

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР «ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д.СТРАЖЕСКА» НАМН УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ХІРУРГІЇ
ІМЕНІ М.М. АМОСОВА НАМН УКРАЇНИ
АСОЦІАЦІЯ КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

**ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ
БЕЗ СТІЙКОЇ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST**

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST»

Садов'як Ірина Дмитрівна	Перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи
Соколов Максим Юрійович	керівник відділу інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, заступник голови робочої групи з клінічних питань (за згодою)
Голтвян Ольга Миколаївна	лікар-кардіолог державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Єпанчіцева Ольга Анатоліївна	завідувач відділу діагностики патології серця та магістральних судин державної установи «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України»
Жарінов Олег Йосипович	завідувач кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (за згодою)
Журба Світлана Василівна	Головний лікар Черкаського обласного кардіологічного центру (за згодою)
Ідоятова Євгенія Жумагаліївна	В.о. Генерального директора Директорату медичного забезпечення Міністерства охорони здоров'я України
Іркін Олег Ігоревич	провідний науковий співробітник відділу реанімації і інтенсивної терапії державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (за згодою)
Клименко Ліліана Вікторівна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика
Коваль Олена Акіндинівна	професор кафедри внутрішньої медицини Дніпровського державного медичного університету
Лутай Ярослав Михайлович	старший науковий співробітник відділу реанімації і інтенсивної терапії державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (за згодою)
Малишевська Юлія Євгеніївна	заступник директора Департаменту оцінки медичних технологій, адміністрування державних реєстрів та моніторингу цін державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Мельник Євгенія Олександрівна	заступник начальника відділу взаємодії із зовнішніми експертами управління фінансових гарантій медичного обслуговування Департаменту замовлення медичних послуг та лікарських засобів Національної служби здоров'я України (за згодою)
Нетяженко Василь Захарович	завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені академіка О.О. Богомольця, чл.-кор Національної академії медичних наук України (за згодою)

Пархоменко Олександр Миколайович	завідувач відділу реанімації і інтенсивної терапії державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Полівенок Ігор Вікторович	завідувач відділення інтервенційної кардіології державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Романенко Ірина Миколаївна	начальник відділу оцінки клінічної ефективності лікарських засобів Департаменту оцінки медичних технологій, адміністрування державних реєстрів та моніторингу цін державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Руденко Костянтин Володимирович	заступник директора, керівник відділу хірургічного лікування серцевої недостатності та механічної підтримки серця і легень державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Сорохтей Лілія Василівна	завідувач відділення інтервенційної кардіології комунального некомерційного підприємства «Центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради» (за згодою)
Целуйко Віра Йосипівна	завідуюча кафедрою кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського Національного університету імені В.Н. Каразіна
Шумаков Валентин Олександрович	науковий керівник відділення інфаркту міокарда та відновлювального лікування державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (за згодою)

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Департаменту оцінки медичних технологій, адміністрування державних реєстрів та моніторингу цін державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
----------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом
Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Ташук Віктор Корнійович	завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, д.м.н., професор
----------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Фуркало Сергій
Миколайович

керівник відділу рентген-хірургічних методів діагностики та лікування
Інституту хірургії та трансплантології Національної академії медичних
наук України, д.м.н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2025 рік

ЗМІСТ

Передмова робочої групи	13
1 Преамбула	13
2 Вступ.....	15
2.1 Визначення	15
2.2 Епідеміологія.....	18
2.3 Нові дані.....	19
2.4 Кількість і класифікація рекомендацій (<i>додаткові дані</i>)	22
3 Діагностика	22
3.1 Клінічна картина (<i>додаткові дані</i>).....	22
3.2 Фізикальний огляд (<i>додаткові дані</i>).....	22
3.3 Діагностичні інструменти	22
3.4 Диференційна діагностика	38
4 Оцінка ризиків і кінцеві результати.....	41
4.1 Показники електрокардіограми (<i>додаткові дані</i>)	41
4.2 Біомаркери	41
4.3 Клінічні показники для оцінки ризиків (<i>додаткові дані</i>).....	42
4.4 Оцінка ризику кровотечі	43
4.5 Сукупні ризики ішемії та кровотечі.....	45
5 Фармакологічне лікування	46
5.1 Антитромботична терапія	46
5.2 Фармакологічне лікування ішемії (<i>додаткові дані</i>).....	63
5.3 Застосування оральних антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів, які потребують тривалого прийому оральних антикоагулянтів	64
5.4 Ведення гострих геморагічних явищ (<i>додаткові дані</i>).....	71
6 Інвазивні методи лікування	73
6.1 Інвазивна коронарографія та реваскуляризація	73
6.2 Консервативне лікування	80
6.3 Технічні аспекти	81
6.4 Аортокоронарне шунтування	83
6.5 Перкутанне коронарне втручання порівняно з аортокоронарним шунтуванням.....	83
6.6 Особливі ситуації.....	84
6.7 Рекомендації щодо коронарної реваскуляризації.....	85
7 Інфаркт міокарда без обструкції коронарних артерій та альтернативні діагнози	87
8 Особливі групи населення	92
8.1 Серцева недостатність і кардіогенний шок.....	92
8.2 Цукровий діабет	94

8.3	Хронічна хвороба нирок	95
8.5	Тромбоцитопенія (додаткові дані)	97
8.6	Пацієнти похилого віку	97
8.7	Астенія	98
8.8	Статеві відмінності	99
9	Довгострокове лікування гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST	99
9.1	Модифікація стилю життя (додаткові дані)	99
9.2	Фармакологічне лікування (додаткові дані)	100
10	Показники якості	104
11	Стратегія ведення пацієнтів	111
12	Ключові тези	112
13	Недостатність даних щодо надання допомоги при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента ST та подальші дослідження.....	115
14	Що можна і чого не можна робити	118
15	Додаткові дані	127
16	Додаток	128
17	Список використаної літератури.....	130

Таблиці рекомендацій

- Рекомендації щодо діагностики, стратифікації ризиків, візуалізації та моніторингу серцевого ритму в пацієнтів із підозрою на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST
- Рекомендації щодо визначення біомаркерів для прогностичної стратифікації
- Рекомендації щодо антитромботичної терапії у пацієнтів із гострим коронарним синдром без елевації сегмента ST, яким виконується перкутанне коронарне втручання
- Рекомендації щодо постінтервенційної та підтримувальної терапії у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST
- Рекомендації щодо застосування антиішемічних препаратів у гострій фазі гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST
- Рекомендації щодо комбінації антитромбоцитарних препаратів та антикоагулянтів у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST, які потребують тривалої оральної антикоагуляції
- Рекомендації щодо коронарної реваскуляризації
- Рекомендації щодо інфаркту міокарда без обструкції коронарних артерій
- Рекомендації щодо пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST, у яких спостерігається серцева недостатність або кардіогенний шок
- Рекомендації щодо цукрового діабету в пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST
- Рекомендації щодо пацієнтів із хронічною хворобою нирок і гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST
- Рекомендації щодо осіб похилого віку з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST
- Рекомендації щодо модифікації стилю життя після гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST
- Рекомендації щодо довгострокового фармакологічного лікування після гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST (за винятком антитромботичних препаратів)

Перелік таблиць

- Таблиця 1 Класи рекомендацій
- Таблиця 2 Рівень доказовості
- Таблиця 3 Клінічні аспекти тестів на високочутливий серцевий тропонін
- Таблиця 4 Стани (за винятком інфаркту міокарда типу 1), асоційовані з пошкодженням кардіоміоцитів (= підвищення рівня серцевого тропоніну)
- Таблиця 5 Специфічні для аналізу граничні значення (нг/л) при застосуванні алгоритмів 0 год/1 год та 0 год/2 год
- Таблиця 6 Диференційні діагнози гострих коронарних синдромів у разі гострого болю в грудях
- Таблиця 7 Основні та додаткові критерії високого геморагічного ризику за класифікацією Академічного дослідницького консорціуму щодо ризику кровотечі на момент перкутанного коронарного втручання (геморагічний ризик вважається високим, якщо задовольняється хоча б один основний або два додаткових критерії)
- Таблиця 8 Схема застосування антитромбоцитарних та антикоагулянтних препаратів у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST
- Таблиця 9 Застосування інгібіторів рецепторів P2Y₁₂ у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST
- Таблиця 10 Варіанти лікування при застосуванні тривалої двокомпонентної антитромботичної та антитромбоцитарної терапії
- Таблиця 11 Критерії ризику при тривалій терапії з застосуванням другого антитромботичного препарату
- Таблиця 12 Стратегії, що пропонуються для зменшення ризику кровотечі, пов'язаної з перкутаним коронарним втручанням
- Таблиця 13 Рандомізовані контрольовані дослідження за участю пацієнтів із гострим

коронарним синдромом без елевації сегмента ST, які потребують антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії

Таблиця 14 Діагностичні критерії інфаркту міокарда без обструкції коронарних артерій

Таблиця 15 Показники якості надання допомоги при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента ST

Перелік рисунків

Рисунок 1 Алгоритм діагностики та встановлення пріоритетності надання допомоги при гострому коронарному синдромі

Рисунок 2 Значення високочутливого серцевого тропоніну

Рисунок 3 Алгоритм 0 год/1 год для виключення або підтвердження медичного стану із застосуванням тесту на серцевий тропонін у гемодинамічно стабільних пацієнтів, які потрапляють до відділення невідкладної допомоги з підозрою на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST

Рисунок 4 Часові межі забору крові та прийняття клінічних рішень у разі застосування алгоритму 0 год/1 год, розробленого Європейським товариством кардіологів

