE. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 940–949.
- 153 Shishehbor MH, Lauer MS, Singh IM, Chew DP, Karha J, Brener SJ, Moliterno DJ, Ellis SG, Topol EJ, Bhatt DL. In unstable angina or non-ST-segment acute coronary syndrome, should patients with multivessel coronary artery disease undergo multivessel or culprit-only stenting? *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 849–854.
- 154 Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, Junejo S, Ahmed N, Lee MM, Shaikat A, O'Donnell A, Nam J, Briggs A, Henderson R, McCannachie A, Berry C, FAMOUS-NSTEMI investigators. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J*. 2015; 36: 100–111.
- 155 Layland J, Rauhalaami 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.
- 156 Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, Barbato E, Hamilton M, Mangiacapra F, Heyndrickx GR, Wijns W, Pijls NH, De Bruyne B. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010; 3: 1274–1281.
- 157 Sels JW, Tonino PA, Siebert U, Fearon WF, Van't Veer M, De Bruyne B, Pijls NH. Fractional flow reserve in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction experience from the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4: 1183–1189.
- 158 Hakeem A, Edupuganti MM, Almamani A, Pothineni NV, Payne J, Abualsoud AM, Bhatti S, Ahmed Z, Uretsky BF. Long-term prognosis of deferred acute coronary syndrome lesions based on nonischemic fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 1181–1191.
- 159 Masrani Mehta S, Depta JP, Novak E, Patel JS, Patel Y, Raymer D, Facey G, Zajarías 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.
- 160 Lee JM, Choi KH, Koo BK, Shin ES, Nam CW, Doh JH, Hwang D, Park J, Zhang J, Lim HS, Yoon MH, Tahk SJ. Prognosis of deferred non-culprit lesions according to fractional flow reserve in patients with acute coronary syndrome. *EuroIntervention*. 2017; 13: e1112-e1119.
- 161 Van Belle E, Baptista SB, Raposo L, Henderson J, Rioufol G, Santos L, Pouillot C, Ramos R, Cuisset T, Cale R, Teiger E, Jorge E, Belle L, Machado C, Barreau D, Costa M, Hansen M, Oliveira E, Besnard C, Costa J, Dallongeville J, Pipa J, Sideris G, Fonseca N, Breteille C, Guardado J, Lhoest N, Silva B, Barnay P, Sousa MJ, Leborgne L, Silva JC, Vincent F, Rodrigues A, Seca L, Fernandes R, Dupouy P, PRIME-FFR Study Group. Impact of routine fractional flow reserve on management decision and 1-year clinical outcome of patients with acute coronary syndromes: PRIME-FFR (Insights From the POST-IT [Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease] and R3F [French FFR Registry] Integrated Multi-center Registries – Implementation of FFR [Fractional Flow Reserve] in Routine Practice). *Circ Cardiovasc Interv*. 2017; 10: e004296.
- 162 Escaned J, Ryan N, Mejia-Renteria H, Cook CM, Dehbi HM, Alegria-Barrero E, Alghamdi A, Al-Lamee R, Altman J, Ambrosia A, Baptista SB, Bertilsson M, Bhindi R, Birgander M, Bojara W, Brugaletta S, Buller C, Calais F, Silva PC, Carlsson J, Christiansen EH, Danielewicz M, Di Mario C, Doh JH, Erglis A, Erlinge D, Gerber

- RT, Going O, Gudmundsdottir I, Harle T, Hauer D, Hellig F, Indolfi C, Jakobsen L, Janssens L, Jensen J, Jeremias A, Karegren A, Karlsson AC, Kharbanda RK, Khashaba A, Kikuta Y, Krackhardt F, Koo BK, Koul S, Laine M, Lehman SJ, Lindroos P, Malik IS, Maeng M, Matsuo H, Meuwissen M, Nam CW, Niccoli G, Nijjer SS, Olsson H, Olsson SE, Omerovic E, Panayi G, Petraco R, Piek JJ, Ribichini F, Samady H, Samuels B, Sandhall L, Sapontis J, Sen S, Seto AH, Sezer M, Sharp ASP, Shin ES, Singh J, Takashima H, Talwar S, Tanaka N, Tang K, Van Belle E, van Royen N, Varenhorst C, Vinhas H, Vrints CJ, Walters D, Yokoi H, Frobert O, Patel MR, Serruys P, Davies JE, Gotberg M. Safety of the deferral of coronary revascularization on the basis of instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve measurements in stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018; 11: 1437–1449.