Рисунок 5 Детермінанти антитромботичної терапії при хворобі коронарних артерій

Рисунок 6 Антитромботична терапія у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST: мішені фармакологічної дії

Рисунок 7 Алгоритми антитромботичної терапії у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST, які не мають фібриляції передсердь та підлягають перкутанному коронарному втручання

Рисунок 8 Алгоритми антитромботичної терапії у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST, які мають фібриляцію передсердь та підлягають перкутанному коронарному втручання або медикаментозному лікуванню

Рисунок 9 Вибір стратегії лікування гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST та визначення часових меж з урахуванням початкової стратифікації ризиків

Рисунок 10 Час до проведення коронарографії в групах застосування раннього/негайного та відкладеного інвазивного втручання в учасників досліджень, включених в аналіз

Рисунок 11 Діагностика та лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST, пов'язаним зі спонтанним розшаруванням коронарної артерії

Рисунок 12 Алгоритм діагностики інфаркту міокарда без обструкції коронарних артерій із застосуванням «схеми світлофора»

Рисунок 13 Основна ілюстрація. Стратегія ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АВК	Антагоніст вітаміну К
АКШ	Аортокоронарне шунтування
АМР	Антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів
АПФ	Ангіотензинперетворюючий фермент
АСК	Ацетилсаліцилова кислота (аспірин)
БЛНПГ	Блокада лівої ніжки пучка Гіса
БПНПГ	Блокада правої ніжки пучка Гіса
БРА	Блокатор рецепторів ангіотензину
ВАБКП	Внутрішньоаортальна балонна контрпульсація
ВАІТ	Відділення анестезіології та інтенсивної терапії
ВР	Відношення ризиків
ВРК	Високий ризик кровотечі
ВШ	Відношення шансів
ВСУЗД	Внутрішньосудинн ультразвукове дослідження
ГІМ	Гострий інфаркт міокарда
ГКС	Гострий коронарний синдром
ГП	Глікопротеїн
ДІ	Довірчий інтервал
ЕКГ	Електрокардіографія
ЗПА	Захворювання периферичних артерій
ІМ	Інфаркт міокарда
ІХС	Ішемчна хвороба серця
КТКА	Комп'ютерна томографічна коронарографія
КН	Клінічна настанова
КФК	Креатинфосфокіназа
КФК-МФ	Міокардіальна фракція креатинфосфокінази
КШ	Кардіогенний шок
ЛШ	Лівий шлуночок
МНВ	Міжнародне нормалізоване відношення
НД	Навантажувальна доза
МСКТ	Мультиспіральна комп'ютерна томографія
НМГ	Низькомолекулярний гепарин
НОАК	Новий оральний антикоагулянт, що не належить до антагоністів вітаміну К
ОАК	Оральний антикоагулянт
ОКТ	Оптична когерентна томографія
ОФЕКТ	Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія
ПД	Підтримувальна доза
ПКВ	Перкутанне коронарне втручання
ПЦНР	Прогностична цінність негативного результату
ПЦПР	Прогностична цінність позитивного результату
ПЯ	Показник якості
РКД	Рандомізоване когортне дослідження
СДКА	Спонтанна дисекція коронарної артерії
СЛР	Серцево-легенева реанімація
СМР	Серцевий магнітний резонанс
ССЗ	Серцево-судинне захворювання
ТІМ	Тромболізис при інфаркті міокарда
ФВЛШ	Фракція викиду лівого шлуночка
ФП	Фібриляція передсердь
ХКС	Хронічний коронарний синдром

X-ЛПНЩ	Холестерин ліпопротеїнів низької щільності;
XXH	Хронічна хвороба нирок
ШКФ	Швидкість клубочкової фільтрації
ABOARD	Ангіопластика з метою пригнічення росту тропоніну при гострих коронарних синдромах, рандомізованих для негайного або відстроченого втручання
ACCOAST	Порівняння застосування прасугрелю під час черезшкірного коронарного втручання або в якості попереднього лікування на момент постановки діагнозу у пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST
ACUITY	Стратегія невідкладної катетеризації та термінового втручання
ACVC	Асоціація з невідкладної серцево-судинної допомоги
AGRS	Австралійське інтервенційне дослідження оцінки ризику за шкалою GRACE
АНА	Американська асоціація кардіологів
ARC-HBR	Консорціум академічних досліджень для високого ризику кровотечі
ATLAS ACS 2 – TIMI 51	Анти-Ха терапія для зниження серцево-судинних подій додатково до стандартної терапії у пацієнтів з гострим коронарним синдромом 2 - тромболізіс при інфаркті міокарда 51
AUGUSTUS	Антитромботична терапія після гострого коронарного синдрому або ПКВ при фібриляції передсердь
BEST	Рандомізоване порівняння операцій аортокоронарного шунтування і імплантації стента з покриттям еверолімус в лікуванні пацієнтів з багатосудинною коронарною артерією
BNP	Натрійуретичний пептид
CHA2DS2-VASc	Шкала визначення ризику інсульту у пацієнтів з фібриляцією передсердь (за показниками: серцева недостатність, гіпертензія, вік ≥ 75 [подвійний бал], діабет, інсульт/ТІА в анамнезі [подвійний бал], захворювання судин, вік 65 – 74 та стать [жін.]
CFR	Резерв коронарного кровотоку
CHAMPION	Кангрелор проти стандартної терапії з метою досягнення оптимального контролю інгібування тромбоцитів
COAKT	Коронарна ангіографія після зупинки серця
COMPASS	Серцево-судинні наслідки для людей, які використовують антикоагуляційні стратегії
CPO	Початок болю в грудній клітці
CRUSADE	Чи може швидка стратифікація ризику у пацієнтів з нестабільною стенокардією зменшити несприятливі результати за допомогою дострокового впровадження рекомендацій Американської колегії кардіологів / Американської асоціації кардіологів
CULPRIT- SHOCK	ПКВ лише ураженої судини в порівнянні з багатосудинним ПКВ при кардіогенному шоці
CYP	Цитохром P450
DAPT	Подвійна антитромботична терапія
DAT	Подвійна антитромботична терапія
DES	Стент з лікувальним покриттям
EARLY	Рання або відстрочена ревазуляризація гострих коронарних синдромів середнього та високого ризику без елевації сегмента ST?
ELISA	Раннє або пізнє втручання при нестабільній стенокардії
ENTRUST-AF	Лікування едоксабаном в порівнянні з АВК у пацієнтів з ФП, які перенесли ПКВ
PCI	
ESC	Європейське товариство кардіологів

NSTE-ACS	Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST
FAMOUS-NSTEMI	Фракційний резерв кровотоку проти ангіографії в рекомендаціях для оптимізації результатів при інфаркті міокарда без елевації сегмента ST
FFR	Фракційний резервний кровоток
GRACE	Глобальний реєстр гострих коронарних подій
hs-cTn	Високочутливий кардіальний тропонін
h-FABP	Серцева форма білка, що зв'язує жирні кислоти
IABP-SHOCK II	Внутрішньоаортальний балонний насос при кардіогенному шоці II
IVUS	Внутрішньосудинна сонографія
iFR	Діастолічний резерв кровотоку
IMR	Індекс мікроциркуляторної резистентності
ISAR-COOL	Внутрішньокоронарне стентування та антитромботичний режим - стратегія охолодження
ISAR-REACT	Внутрішньокоронарне стентування та антитромботичний режим - швидкі ранні дії для лікування коронарних захворювань
ISAR-TRIPLE	Потрійна терапія у пацієнтів, які отримують пероральну антикоагулянтну терапію після імплантації стента з лікарським покриттям
MATRIX	Мінімізація небажаних геморагічних подій шляхом трансрадіального доступу і системного застосування ангіокса
MINOCA	Інфаркт міокарда без обструкції коронарних артерій
LIPSIA-NSTEMI	Лейпцігське дослідження негайного і пізнього черезшкірного коронарного втручання при NSTEMI
NNH	Індекс потенційної шкоди
NNT	Кількість пролікованих пацієнтів на попередження однієї події
NSTEMI	Інфаркт міокарда без елевації сегмента ST
NT-proBNP	N-кінцевий фрагмент натрійуретичного пептиду proBNP-типу
OASIS-5	Організація з оцінки стратегій при гострих ішемічних синдромах 5
PEGASUS-TIMI 54	Профілактика серцево-судинних подій у пацієнтів із попереднім серцевим нападом із застосуванням тикагрелору порівняно з плацебо на фоні аспірин-тромболізису при інфаркті міокарда 54
PIONEER AF-PCI	Відкрите, рандомізоване, контрольоване, багатоцентрове дослідження двох стратегій лікування ривароксабаном і стратегії лікування пероральними антагоністами вітаміну К з корекцією дозування у суб'єктів з фібриляцією передсердь, які перенесли перкутанне коронарне втручання
PLATO	Інгібування тромбоцитів і результати для пацієнтів
PRECISE-DAPT	Попереднє прогнозування ускладнень кровотечі у пацієнтів, яким проводиться імплантація стента та наступна подвійна антитромбоцитарна терапія
PRECOMBAT	перше рандомізоване порівняння операцій шунтування та ангіопластики за допомогою стента з покриттям сиролімус у пацієнтів із захворюванням коронарної артерії
PROM	Результати, повідомлені пацієнтами
RE-DUAL PCI	Рандомізована оцінка подвійної антитромботичної терапії дабігатраном в порівнянні з потрійною терапією варфарином у пацієнтів з неклапанною ФП, які перенесли перкутанне коронарне втручання
REDUCE-IT	Зменшення серцево-судинних подій за допомогою ікосапенту етилу – інтервенційне дослідження
RIDDLE-NSTEMI	Рандомізоване дослідження негайного та відстроченого інвазивного втручання у пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST
RFR	Співвідношення повного циклу в стані спокою

RIVAL	Радіальний проти феморального доступу для коронарного втручання
SAPT	Одинарна антитромбоцитарна терапія
SCAAR	Шведський реєстр коронарної ангіографії та ангіопластики
SISCA	Порівняння двох стратегій лікування у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST
SMILE	Вплив різних методів лікування у пацієнтів з багатосудинним інфарктом міокарда без елевації сегмента ST: одноетапне проти багатоступінчастого чрескожного коронарного втручання
STEMI	Інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST
STS	Товариства торакальних хірургів
SYNTAX	Синергія між ПКВ з таксусом та кардіохірургією
TAT	Потрійна антитромботична терапія
TIMACS	Строки втручання у пацієнтів з гострими коронарними синдромами
TRITON-TIMI 38	Дослідження з оцінки поліпшення терапевтичних результатів за рахунок оптимізації інгібування тромбоцитів прасугрелем - тромболізис при інфаркті міокарда 38
TROPICAL-ACS	Тестування реакції на інгібування тромбоцитів під час хронічної антиагрегантної терапії гострих коронарних синдромів
TWILIGHT	Тикагрелор з аспірином або самостійно у пацієнтів з високим ризиком після коронарного втручання
UKGRIS	Британське інтервенційне дослідження оцінки ризику за шкалою GRACE
ULTIMATE	Імплантація стентів з лікарським покриттям під внутрішньосудинним ультразвуковим контролем при «будь-яких» коронарних ураженнях
VALIDATE-SWEDEHEART	Шведська веб-система для вдосконалення та розвитку допомоги на засадах доказової медицини при захворюваннях серця, оцінена відповідно до рекомендованих методів лікування
VERDICT	Дуже рання або відкладена інвазивна оцінка з використанням комп'ютерної томографії
WOEST	Яка оптимальна антитромбоцитарна і антикоагулянтна терапія у пацієнтів з ОАК і коронарним стентуванням?

Передмова робочої групи

Мультидисциплінарна робоча група з розробки галузевих стандартів за темою «Гострий коронарний синдром без стійкої елевації сегмента ST» затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.08.2020 року № 1908 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16.02.2021 року № 265).

*За основу даної клінічної настанови обрано настанову Європейського товариства кардіологів: **2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation** (<https://aIXCemic.oup.com/eurheartj/article/42/14/1289/5898842>), яка найбільше відповідає специфіці надання медичної допомоги у нашій країні. Адаптація клінічної настанови передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної настанови «Коментарів робочої групи», у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в клінічній настанові та відповідність нормативної бази щодо організації надання медичної допомоги.*

Дана клінічна настанова (КН) – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відмінюють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування в конкретному закладі охорони здоров'я.

1 Преамбула

У наведеній настанові підсумовуються та оцінюються наявні дані з метою допомогти медпрацівникам визначити найкращу стратегію ведення конкретного пацієнта з певним захворюванням. Настанови та їх рекомендації мають полегшити медпрацівникам процес прийняття рішень в повсякденній практиці. Однак остаточні рішення щодо кожного окремого пацієнта повинен(ні) приймати відповідальний(і) медпрацівник(и) за участі пацієнта та його опікуна (за необхідності).

Останніми роками Європейським товариством кардіологів (ESC), а також іншими товариствами та організаціями було розроблено велику кількість настанов. Враховуючи їх вплив на клінічну практику, було встановлено критерії якості для розробки настанов, з тим щоб усі рішення були зрозумілими для

користувача. Поради щодо викладення та видання Рекомендацій ESC містяться на сайті ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Настанови ESC відображають офіційну позицію ESC щодо певного питання та регулярно оновлюються.

Окрім публікації практичних клінічних настанов, ESC проводить програму EurObservational Research Programme з дослідження міжнародних реєстрів серцево-судинних захворювань та втручань, що є надзвичайно важливим для процесу оцінки, діагностики та лікування, а також для оптимального використання ресурсів та дотримання рекомендацій. Мета таких реєстрових досліджень — забезпечити вищу обізнаність із медичною практикою в країнах Європи та світу на підставі високоякісних даних, отриманих у повсякденній клінічній практиці.

Крім того, ESC розробило та включило в цей документ набір показників якості (ПЯ), що являють собою інструмент для оцінки рівня запровадження Рекомендацій. Вони можуть бути застосовані членами ESC, лікарями, медичними закладами та медпрацівниками для оцінки клінічної практики, а також використані в навчальних програмах разом із ключовими тезами рекомендацій з метою покращення якості лікування та клінічних результатів.

Робочу групи обирали члени ESC, до неї входили експерти ESC відповідних спеціалізацій, з тим щоб забезпечити участь різних фахівців, залучених до надання допомоги пацієнтам із зазначеною патологією. Висококваліфіковані експерти в цій галузі здійснили комплексний огляд опублікованих даних щодо ведення зазначеного захворювання у відповідності до принципів Комітету ESC з розробки клінічних практичних настанов. Було проведено критичну оцінку методик діагностики та лікування, в тому числі оцінку співвідношення ризику-користі. Рівень доказовості та силу рекомендацій щодо конкретних варіантів лікування зважували та класифікували за попередньо встановленими критеріями, як описано нижче.

Таблиця 1. Класи рекомендацій

Клас I	Докази та/або загальна згода що дане лікування або процедура є більш вигідною, використовуваною, ефективною.	Рекомендовано чи показано
Клас II	Суперечливі дані та/або розбіжності в думках експертів щодо користі/ефективності певного препарату або процедури.	
Клас IIa	Вагомі докази / думки експертів на користь ефективності засобу	Слід розглянути

Клас ІІв	Корисність/ефективність менш добре доведена спираючись на докази/думки експертів	Можна розглядати
Клас ІІІ	Докази або загальна згода з тим, що дане лікування або процедура не є корисними / ефективними, а в деяких випадках і навпаки може бути шкідливим	Не рекомендовано

Таблиця 2. Рівні доказовості

Ступінь доказовості А	Дані, отримані в результаті численних рандомізованих клінічних досліджень або мета-аналізів.
Ступінь доказовості В	Дані, отримані в результаті одного рандомізованого клінічного дослідження або великих нерандомізованих досліджень.
Ступінь доказовості С	Консенсус думок експертів та / або невеликих досліджень, ретроспективні дослідження, реєстри.

2 Вступ

2.1 Визначення

Клінічні прояви гострих коронарних синдромів (ГКС) є досить широкими. Вони охоплюють діапазон від серцевого нападу, електричної чи гемодинамічної нестабільності з кардіогенним шоком (КШ) внаслідок тривалої ішемії або механічних ускладнень, як то тяжка мітральна регургітація, до стану, коли на момент звернення пацієнта за допомогою біль уже минув¹. Основним симптомом, який ініціює каскад діагностики та лікування, у пацієнтів із підозрою на ГКС є *гострий дискомфорт у грудях*, який описують як біль, тиск, відчуття стискання та печіння. До симптомів, еквівалентних болю в грудях, можуть належати задишка, біль в епігастральній ділянці та біль у лівій руці. За результатами електрокардіографії (ЕКГ) можна виділити дві групи пацієнтів:

- Пацієнти з гострим болем у грудях та стійкою (>20 хв) елевацією сегмента ST. Цей стан називається ГКС із елевацією сегмента ST та, як правило, свідчить про гостру тотальну або субтотальну оклюзію коронарних судин. У більшості пацієнтів надалі розвивається інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI). У таких пацієнтів основним методом лікування є негайна реперфузія шляхом первинного черезшкірного коронарного втручання (ПКВ) або, якщо його неможливо провести вчасно, шляхом фібринолітичної терапії².

Коментар робочої групи: Вказана група пацієнтів розглядається в клінічній настанові з лікування гострого коронарного синдрому з елевацією

сегмента ST

- Пацієнти з гострим дискомфортом у грудях, але без стійкої елевації сегмента ST (ГКС без елевації сегмента ST) мають на ЕКГ зміни, що можуть включати транзиторну елевацію сегмента ST, стійку або транзиторну депресію сегмента ST, інверсію Т-хвилі, плоскі Т-хвилі або псевдонормалізацію Т-хвиль; або ж показники ЕКГ можуть бути в нормі.

Цій патології на рівні міокарда відповідає некроз кардіоміоцитів (інфаркт міокарда без елевації сегмента ST (NSTEMI)) або, рідше, ішемія міокарда без пошкодження клітин (нестабільна стенокардія). У невеликої частки пацієнтів може відзначатися тривала ішемія міокарда. Вона характеризується одним або кількома з перелічених симптомів: рецидивуючий або постійний біль у грудях, виражена депресія сегмента ST на ЕКГ у 12 відведеннях, серцева недостатність, гемодинамічна або електрична нестабільність¹. Враховуючи розмір міокарда під загрозою і ризик розвитку КШ та/або злоякісних шлуночкових аритмій, показана невідкладна коронарографія та, за потреби, реваскуляризація (див. Розділ 6).