- 163** Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir JJ, 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, Karegren A, Nilsson M, Carlsson J, Hauer D, Jensen J, Karlsson AC, Panayi G, Erlinge D, Frobert O, Investigators iFR-SWEDEHEART. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCL. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1813–1823.
- 164** Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, Bhandi R, Lehman SJ, Walters D, Sapontis J, Janssens L, Vrints CJ, Khashaba A, Laine M, Van Belle E, Krackhardt F, Bojara W, Going O, Harle T, Indolfi C, Niccoli G, Ribichini F, Tanaka N, Yokoi H, Takashima H, Kikuta Y, Erglis A, Vinhas H, Canas Silva P, Baptista SB, Alghamdi A, Hellig F, Koo BK, Nam CW, Shin ES, Doh JH, Brugaletta S, Alegria-Barrero E, Meuwissen M, Piek JJ, van Royen N, Sezer M, Di Mario C, Gerber RT, Malik IS, Sharp ASP, Talwar S, Tang K, Samady H, Altman J, Seto AH, Singh J, Jeremias A, Matsuo H, Kharbanda RK, Patel MR, Serruys P, Escaned J. Use of the Instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCL. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1824–1834.
- 165** Van Belle E, Gil R, Klauss V, Balghith M, Meuwissen M, Clerc J, Witzenzichler B, Cercek M, Vlachojannis M, Lang I, Commeau P, Vincent F, Testa L, Wasek W, Debry N, Kische S, Gabrielli G, Sardella G. Impact of routine invasive physiology at time of angiography in patients with multivessel coronary artery disease on reclassification of revascularization strategy: results from the DEFINE REAL study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018; 11: 354–365.
- 166** Kobayashi Y, Lonborg J, Jong A, Nishi T, De Bruyne B, Hofsten DE, Kelbaek H, Layland J, Nam CW, Pijls NHJ, Tonino PAL, Warnoe J, Oldroyd KG, Berry C, Engstrom T, Fearon WF, DANAMI-3-PRIMULTI, FAME, and FAMOUS-NSTEMI Study Investigators. Prognostic value of the residual SYNTAX score after functionally complete revascularization in ACS. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 1321–1329.
- 167** Ariotti S, Adamo M, Costa F, Patialiakas A, Briguori C, Thury A, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Ferlini M, Vranckx P, Valgimigli M, ZEUS Investigators. Is bare-metal stent implantation still justifiable in high bleeding risk patients undergoing percutaneous coronary intervention?: a pre-specified analysis from the ZEUS trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9: 426–436.
- 168** Gore JM, Spencer FA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Steg PG, Granger CB, FitzGerald G, Agnelli G, Investigators GRACE. Thrombocytopenia in patients with an acute coronary syndrome (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol.* 2009; 103: 175–180.
- 169** Merlino PA, Rossi M, Menozzi A, Buratti S, Brennan DM, Moliterno DJ, Topol EJ, Ardissino D. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation.* 2004; 109: 2203–2206.
- 170** Vora AN, Chenier M, Schulte PJ, Goodman S, Peterson ED, Pieper K, Jolicoeur ME, Mahaffey KW, White H, Wang TY. Long-term outcomes associated with hospital acquired thrombocytopenia among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2014; 168: 189–196 e181.
- 171** Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J.* 2000; 140: 206–211.
- 172** Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AW, Campo G, Hamm C, ten Berg J, Bolognese L, Saia F, Danzi GB, Briguori C, Okmen E, King SB, Moliterno DJ, Topol EJ. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2010; 31: 35–49.
- 173** Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, Smith JW, Toltl LJ, George JN, Kelton JG. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev.* 2013; 27: 137–145.
- 174** Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010; 2010: 135–143.
- 175** Tempelhof MW, Benzuly KH, Fintel D, Krichavsky MZ. Eptifibatid-induced thrombocytopenia: with thrombosis and disseminated intravascular coagulation immediately after left main coronary artery percutaneous coronary angioplasty. *Tex Heart Inst J.* 2012; 39: 86–91.
- 176** Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1330–1335.
- 177** Nazy I, Clare R, Staibano P, Warkentin TE, Larche M, Moore JC, Smith JW, Whitlock RP, Kelton JG, Arnold DM. Cellular immune responses to platelet factor 4 and heparin complexes in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2018; 16: 1402–1412.
- 178** Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2013; 368: 737–744.