2.1.1 Універсальне визначення інфаркту міокарда

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) визначається як некроз кардіоміоцитів у клінічній ситуації, характерній для гострої ішемії міокарда^{1,3}. Для встановлення діагнозу ГІМ необхідно є комбінація критеріїв, а саме, підвищення та/або зниження рівня серцевого біомаркера, бажано високочутливого серцевого тропоніну (hs-cTn) Т або І, причому хоча б одне значення має перевищувати 99-й перцентиль верхньої референтної межі і принаймі наявність хоча б одного із таких критеріїв:

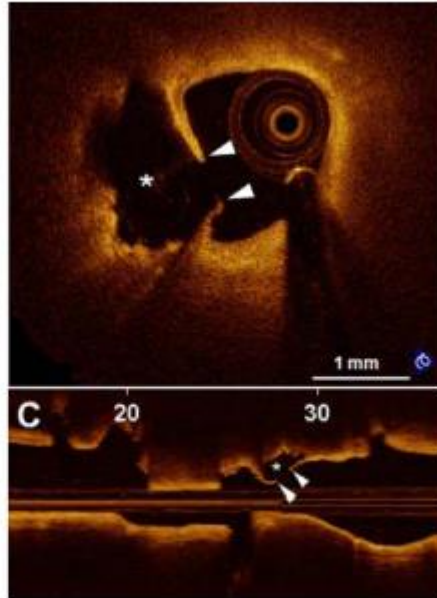
- (1) Симптоми ішемії міокарда.
- (2) Нові ішемічні зміни на ЕКГ.
- (3) Розвиток патологічних зубців Q на ЕКГ.
- (4) Візуалізовані ознаки втрати життєздатності міокарда або регіонального порушення скоротливості з ознаками, характерними для ішемічної етіології.
- (5) Внутрішньокоронарний тромб, виявлений при ангіографії або аутопсії.

2.1.1.1 Інфаркт міокарда типу 1

Інфаркт міокарда (ІМ) типу 1 характеризується розривом, утворенням виразок або ерозією атеросклеротичної бляшки, в результаті чого формується внутрішньопросвітний тромб в одній або кількох коронарних артеріях, що призводить до погіршення кровотоку в міокарді та/або дистальної емболізації та подальшого некрозу міокарда. У пацієнта може бути фонова ішемічна хвороба серця (ІХС) тяжкого ступеня, але іноді (в 5-10% випадків), може бути необструктивний коронарний атеросклероз, або відсутність ангіографічних ознак ІХС, особливо у жінок^{1,3-5}.

Коментар робочої групи:

IIR-PA Author Manuscript
IIR-PA Author Manuscript



Типовий випадок «розриву бляшки» у 57-річного чоловіка з ІМпСТ після тромболізу. (А) Коронарнотіограма показує пошкодження в середній частині ЛМЖВ. Розрив бляшки ідентифікується на поперечному (В) і поздовжньому (С) ОКТ-зображеннях по зруйнованому фіброзному ковпаку (стрілки) і утворення порожнини (зірочка) всередині

2.1.1.2 Інфаркт міокарда типу 2

ІМ типу 2 – це некроз міокарда, при якому стан, відмінний від нестабільної коронарної бляшки, спричиняє дисбаланс між потребою міокарда в кисні та його постачанням³. До відповідних механізмів належать гіпотензія, гіпертензія, тахіаритмії, брадиаритмії, анемія, гіпоксемія, а також, за визначенням, спазм коронарної артерії, спонтанна дисекція коронарної артерії (СДКА), емболія коронарних артерій та коронарна мікросудинна дисфункція^{6–8}.

2.1.1.3 Інфаркт міокарда 3-5 типів

Універсальне визначення ІМ включає також ІМ типу 3 (ІМ, що призводить до смерті у разі відсутності біомаркерів) та ІМ типів 4 та 5 (пов'язаного з ПКВ та аортокоронарним шунтуванням (АКШ) відповідно)³.

Коментар робочої групи: Окрім того, існує поділення на гострий інфаркт міокарда та гостре ушкодження міокарда (Peter Nagele, MD, MS, *Circulation*. 2020;141(18):1431-1433.)

Критерії визначення гострого інфаркту міокарда та гострого пошкодження міокарда

	Гострий інфаркт міокарда	Гостре пошкодження міокарда
Механізм	Коронарна оклюзія	Екстракоронарні впливи
	Коронарній тромбоз	Фібриляція передсердь з великою швидкістю
	Коронарній вазоспазм	Тромбемболія легеневої артерії
	Коронарна емболія	Шок
	Дісекція коронарної артерії	Сепсис
	Тромбоз стента	Кардіопатія Такотсубо

		<i>Гостра анемія\геморрагія</i>
<i>Мета лікування</i>	<i>Відновлення коронарного кровотоку</i>	<i>Визначення та лікування основної причини</i>

2.1.2 Нестабільна стенокардія у вік тестів на високочутливий серцевий тропонін

Нестабільна стенокардія визначається як ішемія міокарда у стані спокою або при мінімальному навантаженні за відсутності гострого пошкодження/некрозу кардіоміоцитів. Серед рандомних пацієнтів, які надходять до відділення невідкладної допомоги з підозрою на ГКС без елевації ST, введення вимірювань hs-cTn замість стандартних аналізів, що визначають концентрацію тропоніну, призвело до збільшення виявлення ІМ (абсолютне збільшення на 4% і відносне збільшення на 20%) і реципрокного зниження діагнозу нестабільної стенокардії⁹⁻¹³. На відміну від пацієнтів із NSTEMI, у пацієнтів із нестабільною стенокардією не відзначається гострого пошкодження/некрозу кардіоміоцитів, у них суттєво нижчий ризик смерті, вони отримують менше користі від інтенсивної антитромбоцитарної терапії, а також від інвазивного втручання протягом 72 год^{1,3-5,9-19}. Детальне обговорення патофізіології та епідеміології міститься в інших публікаціях¹.

2.2 Епідеміологія

За даними звітів щодо ІМ, частка пацієнтів із NSTEMI зросла з третини в 1995 році до понад половини в 2015 році. Головним чином це пояснюється вдосконаленням оперативної діагностики NSTEMI²⁰. На відміну від STEMI, у вихідних характеристиках пацієнтів із NSTEMI не спостерігається суттєвих змін залежно від віку та куріння, в той час як діабет, гіпертензія та ожиріння мають значний вплив. Частота проведення ранньої ангіографії (≤ 72 год з моменту госпіталізації) збільшилася з 9% у 1995 р. до 60% у 2015 р. [скориговане відношення шансів (ВШ) 16,4, 95% довірчий інтервал (ДІ) 12,0–22,4, $P < 0,001$], а частота здійснення ПКВ протягом первинної госпіталізації зросла з 12,5% до 67%. Основними наслідками таких змін є зниження показника 6-місячної смертності з 17,2% до 6,3% та зниження скоригованого відношення ризиків (ВР) до 0,40 (95% ДІ 0,30–0,54) у 2010 р., що стабільно залишався на рівні 0,40 (0,30–0,52) у 2015 р.²⁰.



¹ - дослідження GUSTO II та GUSTO III; ² - дослідження реєстру NSTEMI-4 на GRACE; ³ - ГКС - істотний коронарний синдром; ГКС-NSTE - істотний коронарний синдром без елевації сегменту ST; NSTEMI - істотний коронарний синдром без елевації сегменту ST; STEMI - істотний коронарний синдром з елевацією сегменту ST; НС - неспецифічна стенокардія.

Згідно даних статистики Американської асоціації серця, щороку в Сполучених Штатах Америки реєструється >780,000 пацієнтів із ГКС¹

¹ - Aronson E et al. Circulation. 2014;130:e344-428. ² - Morffeler D et al. Circulation. 2016;137:e35-e38.

2.3 Нові дані

Нові ключові рекомендації

Діагностика

Як альтернативу алгоритму ESC 0 год/1 год рекомендується використовувати алгоритм ESC 0 год/2 год із забором крові через 0 годин і 2 години, якщо застосовується тест на hs-cTn із валідованим алгоритмом 0 год/2 год.

З діагностичною метою не рекомендується регулярно визначати додаткові біомаркери, такі як КФК, КФК-МФ, h-FABP або копептин, на додаток до hs-cTn.

Стратифікація ризиків

Для отримання прогностичної інформації слід розглянути можливість визначення концентрації BNP або NT-proBNP у плазмі.

Антитромботична терапія

У пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, яким виконується ПКВ, перевагу слід віддавати прасугрелю, а не тикагрелору.

Не рекомендується рутинно призначати інгібітори рецепторів P2Y₁₂ пацієнтам з не відомою коронарною анатомією, та яким планується раннє інвазивне втручання.

У пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, до яких не може бути застосована рання інвазивна стратегія, можна розглянути попереднє лікування інгібітором рецепторів P2Y₁₂, враховуючи ризик кровотечі.

Деескалація лікування інгібітором P2Y₁₂ (наприклад, з переходом з прасугрелю або тикагрелору на клопідогрель) може розглядатися як альтернатива стратегії DAPT, особливо для пацієнтів із ГКС, яким не підходить потужне інгібування агрегації тромбоцитів. Деескалація може проводитися на підставі клінічної

оцінки, тестування функції тромбоцитів або генотипування CYP2C19 (залежно від профілю ризику пацієнта та наявності відповідних аналізів).

У пацієнтів з ФП (CHA₂DS₂-VASc – ≥ 1 бал у чоловіків та ≥ 2 у жінок) після короткого періоду ТАТ (до 1 тижня після гострого явища), як стандартна стратегія рекомендується DAT із застосуванням НОАК у дозі, рекомендованій для профілактики інсульту, та одного орального антитромбоцитарного препарату (переважно клопідогрелю).

Припинення прийому антитромбоцитарних препаратів пацієнтам, які отримували ОАК, рекомендується через 12 місяців лікування.

У пацієнтів із помірним або високим ризиком тромбозу стенту можна розглянути доцільність DAT (із прийомом ОАК та тикагрелору або прасугрелю) як альтернативу ТАТ (із прийомом ОАК, АСК та клопідогрелю), незалежно від типу застосованого стенту.

Інвазивне лікування

Стратегія раннього інвазивного втручання протягом 24 годин рекомендується для пацієнтів, у яких задовольняється будь-який із перелічених критеріїв високого ризику:

- Діагноз NSTEMI.
- Динамічні або ймовірно нові зміни в суміжному сегменті ST/T, що може свідчити про ішемію, що триває.
- Транзиторна елевація сегмента ST.
- Показник ризику за шкалою GRACE > 140 .

Пацієнтам із низьким ризиком рекомендується вибіркова інвазивна стратегія після відповідного тестування на ішемію або виявлення обструктивної ІХС за допомогою КТКА.

Відтерміноване проведення ангіографії, на відміну від невідкладного, слід розглянути для гемодинамічно стабільних пацієнтів без елевації сегмента ST, які були успішно реанімовані після зупинки серця поза межами лікарні.

Повна реваскуляризація повинна розглядатися у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST з багатосудинним ураженням коронарних артерій без кардіогенного шоку.

Повна реваскуляризація під час індексного ПКВ може бути розглянута у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST при багатосудинному ураженні.

Реваскуляризація інфаркт-незалежних судин при ГКС без елевації сегмента ST може бути проведена на основі FFR під час індексного ПКВ.

Суттєві зміни в рекомендаціях Діагностика

2015	2020
У разі наявності тестів на hs-cTn рекомендується швидкий протокол виключення (0 год і 3 год).	Швидкий протокол виключення та підтвердження з забором крові через 0 год і 3 год слід розглянути у разі наявності тесту на hs-cTn із валідованим алгоритмом 0 год/3 год.
Коронарографію методом МСКТ слід розглянути як альтернативу інвазивній ангіографії для виключення ГКС у тих випадках, коли ймовірність ІХС є низькою або проміжною та коли показники серцевого тропоніну та/або ЕКГ не дозволяють зробити остаточний висновок.	КТ-коронарографія рекомендується як альтернатива інвазивній ангіографії для виключення ГКС у тих випадках, коли ймовірність ІХС є низькою або проміжною та коли показники серцевого тропоніну та/або ЕКГ знаходяться у межах норми або не дозволяють зробити остаточний висновок.
У пацієнтів із NSTEMI з низьким ризиком серцевих аритмій слід розглянути можливість моніторингу серцевого ритму протягом 24 год або проведення ПКВ (залежно від того, що відбудеться раніше).	Для пацієнтів із NSTEMI з низьким ризиком серцевих аритмій рекомендується моніторинг серцевого ритму протягом 24 год або проведення ПКВ (залежно від того, що відбудеться раніше).
Доцільність моніторингу серцевого ритму протягом >24 годин слід розглянути в пацієнтів із NSTEMI з проміжним або високим ризиком серцевих аритмій.	Для пацієнтів із NSTEMI з підвищеним ризиком серцевих аритмій рекомендується моніторинг серцевого ритму протягом >24 годин.

Оцінка ризиків

Для оцінки прогнозів рекомендується використовувати встановлені показники ризику.	Для оцінки прогнозів слід розглянути використання показників ризику за шкалою GRACE.
-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

Фармакологічне лікування

Як альтернатива НФГ у комбінації з інгібіторами ГП II/IIIa під час ПКВ рекомендується бівалірудин (0,75 мг/кг в/в болюсно, далі — 1,75 мг/кг/год протягом близько 4 годин після процедури).	Застосування бівалірудину можна розглянути як альтернативу НФГ.
Після ретельної оцінки в пацієнта ризику ішемії та кровотечі можна розглянути застосування інгібітора P2Y ₁₂ додатково до АСК протягом	Додавання до АСК другого антитромботичного препарату для тривалої вторинної профілактики слід розглянути у пацієнтів із високим

>1 року.	ризиком ішемічних явищ та без підвищеного ризику великої або небезпечної для життя кровотечі.	
Клас I	Клас IIa	Клас IIb

Нові розділи

- MINOCA
- СДКА
- ПЯ при лікуванні ГКС без елевації сегмента ST

Нові/переглянуті концепції

- Швидкі алгоритми підтвердження та виключення
- Стратифікація ризиків при застосуванні ранньої інвазивної стратегії
- Визначення високого ризику кровотечі
- Визначення дуже високого та високого ризику ішемії
- Прогалини в доказовості та відповідності РКД, рекомендовані до

проведення

ГКС - гострі коронарні синдроми; ГП - глікопротеїн; ЕКГ - електрокардіограма/електрокардіографія; ІХС - ішемічна хвороба серця; КТКА - комп'ютерна томографічна коронарографія; КФК - креатинфосфоіназа; КФК-МФ - міокардіальна фракція креатинкінази; МСКТ - мультиспіральна комп'ютерна томографія; ОАК - оральний антикоагулянт; НОАК - оральний антикоагулянт, що не належить до антагоністів вітаміну К; НФГ - нефракціонований гепарин; ПЯ - показник якості; РКД - рандомізоване контрольоване дослідження; СДКА - спонтанна дисекція коронарної артерії; ФП - фібриляція передсердь; ПКВ - перкутанне коронарне втручання; BNP - натрійуретичний пептид В-типу; СА₂DS₂-VASc - застійна серцева недостатність, гіпертензія, вік ≥75 років (2 бали), діабет, інсульт (2 бали) – Судинне захворювання, вік 65–74, стать (жіноча); DAPT - подвійна антитромбоцитарна терапія; DAT - подвійна антитромботична терапія; ESC - Європейське товариство кардіологів; FFR - фракційний резерв кровотоку; GRACE - Глобальний реєстр гострих коронарних подій; h-FABP - серцева форма білка, що зв'язує жирні кислоти; hs-cTn - високочутливий серцевий тропонін; MINOCA - інфаркт міокарда без обструкції коронарних артерій; NSTEMI - інфаркт міокарда без елевації сегмента ST; NT-proBNP - N-кінцевий фрагмент натрійуретичного пептиду proBNP-типу; TAT - потрійна антитромботична терапія.

2.4 Кількість і класифікація рекомендацій (додаткові дані)

Загальна кількість рекомендацій – 131. Розподіл рекомендацій за класами та рівнями доказовості згідно з класифікацією ESC наведено на *Додатковому рисунку 1*.

3 Діагностика

3.1 Клінічна картина (додаткові дані)

3.2 Фізикальний огляд (додаткові дані)

3.3 Діагностичні інструменти

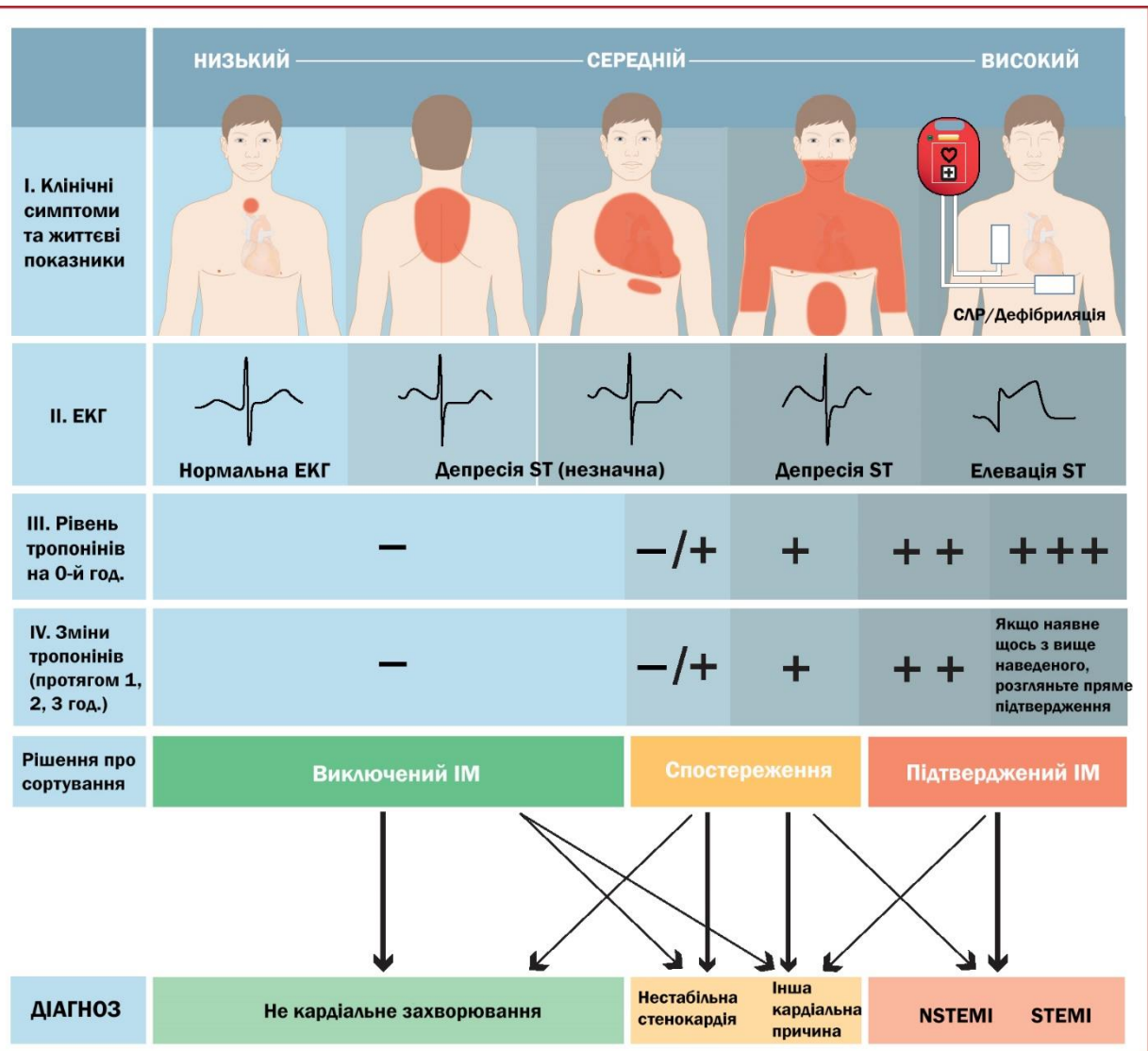
3.3.1 Електрокардіографія

При обстеженні пацієнтів із підозрою на ГКС діагностичним інструментом першої лінії є ЕКГ у 12 відведеннях у стані спокою (*Рисунок 1*). Рекомендується виконати її протягом 10 хв після надходження пацієнта до відділення інтенсивної терапії або (ідеально) при першому контакті з екстреними медичними службами у догоспітальних умовах, а також негайно здійснити інтерпретацію кваліфікованим лікарем²¹. Хоча у понад 30% пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST результати ЕКГ можуть відповідати нормі, до характерних відхилень належать депресія сегмента ST, транзиторна елевація сегмента ST та зміни Т-хвилі^{6–8,10–13,22}.