- 179** Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1286–1292.
- 180** Schindewolf M, Steindl J, Beyer-Westendorf J, Schellong S, Dohmen PM, Brachmann J, Madlener K, Potzsch B, Klamroth R, Hankowitz J, Banik N, Eberle S, Muller MM, Kropff S, Lindhoff-Last E. Use of fondaparinux off-label or approved anticoagulants for management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 2636–2648.
- 181** Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56: M146–M156.
- 182** Cigolle CT, Ofstedal MB, Tian Z, Blaum CS. Comparing models of frailty: the Health and Retirement Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57: 830–839.
- 183** Kiely DK, Cupples LA, Lipsitz LA. Validation and comparison of two frailty indexes: The MOBILIZE Boston Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57: 1532–1539.
- 184** Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62: 738–743.
- 185** Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal.* 2011; 1: 323–336.
- 186** Rockwood K, Mitnitski A, Song X, Steen B, Skoog I. Long-term risks of death and institutionalization of elderly people in relation to deficit accumulation at age 70. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54: 975–979.
- 187** Carlson JE, Zocchi KA, Bettencourt DM, Gambrel ML, Freeman JL, Zhang D, Goodwin JS. Measuring frailty in the hospitalized elderly: concept of functional homeostasis. *Am J Phys Med Rehabil.* 1998; 77: 252–257.
- 188** Carriere I, Colvez A, Favier F, Jeandel C, Blain H, EPIDOS study group. Hierarchical components of physical frailty predicted incidence of dependency in a cohort of elderly women. *J Clin Epidemiol.* 2005; 58: 1180–1187.
- 189** Gealey SG. Quantification of the term frail as applied to the elderly client. *J Am Acad Nurse Pract.* 1997; 9: 505–510.
- 190** Schuurmans H, Steverink N, Lindenberg S, Frieswijk N, Slaets JP. Old or frail: what tells us more? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004; 59: M962–M965.
- 191** Gloth FM, 3rd, Scheve AA, Shah S, Ashton R, McKinney R. The Frail Elderly Functional Assessment questionnaire: its responsiveness and validity in alternative settings. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999; 80: 1572–1576.
- 192** Gloth FM, 3rd, Walston J, Meyer J, Pearson J. Reliability and validity of the Frail Elderly Functional Assessment questionnaire. *Am J Phys Med Rehabil.* 1995; 74: 45–53.
- 193** Guillely E, Ghisletta P, Armi F, Berchtold A, d'Epinay CL, Michel J-P, de Ribautpierre A. Dynamics of frailty and ADL dependence in a five-year longitudinal study of octogenarians. *Res Aging.* 2008; 30: 299–317.
- 194** Rothman MD, Leo-Summers L, Gill TM. Prognostic significance of potential frailty criteria. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56: 2211–2216.
- 195** Studenski S, Hayes RP, Leibowitz RQ, Bode R, Lavery L, Walston J, Duncan P, Perera S. Clinical Global Impression of Change in Physical Frailty: development of a measure based on clinical judgment. *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52: 1560–1566.
- 196** McGee HM, O'Hanlon A, Barker M, Hickey A, Montgomery A, Conroy R, O'Neill D. Vulnerable older people in the community: relationship between the Vulnerable Elders Survey and health service use. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56: 8–15.
- 197** Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, Roth C, MacLean CH, Shekelle PG, Sloss EM, Wenger NS. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49: 1691–1699.
- 198** Chin A Paw MJ, Dekker JM, Feskens EJ, Schouten EG, Kromhout D. How to select a frail elderly population? A comparison of three working definitions. *J Clin Epidemiol.* 1999; 52: 1015–1021.
- 199** Puts MT, Lips P, Deeg DJ. Sex differences in the risk of frailty for mortality independent of disability and chronic diseases. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53: 40–47.
- 200** Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, Pisacane N, Rietti E, Patterson C. Development of an easy prognostic score for frailty outcomes in the aged. *Age Ageing.* 2008; 37: 161–166.
- 201** Winograd CH, Gerety MB, Chung M, Goldstein MK, Dominguez F, Jr., Vallone R. Screening for frailty: criteria and predictors of outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39: 778–784.
- 202** Stevens PJ, Syddall HE, Patel HP, Martin HJ, Cooper C, Aihie Sayer A. Is grip strength a good marker of physical performance among community-dwelling older people? *J Nutr Health Aging.* 2012; 16: 769–774.