Якщо стандартні відведення не дають змоги зробити остаточний висновок, а у пацієнта спостерігаються ознаки або симптоми, які свідчать про ішемію міокарда, що триває, слід зареєструвати додаткові відведення; оклюзія обвідної гілки лівої коронарної артерії може бути виявлена лише у відведеннях V7–V9, а ІМ правого шлуночка – лише у відведеннях V3R та V4R³. У пацієнтів із характерними ознаками та симптомами стійка елевація сегмента ST свідчить про STEMI, що вимагає невідкладної реперфузії². Інформативним є порівняння з попередніми кардіограмами, зокрема, у пацієнтів із раніше існуючими відхиленнями на ЕКГ. У разі наявності персистентних чи рецидивуючих симптомів або у разі непевності діагнозу рекомендується отримати додаткові ЕКГ у 12 відведеннях. У пацієнтів із блокадою лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) специфічні критерії ЕКГ (критерії Сгарбосси) можуть допомогти виявити кандидатів для невідкладної коронарографії^{23,24}. Ведення пацієнтів із високим ступенем клінічної підозри на ішемію міокарда, що триває, у поєднанні з БЛНПГ має бути таким самим, як у пацієнтів із STEMI, незалежно від того, чи було раніше відомо про БЛНПГ².

Коментар робочої групи: До критеріїв Сгарбосси відносять наступні:

- Елевація ST ≥ 1 мм у відведенні з позитивним комплексом QRS (тобто конкордантність) - 5 балів
 - Конкордантна депресія ST ≥ 1 мм у відведенні V1, V2 або V3 - 3 бали
 - Елевація ST ≥ 5 мм в відведенні з негативним (дискордантним) комплексом QRS - 2 бали
- ≥ 3 бала = 90% специфічності IMnST (чутливість 36%)



© ESC 2020

Рисунок 1. Алгоритм діагностики та визначення пріоритетності надання допомоги при гострому коронарному синдромі. Початкова оцінка ґрунтується на комбінації ознак, що свідчать про низьку та/або високу ймовірність, на підставі клінічних даних (симптомів, основних фізіологічних показників), ЕКГ у 12 відведеннях та концентрації серцевого тропоніну, які визначаються при надходженні до відділення інтенсивної терапії та періодично в подальшому. До «інших кардіальних станів» належать, серед іншого, міокардит, синдром Такоцубо та застійна серцева недостатність. «Некардіальний стан» стосується захворювань органів грудної клітки, таких як пневмонія або пневмоторакс. Рівень серцевого тропоніну та його зміни при періодичному заборі зразків слід розглядати як кількісний маркер: чим вищий рівень через 0 годин або чи вища абсолютна зміна при періодичному заборі зразків, тим вища ймовірність наявності ІМ. Пацієнтам із серцевим нападом або гемодинамічною нестабільністю імовірно серцево-судинної етіології досвідчені лікарі мають одразу після ЕКГ у 12 відведеннях виконати ехокардіографію та інтерпретувати її результати. Якщо первинне обстеження дає підстави припустити розшарування аорти або легеневу емболію, рекомендується визначити D-димери та виконати ангіографію методом КТКА за спеціальними алгоритмами^{1,29–33}.

СЛР - серцево-легенева реанімація; ЕКГ - електрокардіограма/електрокардіографія; ІМ - інфаркт міокарда; КТКА - комп'ютерна томографічна коронарографія; NSTEMI - інфаркт міокарда без елевації сегмента ST; STEMI - інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST. *Прослухайте аудіороз'яснення до цього рисунка онлайн.*

У гемодинамічно стабільних пацієнтів із болем у грудях та БЛНПГ ризик наявності ІМ лише трохи вищий, ніж у пацієнтів без БЛНПГ. Тому при прийнятті рішення щодо негайної коронарографії слід враховувати результат вимірювання hs-cTn T/I на момент першого обстеження²⁴.

У пацієнтів із блокадою правої ніжки пучка Гіса (БПНПГ) елевація сегмента ST вказує на STEMI, тоді як депресія сегмента ST у відведеннях I, aVL та V5–6 свідчить про ГКС без елевації сегмента ST²⁵. У пацієнтів із нав'язаним

шлуночковим ритмом ЕКГ часто буває нерезультативною для діагностування ГКС без елевації сегмента ST. Наразі розробляються нові алгоритми цифрової обробки даних ЕКГ²⁶⁻²⁸. Взагалі бажано здійснювати інтерпретацію ЕКГ на догоспітальному етапі за допомогою дистанційних технологій.

Важливо підкреслити, що у понад 50% пацієнтів, які потрапляють до відділення невідкладної допомоги або невідкладної кардіології з гострим болем у грудях та БЛНПГ виявляється не ІМ, а інший діагноз²⁴. Аналогічно, не ІМ, а інший діагноз виявляють більше ніж у половини пацієнтів, які потрапляють до відділення невідкладної допомоги з гострим болем у грудях та БПНПГ. Отже, необхідно також дочекатися результатів визначення hs-cTn Т/І на момент першого обстеження²⁵.

3.3.2 Біомаркери: високочутливий серцевий тропонін

Біомаркери доповнюють результати клінічної оцінки та ЕКГ у 12 відведеннях при діагностиці, стратифікації ризиків та лікуванні пацієнтів із підозрою на ГКС без елевації сегмента ST. Визначення біомаркера пошкодження кардіоміоцитів, переважно hs-cTn, є обов'язковим для всіх пацієнтів із підозрюваним ГКС без елевації сегмента ST^{1,3,10-13}. Серцеві тропоніни є більш чутливими та специфічними маркерами пошкодження кардіоміоцитів, ніж креатинкіназа (КФК), її міокардіальний ізофермент (КФК-МФ) та міоглобін^{1,3,4,10-13,29,30}. Якщо клінічна картина є характерною для ішемії міокарда, тоді динамічне збільшення концентрації серцевого тропоніну вище рівня, що відповідає 99-му перцентилу у здорових осіб, свідчить про ІМ. У пацієнтів з ІМ рівень серцевого тропоніну швидко підвищується (зазвичай протягом 1 години після появи симптомів, якщо застосовуються високочутливі аналізи) та залишається підвищеним протягом варіабельного періоду часу (як правило, кілька днів)^{1,3,4,10-13,29,30}. Нові технологічні досягнення дали можливість вдосконалити методику тестів на серцевий тропонін і посилили здатність виявляти та кількісно оцінювати пошкодження кардіоміоцитів^{1,3,4,6-8,10-13,29,30,34-36}. Дані великих багатоцентрових досліджень стабільно показують, що тест на hs-cTn підвищує точність діагностики ІМ на момент обстеження порівняно з традиційними аналізами (*Рисунок 2*), особливо у пацієнтів, які звертаються за медичною допомогою якомога швидше після появи болю в грудях, а також дозволяє швидше підтвердити або виключити ІМ (див. розділ 3.3.3 та *Таблицю 3*)^{1,3,4,6-8,10-13,29,30,35,36}. Загалом тести на hs-cTn Т та hs-cTn І забезпечують порівняну діагностичну точність при ранній діагностиці ІМ³⁷⁻⁴⁰.