- 203** Matthews M, Lucas A, Boland R, Hirth V, Odenheimer G, Wieland D, Williams H, Eleazer GP. Use of a questionnaire to screen for frailty in the elderly: an exploratory study. *Aging Clin Exp Res.* 2004; 16: 34–40.
- 204** Brody KK, Johnson RE, Douglas Ried L. Evaluation of a self-report screening instrument to predict frailty outcomes in aging populations. *Gerontologist.* 1997; 37: 182–191.
- 205** Scarcella P, Liotta G, Marazzi MC, Carbini R, Palombi L. Analysis of survival in a sample of elderly patients from Ragusa, Italy on the basis of a primary care level multidimensional evaluation. *Arch Gerontol Geriatr.* 2005; 40: 147–156.

- 206** Jones D, Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Evaluation of a frailty index based on a comprehensive geriatric assessment in a population based study of elderly Canadians. *Aging Clin Exp Res*. 2005; 17: 465–471.
- 207** Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52: 1929–1933.
- 208** de Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, Hobbelen JS, Olde Rikkert MG, Nijhuis-van der Sanden MW. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2011; 10: 104–114.
- 209** Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. 2016. *Eur Heart J*. 2016; 37: 3232–3245.
- 210** Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Investigators PLATO. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1045–1057.
- 211** Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsson T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; 41: 407–477.
- 212** Grobbee DE, Pelliccia A. Secondary prevention of cardiovascular disease: unmet medical need, implementation and innovation. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24: 5–7.
- 213** Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, 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, Poghosova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglul L, Vulich D, EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 636–648.
- 214** Cortes-Beringola A, Fitzsimons D, Pelliccia A, Moreno G, Martin-Asenjo R, Bueno H. Planning secondary prevention: room for improvement. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24: 22–28.
- 215** Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, Aguiar C, Badariene J, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Crowley J, Davletov K, Deckers J, De Smedt D, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Dzerve V, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Heuschmann P, Hancan-Ali H, Jankowski P, Lalic N, Lehto S, Lovic D, Mancas S, Mellbin L, Milicic D, Mirrakhimov E, Oganov R, Poghosova N, Reiner Z, Stoerk S, Tokgozoglul L, Tsioufis C, Vulich D, Wood D, EUROASPIRE Investigators. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26: 824–835.
- 216** Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, Hartigan PM, Calfas KJ, Mancini GB, Spertus JA, Dada M, Kostuk WJ, Knudtson M, Harris CL, Sedlis SP, Zoble RG, Title LM, Gosselin G, Nawaz S, Gau GT, Blaustein AS, Bates ER, Shaw LJ, Berman DS, Chaitman BR, Weintraub WS, Teo KK, COURAGE Trial Research Group. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1348–1358.
- 217** Rothenstein LS, Huckman RS, Wagler NW. Making patients and doctors happier – the potential of patient-reported outcomes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1309–1312.
- 218** Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315–2381.
- 219** Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010; 121: 750–758.
- 220** Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D, GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 2194–2204.
- 221** Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, Aldred H, Ophaug K, Aedes PA. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J*. 2008; 156: 292–300.
- 222** Perevoshchikov AG, Katenkamp D, Raikhlin NT. [Focal fibrous mesothelioma of the pleura (a morphological study of 7 cases)]. *Arkh Patol*. 1989; 51: 9–15.
- 223** Piepoli MF, Villani GQ. Lifestyle modification in secondary prevention. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24: 101–107.
- 224** Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, Chan HT, Tsao CK, Tsai SP, Wu X. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011; 378: 1244–1253.
- 225** Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O, EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 1999–2012.
- 226** Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenkovic D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ*. 2018; 360: j5855.
- 227** Prochaska JJ, Benowitz NL. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Annu Rev Med*. 2016; 67: 467–486.
- 228** Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Siasos G, Ioakeimidis N, Tsalamandris S, Charalambous G, Galatisatos N, Vlachopoulos C, Tousoulis D. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26: 1219–1228.
- 229** Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM. [2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2017; 18: 547–612.
- 230** Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation*. 2014; 129: 28–41.
- 231** Osei AD, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Dzaye O, Uddin SMI, Benjamin EJ, Hall ME, DeFilippis AP, Stokes A, Bhatnagar A, Nasir K, Blaha MJ. Association between e-cigarette use and cardiovascular disease among never and current combustible-cigarette smokers. *Am J Med*. 2019; 132: 949–954 e942.
- 232** Sahu KK, Lal A, Kumar Mishra A, Sahu SA. E-cigarettes and methemoglobinemia: a wolf in sheep's clothing. *Am J Med*. 2019; 132: e759.
- 233** Qasim H, Karim ZA, Rivera JO, Khasawneh FT, Alshbool FZ. Impact of electronic cigarettes on the cardiovascular system. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e006353.
- 234** Hajek P, Phillips-Waller A, Przuyl D, Pesola F, Myers Smith K, Baisal N, Li J, Parrott S, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz M, Wu Q, McRobbie HJ. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2019; 380: 629–637.
- 235** Freeman AM, Morris PB, Barnard N, Esselstyn CB, Ros E, Agatston A, Devries S, O'Keefe J, Miller M, Ornish D, Williams K, Kris-Etherton P. Trending cardiovascular nutrition controversies. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 1172–1187.
- 236** Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1279–1290.
- 237** Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, Dagana G, Gupta R, Mohan V, Lear S, Bangdiwala SI, Schutte AE, Wentzel-Viljoen E, Avezum A, Aluntayas Y, Yusuf K, Ismail N, Peer N, Chifamba J, Diaz R, Rahman M, Mohammadifard N, Lana F, Zatonska K, Wielgosz A, Yusufali A, Iqbal R, Lopez-Jaramillo P, Khatib R, Rosengren A, Kutty VR, Li W, Liu J, Liu X, Yin L, Teo K, Anand S, Yusuf S, Prospective Urban Rural Epidemiology study investigators. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017; 390: 2037–2049.
- 238** Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92: 1189–1196.
- 239** Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2014; 349: g4490.
- 240** Alvarez-Alvarez I, de Rojas JP, Fernandez-Montero A, Zazpe I, Ruiz-Canela M, Hidalgo-Santamaria M, Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez MA. Strong inverse associations of Mediterranean diet, physical activity and their combination with cardiovascular diseases: The Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25: 1186–1197.
- 241** Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Galacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidkin KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG, 2nd, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Grioni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani

- A, Trichopoulos A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kahvanen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiaman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J. Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018; 391: 1513–1523.
- 242** GBD. 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2016. *Lancet*. 2018; 392: 1015–1035.
- 243** Piano MR. Alcohol's effects on the cardiovascular system. *Alcohol Res*. 2017; 38: 219–241.
- 244** Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937–952.
- 245** Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, Sweis RN, Lloyd-Jones DM. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018; 3: 280–287.
- 246** Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, Ades PA, West CP, Somers VK, Lopez-Jimenez F. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89: 1368–1377.
- 247** Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, Desai M, King AC. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 319: 667–679.
- 248** Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015; 57: 443–453.
- 249** Fuiza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda)*. 2013; 28: 330–358.
- 250** Cheng W, Zhang Z, Cheng W, Yang C, Diao L, Liu W. Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25: 1864–1872.
- 251** Vanhees L, De Sutter J, Gelada SN, Doyle F, Prescott E, Cornelissen V, Koudi E, Dugmore D, Vanuzzo D, Borjesson M, Doherty P, EACPR. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in defining the benefits to cardiovascular health within the general population: recommendations from the EACPR (Part I). *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19: 670–686.
- 252** Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Koudi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Borjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Bjornstad HH, Cohen-Solal A, Conraads V, Corrado D, De Sutter J, Doherty P, Doyle F, Dugmore D, Ellingsen O, Fagard R, Giada F, Gielen S, Hager A, Halle M, Heidbuchel H, Jegier A, Mazic S, McGee H, Mellwig KP, Mendes M, Mezzani A, Pattyn N, Pelliccia A, Piepoli M, Rauch B, Schmidt-Trucksass A, Takken T, van Buuren F, Vanuzzo D. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19: 1005–1033.
- 253** Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, van Buuren F, Takken T, Borjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Doherty P, Dugmore D, Halle M, Writing Group, EACPR. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19: 1333–1356.
- 254** Lahtinen M, Toukola T, Junntila MJ, Piira OP, Lepojarvi S, Kaariainen M, Hui-kuri HV, Tulppo MP, Kiviniemi AM. Effect of changes in physical activity on risk for cardiac death in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2018; 121: 143–148.
- 255** Stewart RAH, Held C, Hadziiosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, Hagstrom E, Hochman JS, Koenig W, Lonn E, Nicolau JC, Steg PG, Vedin O, Wallentin L, White HD, Investigators STABILITY. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1689–1700.