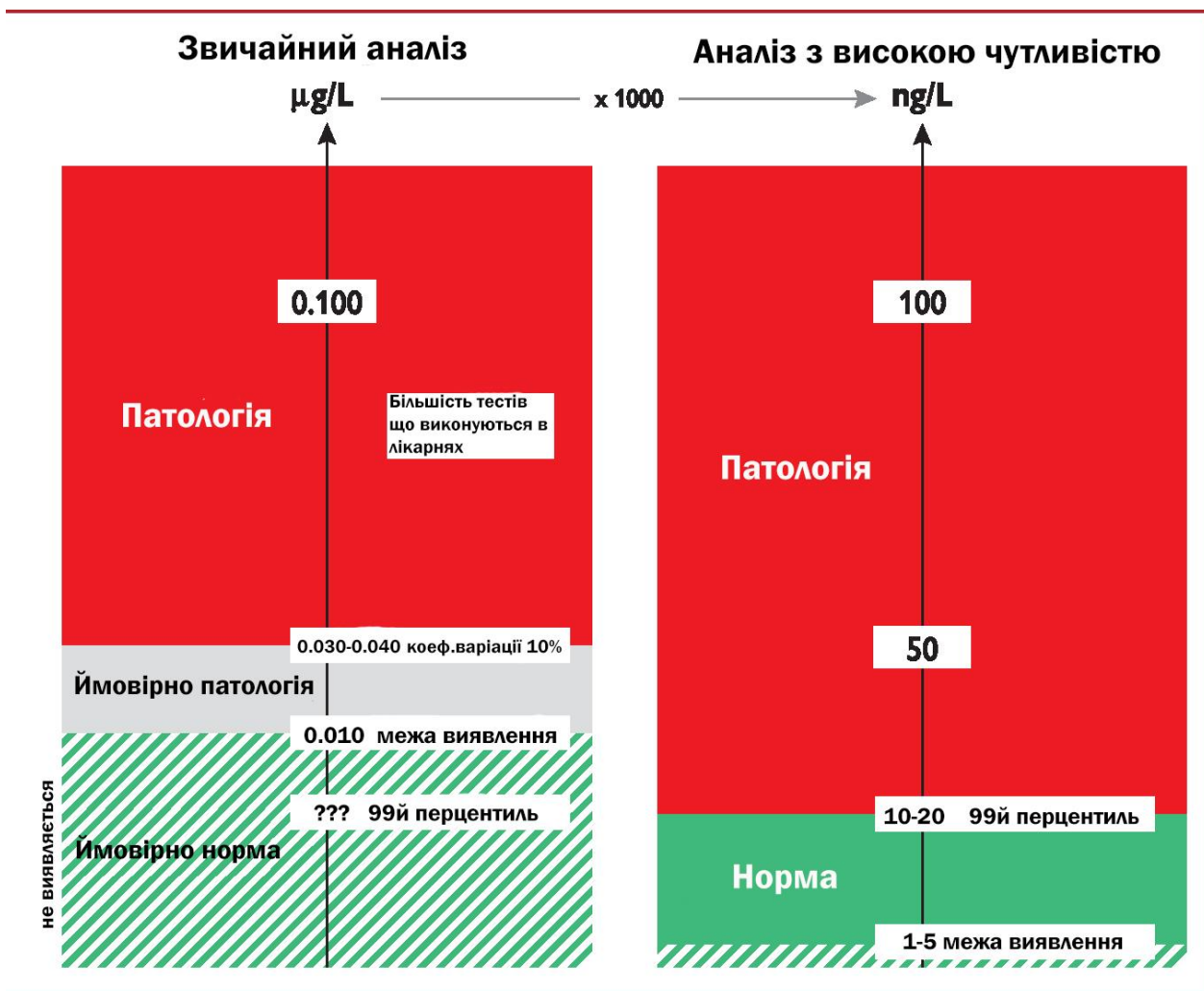


Рисунок 2 Цінність високочутливого серцевого тропоніну. Результати тестів на hs-cTn (праворуч) виражаються в нг/л та у разі суттєвого підвищення концентрації, понад 100 нг/л, надають ту саму інформацію, що й традиційні аналізи (ліворуч, виражаються в мкг/л). З іншого боку, лише hs-cTn дає можливість чітко відрізнити дещо підвищені рівні від норми. Таким чином, за допомогою hs-cTn виявляють значущу частку пацієнтів, у яких раніше проведений традиційний аналіз не виявив збільшення концентрації серцевого тропоніну вище 99-го перцентилу, що може бути пов'язано з ГІМ.

??? - не встановлено через нездатність методики аналізу здійснити вимірювання в діапазоні норми^{6-8,10-13,29-31}; ГІМ - гострий інфаркт міокарда; hs-cTn - високочутливий серцевий тропонін.

^aМежа виявлення варіюється між 1 нг/л та 5 нг/л залежно від методики тесту на hs-cTn. Аналогічно, 99-й перцентиль варіюється, як правило, між 10 нг/л та 20 нг/л залежно від методики тесту на hs-cTn, *Прослухайте аудіороз'яснення до цього рисунка онлайн.*

Таблиця 3. Клінічні аспекти тестів на високочутливий серцевий тропонін

Порівняно зі стандартним визначенням серцевого тропоніну, тести на hs-cTn:

- Мають вищу ПЦНР для діагностики ГІМ.
- Скорочують «сліпий» інтервал для визначення тропоніну, що дозволяє виявити ГІМ на більш ранній стадії.
- Забезпечують підвищення частоти виявлення ІМ типу 1 (~4% - абсолютне та ~20% - відносне) та, відповідно, зменшення частоти діагностування нестабільної стенокардії.
- Супроводжуються 2-кратним підвищенням частоти виявлення ІМ типу 2.

Рівні hs-cTn слід інтерпретувати як кількісні маркери пошкодження

кардіоміоцитів (чим вищий рівень, тим більша ймовірність ІМ):

- 5-кратне перевищення верхньої референтної межі має високу (>90%) ПЦПР для діагностики гострого ІМ типу 1.
- Перевищення верхньої референтної межі не більше ніж у 3 рази має лише обмежену (50–60%) ПЦПР для діагностики ГІМ та може бути асоційоване з широким спектром захворювань.
- Широко застосовується для виявлення циркулюючих рівнів серцевого тропоніну у здорових людей.

Різде підвищення та/або зниження рівня серцевого тропоніну дозволяє відрізнити гостре ураження кардіоміоцитів (як при ІМ) від хронічного (чим більше виражена зміна рівня, тим вища ймовірність ГІМ).

ГІМ - гострий інфаркт міокарда; hs-сТn - високочутливий серцевий тропонін; ІМ - інфаркт міокарда; ПЦПР - прогностична цінність негативного результату; ПЦПР - прогностична цінність позитивного результату.

3.3.2.1 Тестування в центральній лабораторії або за місцем надання допомоги

Переважає більшість тестів на серцевий тропонін, які виконуються на автоматизованих платформах у центральній лабораторії, є чутливими (тобто дозволяють виявити серцевий тропонін у ~20–50% здорових осіб) або високочутливими (виявлення у ~50–95% здорових осіб). Рекомендується віддавати перевагу високочутливим тестам перед менш чутливими, оскільки вони забезпечують вищу діагностичну точність при однаково низькій вартості^{1,3,4,6-8,10-13,29,30,33,35,36}.

Більшість тестів, які на сьогоднішній день проводяться на місці надання медичної допомоги, не можуть вважатися чутливими або високочутливими⁴¹. Отже, очевидна перевага експрес-діагностики на місці в тому, що стосується коротшого часу обробки зразків, нівелюється нижчою чутливістю, нижчою діагностичною точністю та нижчою прогностичною цінністю негативного результату (ПЦПР). Взагалі, автоматизовані тести оцінюються більш ретельно, ніж експрес-діагностика на місці, та на цей час їм віддається перевага^{13,46-8 10-13,29,30,33,35,36}.

Оскільки зазначені методи й надалі вдосконалюються, а результативність залежить як від методики аналізу, так і від лікарні, важливо провести повторну оцінку переваг, як тільки у клінічних умовах стануть доступними валідовані в широких масштабах високочутливі експрес-тести⁴². Нещодавно було встановлено, що результативність перших експрес-тестів на hs-сТn I є порівнювальною з тестами на hs-сТn I/T у центральній лабораторії^{43,44}.

Окрім ІМ, багато які серцеві патології спричиняють пошкодження кардіоміоцитів та, відповідно, підвищення рівня серцевого тропоніну (Таблиця 4). Серед них найчастіше зустрічаються тахіаритмії, серцева недостатність, гіпертонічний криз, критичний стан, міокардит, синдром Такоубо та вади клапанів серця. У більшості випадків підвищення рівня серцевого тропоніну в пацієнтів літнього віку з дисфункцією нирок не слід пояснювати переважно порушенням кліренсу та вважати безпечним, оскільки у

таких пацієнтів найбільш серйозною причиною підвищення рівня серцевого тропоніну є кардіальні стани, такі як хронічні коронарні синдроми (ХКС) або гіпертонічна хвороба серця^{35,45}. Інші небезпечні для життя стани, що супроводжуються болем у грудях, такі як розшарування аорти та легенева емболія, також можуть спричинити підвищення концентрації серцевого тропоніну та мають розглядатися як диференційні діагнози (Таблиця 4).

Таблиця 4. Медичні стани (окрім інфаркту міокарда типу 1), асоційовані з пошкодженням кардіоміоцитів (що відображається підвищенням рівня серцевого тропоніну)

Тахіаритмії

Серцева недостатність

Гіпертензивний криз

Критичний стан (наприклад, шок/сепсис/опіки)

Міокардит^a

Синдром Такоцубо

Вади клапанів серця (наприклад, стеноз аорти)

Розшарування аорти

Легенева емболія, легенева гіпертензія

Дисфункція нирок та асоційоване серцеве захворювання

Гостра неврологічна подія (наприклад, інсульт або субарахноїдальний крововилив)

Серцева контузія або процедури на серці (АКШ, ПКВ, абляція, кардіостимуляція, кардіоверсія або ендоміокардіальна біопсія)

Гіпо- та гіпертиреоз

Інфільтративні захворювання (наприклад, амілоїдоз, гемохроматоз, саркоїдоз, склеродерма)

Токсичний вплив лікарських засобів на міокард або отруєння (наприклад, доксорубіцином, 5-фторурацилом, герцептином, зміїними отрутами)

Надмірні навантаження

Рабдоміоліз

Виділено жирним шрифтом - стани, які зустрічаються найчастіше.

АКШ - аортокоронарне шунтування; ПКВ - перкутанне коронарне втручання.

^aВключає розширення зони інфаркту міокарда до ендокардиту або перикардиту.

3.3.2.2 Інші біомаркери

Серед багатьох додаткових біомаркерів, рівні яких визначають при діагностиці ГКС без елевації сегмента ST, лише КФК-МФ, міозин-зв'язуючий С-білок⁴⁶ та копептин⁴⁷⁻⁵⁸ можуть мати клінічну значущість в особливих клінічних ситуаціях, якщо застосовуються в комбінації з серцевим тропоніном Т/І. Після ІМ рівень КФК-МФ знижується швидше, ніж рівень серцевого тропоніну, та може мати додаткову цінність для визначення часу ураження міокарда та виявлення раннього повторного інфаркту¹. Однак важливо підкреслити, що дуже мало відомо про те, як найкраще завчасно діагностувати повторний інфаркт.