- 256** Patel AV, Bernstein L, Deka A, Feigelson HS, Campbell PT, Gapstur SM, Colditz GA, Thun MJ. Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Epidemiol*. 2010; 172: 419–429.
- 257** Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1521–1528.
- 258** Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, Voller H, Jensen K, Schmid JP. 'Cardiac Rehabilitation Section', European Association of Preventive Cardiology (EAPC), in cooperation with the Institute of Medical Biometry and Informatics (IMBI), Department of Medical Biometry, University of Heidelberg, and the Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Institute of General Practice, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies – The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 1914–1939.
- 259** Lee J, Lee R, Stone AJ. Combined aerobic and resistance training for peak oxygen uptake, muscle strength, and hypertrophy after coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2019; doi: 10.1007/s12265-019-09922-0.
- 260** 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: CD011800.
- 261** de Vries H, Kemps HM, van Engen-Verheul MM, Kraaijenhagen RA, Peek N. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. *Eur Heart J*. 2015; 36: 1519–1528.
- 262** Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Cupples M, Dendale P, Doherty P, Gaita D, Hofer S, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Pogosova N, Garcia-Porrero E, Rauch B, Schmid JP, Giannuzzi P. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2014; 21: 664–681.
- 263** Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, Koudi E, Simon A, Abreu A, Pogosova N, Gaita D, Miletic B, Bonner G, Ouarrak T, McGee H, EuroCaReD study group. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol*. 2017; 228: 58–67.
- 264** Ormel J, Von Korff M, Burger H, Scott K, Demyttenaere K, Huang YQ, Posada-Villa J, Pierre-Lepine J, Angermeyer MC, Levinson D, de Girolamo G, Kawakami N, Karam E, Medina-Mora ME, Gureje O, Williams D, Haro JM, Bromet EJ, Alonso J, Kessler R. Mental disorders among persons with heart disease results from World Mental Health surveys. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007; 29: 325–334.
- 265** Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 272–240.
- 266** Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Liu Z, West R, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 4: CD002902.
- 267** Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1484–1492.
- 268** Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011: CD008012.
- 269** Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Liu Z, West R, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25: 247–259.
- 270** Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2013; 75: 335–349.
- 271** Liu C, Chen R, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, Guo Y, Tong S, Coelho M, Saldiva PHN, Lavigne E, Matus P, Valdes Ortega N, Osorio Garcia S, Pascal M, Stafoggia M, Scortichini M, Hashizume M, Honda Y, Hurtado-Diaz M, Cruz J, Nunes B, Teixeira JP, Kim H, Tobias A, Iniguez C, Forsberg B, Astrom C, Ragetti MS, Guo YL, Chen BY, Bell ML, Wright CY, Scovronick N, Garland RM, Milojevic A, Kysej J, Urban A, Orru H, Indermitte E, Jaakkola JJK, Rytli NRI, Katsouyanni K, Analitis A, Zanobetti A, Schwartz J, Chen J, Wu T, Cohen A, Gasparrini A, Kan H. Ambient particulate air pollution and daily mortality in 652 cities. *N Engl J Med*. 2019; 381: 705–715.
- 272** Brook RD, Newby DE, Rajagopalan S. Air pollution and cardiometabolic disease: an update and call for clinical trials. *Am J Hypertens*. 2017; 31: 1–10.
- 273** Claeys MJ, Rajagopalan S, Nawrot TS, Brook RD. Climate and environmental triggers of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2017; 38: 955–960.
- 274** Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, Worm N, Nixdorff U, Lechner B, Krankel N, Halle M, Krauss RM, Scherr J. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27: 394–406.
- 275** Munzel T, Schmidt FP, Steven S, Herzog J, Daiber A, Sorensen M. Environmental noise and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 688–697.
- 276** Steinke EE, Jaarsma T, Barnason SA, Byrne M, Doherty S, Dougherty CM, Fridlund B, Kautz DD, Martensson J, Mosack V, Moser DK, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing of the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP). Sexual counselling for individuals with cardiovascular disease and their partners: a consensus document from the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP). *Eur Heart J*. 2013; 34: 3217–3235.
- 277** Bispo GS, de Lima Lopes J, de Barros AL. Cardiovascular changes resulting from sexual activity and sexual dysfunction after myocardial infarction: integrative review. *J Clin Nurs*. 2013; 22: 3522–3531.
- 278** Levine GN, Steinke EE, Bakaeen FG, Bozkurt B, Cheitlin MD, Conti JB, Foster E, Jaarsma T, Kloner RA, Lange RA, Lindau ST, Maron BJ, Moser DK, Ohman EM, Seftel AD, Stewart WJ, American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Quality of Care and Outcomes Research. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125: 1058–1072.

- 279** Stein R, Sardinha A, Araujo CG. Sexual activity and heart patients: a contemporary perspective. *Can J Cardiol.* 2016; 32: 410–420.
- 280** Steinke EE, Mosack V, Hill TJ. Change in sexual activity after a cardiac event: the role of medications, comorbidity, and psychosocial factors. *Appl Nurs Res.* 2015; 28: 244–250.
- 281** Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2940–2948.
- 282** Gnjidic D, Bennett A, Le Couteur DG, Blyth FM, Cumming RG, Waite L, Handelsman D, Naganathan V, Matthews S, Hilmer SN. Ischemic heart disease, prescription of optimal medical therapy and geriatric syndromes in community-dwelling older men: a population-based study. *Int J Cardiol.* 2015; 192: 49–55.
- 283** Mohammed S, Arabi A, El-Menyar A, Abdulkarim S, AlJundi A, Alqahtani A, Arafa S, Al Suwaidi J. Impact of polypharmacy on adherence to evidence-based medication in patients who underwent percutaneous coronary intervention. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016; 14: 388–393.
- 284** Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, Diug B, Bell JS. Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65: 747–753.
- 285** Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, De Geest S, Dobbels F, Lewek P, Urquhart J, Vrijens B, ABC project team. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs.* 2013; 73: 545–562.
- 286** Engelbertsen D, Vallejo J, Quach TD, Fredrikson GN, Alm R, Hedblad B, Björkbacka H, Rothstein TL, Nilsson J, Bengtsson E. Low levels of IgM antibodies against an advanced glycation endproduct-modified apolipoprotein B100 peptide predict cardiovascular events in nondiabetic subjects. *J Immunol.* 2015; 195: 3020–3025.
- 287** Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, Agoritas T, Mistry N, Iorio A, Jack S, Sivaramalingam B, Iserman E, Mustafa RA, Jedraszewski D, Cotoi C, Haynes RB. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014: CD000011.
- 288** Koertge J, Weidner G, Elliott-Eller M, Scherwitz L, Merritt-Worden TA, Marlin R, Lipsenthal L, Guarneri M, Finkel R, Saunders DE, Jr., McCormac P, Scheer JM, Collins RE, Ornish D. Improvement in medical risk factors and quality of life in women and men with coronary artery disease in the Multicenter Lifestyle Demonstration Project. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 1316–1322.
- 289** Patel A, Cass A, Peiris D, Usherwood T, Brown A, Jan S, Neal B, Hillis GS, Rafter N, Tonkin A, Webster R, Billot L, Bompoin S, Burch C, Burke H, Hayman N, Molanus B, Reid CM, Shiel L, Togni S, Rodgers A, Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill (Kanyini GAP) Collaboration. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22: 920–930.
- 290** Castellano JM, Fuster V, Jennings C, Prescott E, Bueno H. Role of the polypill for secondary prevention in ischaemic heart disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24: 44–51.
- 291** Hebsur S, Vakili E, Oetgen WJ, Kumar PN, Lazarous DF. Influenza and coronary artery disease: exploring a clinical association with myocardial infarction and analyzing the utility of vaccination in prevention of myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med.* 2014; 15: 168–175.
- 292** MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart.* 2016; 102: 1953–1956.
- 293** Kadoglou NPE, Bracke F, Simmers T, Tsioupras S, Parissis J. Influenza infection and heart failure—vaccination may change heart failure prognosis? *Heart Fail Rev.* 2017; 22: 329–336.
- 294** Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015: CD005050.
- 295** Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, Rahimi K. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J.* 2017; 38: 326–333.
- 296** Paules CI, Subbarao K. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality – authors' reply. *Lancet.* 2018; 391: 427–428.
- 297** Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD, Boothroyd DB, Hlatky MA. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 247–252.
- 298** Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, Montalescot G, Hsu A, Fox KA, Lincoff AM. Beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014; 7: 872–881.
- 299** Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999; 318: 1730–1737.
- 300** Hwang D, Lee JM, Kim HK, Choi KH, Rhee TM, Park J, Park TK, Yang JH, Song YB, Choi JH, Hahn JY, Choi SH, Koo BK, Kim YJ, Chae SC, Cho MC, Kim CJ, Gwon HC, Jeong MH, Kim HS, KAMIR Investigators. Prognostic impact of betablocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J.* 2019; 83: 410–417.
- 301** Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies – CIBIS and CIBIS II. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study.* *Am Heart J.* 2002; 143: 301–307.
- 302** Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1349–1355.
- 303** Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A, Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 362: 7–13.
- 304** Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, Atar D, Otterstad JE. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019; 5: 12–20.
- 305** Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL, REACH Registry Investigators. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA.* 2012; 308: 1340–1349.
- 306** Motivala AA, Parikh V, Roe M, Dai D, Abbott JD, Prasad A, Mukherjee D. Predictors, trends, and outcomes (among older patients  $\geq 65$  years of age) associated with beta-blocker use in patients with stable angina undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the NCDR registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9: 1639–1648.
- 307** Zhang H, Yuan X, Zhang H, Chen S, Zhao Y, Hua K, Rao C, Wang W, Sun H, Hu S, Zheng Z. Efficacy of long-term beta-blocker therapy for secondary prevention of long-term outcomes after coronary artery bypass grafting surgery. *Circulation.* 2015; 131: 2194–2201.
- 308** Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolantonio JJ, Devereaux PJ, Alexander KP, Wetterslev J, Messerli FH. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* 2014; 127: 939–953.
- 309** Hong J, Barry AR. Long-term beta-blocker therapy after myocardial infarction in the reperfusion era: a systematic review. *Pharmacotherapy.* 2018; 38: 546–554.
- 310** 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.
- 311** Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, Sugiyama T. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking beta-blockers. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93: 409–418.
- 312** 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.
- 313** Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005; 26: 967–974.
- 314** Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1951–1958.
- 315** Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J.* 1996; 17: 96–103.
- 316** Kawanishi DT, Reid CL, Morrison EC, Rahimtoola SH. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 409–417.
- 317** Shu de F, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2012; 19: 330–341.
- 318** Wallace WA, Wellington KL, Chess MA, Liang CS. Comparison of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and atenolol on antianginal efficacies and exercise hemodynamic responses in stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1994; 73: 23–28.
- 319** Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2795–2803.
- 320** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2129–2200.

- 321** Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? *Eur J Heart Fail.* 2006; 8: 706–711.
- 322** Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuihthoff NP, Lammers JW, Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ.* 2005; 331: 1379.
- 323** Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazen JM, Haastela T, Hurd SS, Inoue H, de Jongste JC, Lemanske RF, Jr., Levy ML, O'Byrne PM, Paggiaro P, Pedersen SE, Pizzichini E, Soto-Quiroz M, Szefler SJ, Wong GW, FitzGerald JM. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J.* 2015; 46: 622–639.
- 324** Zeitouni M, Kerneis M, Lattuca B, Guedeney P, Cayla G, Collet JP, Montalecot G, Silvain J. Do patients need lifelong beta-blockers after an uncomplicated myocardial infarction? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2019; 19: 431–438.
- 325** Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF, ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J.* 2013; 34: 1708–1713, 1713a–1713b.
- 326** Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000; 355: 1575–1581.
- 327** SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991; 325: 293–302.
- 328** Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992; 327: 669–677.
- 329** Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000; 342: 145–153.
- 330** Patel A, ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370: 829–840.
- 331** WTO takes a first step. *Lancet.* 2003; 362: 753.
- 332** Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL, PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2058–2068.
- 333** Bangalore S, Fakheri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin-angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* 2017; 356: j4.
- 334** McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 371: 993–1004.
- 335** Carillo S, Zhang Y, Fay R, Angioi M, Vincent J, Sutradhor SC, Ahmed A, Pitt B, Zannad F. Heart failure with systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction – differential outcomes but similar eplerenone efficacy by ST-segment or non-ST-segment elevation: a post hoc substudy of the EPHEsus trial. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014; 107: 149–157.
- 336** O'Keefe JH, Abuissa H, Pitt B. Eplerenone improves prognosis in postmyocardial infarction diabetic patients with heart failure: results from EPHEsus. *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10: 492–497.
- 337** Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghide M, Aschermann M, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Krum H, Mukherjee R, Vincent J, EPHEsus Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 425–431.
- 338** Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011; 364: 11–21.
- 339** Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus J, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39: 3021–3104.
- 340** Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M, Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003; 349: 523–534.
- 341** Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, Collet J-P, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papa-dakis P, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Stuart AG, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2020; doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605.