Рекомендується детальне клінічне обстеження, в тому числі визначення характеристик болю в грудях (такі самі характеристики, що й для індексного явища), ЕКГ у 12 відведеннях для виявлення нових змін сегмента ST або інверсії T-хвилі, а також періодичне визначення рівнів серцевого тропоніну T/I та КФК/КФК-МФ. Міозин-зв'язуючий білок С міститься в організмі у більшій кількості, ніж серцевий тропонін, тому може розглядатися як альтернатива серцевому тропоніну або в комбінації з ним⁴⁶. Визначення копептину, С-кінцевого фрагменту прогормону вазопресину, може допомогти кількісно оцінити рівень ендогенного стресу при багатьох медичних станах включно з ІМ. Оскільки у більшості пацієнтів на момент початку проявів ІМ відзначається високий рівень ендогенного стресу, цінність визначення копептину додатково до традиційних (менш чутливих) тестів на серцевий тропонін є досить суттєвою^{49,50,53}. Тому рутинне застосування копептину як додаткового біомаркера для завчасного виключення ІМ рекомендується у випадках відсутності тестів на hs-cTn, що зустрічається все рідше. Однак визначення копептину не має значущої додаткової цінності в закладах, де використовується один із валідованих швидких протоколів ранньої діагностики ІМ на підставі тесту на hs-cTn^{47,48,51,52,54-58}. Інші широко застосовувані лабораторні показники, такі як розрахована швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), рівень глюкози та натрійуретичного пептиду В-типу (BNP), надають додаткову прогностичну інформацію, отже, можуть бути корисними при стратифікації ризиків⁵⁹. Визначення D-димера рекомендується для амбулаторних пацієнтів і пацієнтів відділень невідкладної допомоги із низькою або проміжною клінічною ймовірністю захворювання або низькою ймовірністю легеневої емболії, щоб уникнути зайвої візуалізації та опромінювання. D-димери є основними елементами діагностики в усіх випадках підозри на легеневу емболію^{32,60}.

3.3.3 Швидкі алгоритми підтвердження та виключення діагнозу

Завдяки більш високій чутливості і діагностичній точності для виявлення ІМ ,часовий інтервал до другої оцінки серцевого тропоніну може бути скорочений з використанням hs-Tn аналізів. Це суттєво зменшує затримку у встановленні діагнозу, в результаті чого скорочується тривалість перебування у відділенні невідкладної допомоги та знижуються витрати^{11,56,61-66}. Рекомендується застосовувати алгоритм 0 год/1 год (найкращий варіант – забір крові через 0 год та 1 год) або алгоритм 0 год/2 год (другий кращий варіант – забір крові через 0 год і 2 год) (*Рисунок 3*).

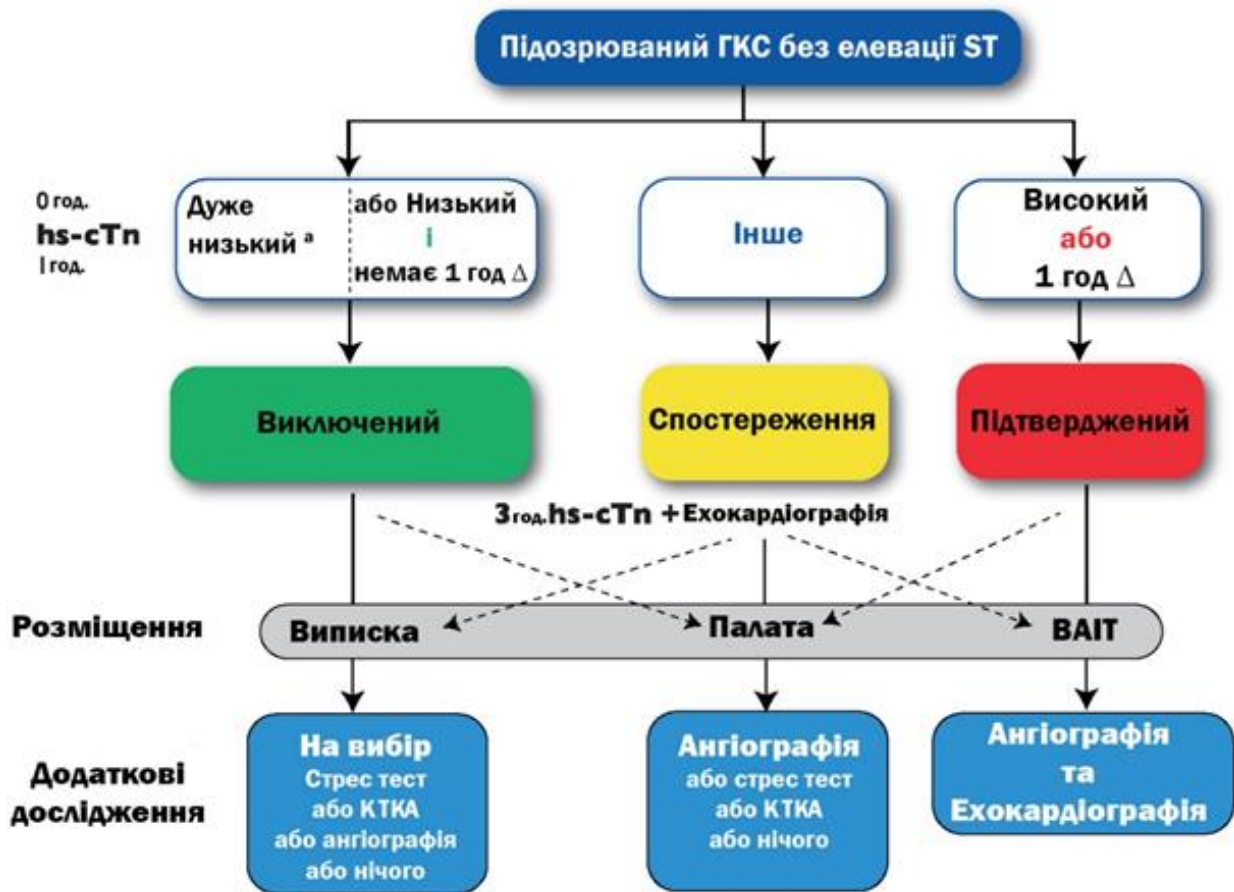


Рисунок 3. Алгоритм 0 год/1 год для виключення та підтвердження діагнозу із застосуванням високочутливих тестів на серцевий тропонін у гемодинамічно стабільних пацієнтів, які потрапляють до відділення невідкладної допомоги з підозрою на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST. 0 год та 1 год означає момент часу після першого аналізу крові. Якщо при першому обстеженні концентрація hs-сТп є дуже низькою, NSTEMI можна виключити. Також можна виключити NSTEMI, якщо початкові концентрації є низькими та суттєво не підвищуються протягом 1 год (відсутність змін через 1 годину). Імовірність NSTEMI є високою, якщо при першому обстеженні концентрація hs-сТп у пацієнта принаймні помірно підвищена або рівень hs-сТп явно підвищується протягом першої години (наявність змін через 1 годину)^{1,6-8,10-13,29-31,33}. Граничні значення залежать від методики аналізу (див. *Таблицю 3*) та розраховані таким чином, щоб задовольняли встановленим критеріям чутливості та специфічності щодо NSTEMI.

ВАІТ - відділення анестезіології та інтенсивної терапії; КТКА - комп'ютерна томографічна коронарографія; hs-сТп - високочутливий серцевий тропонін; NSTEMI - інфаркт міокарда без елевації сегмента ST.

^aЗастосовно лише у випадку, якщо початок болю у грудях перевищує 3 години. *Прослухайте аудіороз'яснення до цього рисунка онлайн.*

Дані алгоритми для всіх тестів на hs-сТп, доступних на цей час, було розроблено та належним чином валідовано під час крупних багатоцентрових діагностичних досліджень із централізованим підтвердженням остаточного діагнозу^{33,35,36,39,67-69}. Оптимальні граничні значення для виключення захворювання було обрано таким чином, щоб мінімальна чутливість та ПЦПР становили 99%. Оптимальні граничні значення для підтвердження було обрано таким чином, щоб мінімальна прогностична цінність позитивного результату (ПЦПР) становила 70. Алгоритми були розроблені у великих когортах деривації, а потім валідовані у великих незалежних когортах валідації. Як альтернативу слід розглядати попередній алгоритм⁷⁰ Європейського товариства кардіологів (ESC) 0 год/3 год¹. Однак результати трьох нещодавніх крупних діагностичних

досліджень дали підстави припустити, що в алгоритмі ESC 0 год/3 год співвідношення ефективності та безпеки є гіршим порівняно зі швидшими протоколами, де для виключення використовуються нижчі концентрації, в тому числі порівняно з алгоритмом ESC 0 год/1 год⁷¹⁻⁷³. Крім того, дуже високу безпеку та високу ефективність алгоритму ESC 0 год/1 год було підтверджено під час трьох імплементаційних досліджень у реальних умовах, одне з яких було рандомізованим контрольованим дослідженням (РКД)^{66,73,74}.

Алгоритми 0 год/1 год та 0 год/2 год ґрунтуються на двох концепціях: по-перше, hs-cTn є безперервною змінною і з підвищенням значень hs-cTn імовірність ІМ зростає^{35,36,39,68,69,75,76}; по-друге, ранні абсолютні зміни рівня через 1 год або 2 год можуть бути застосовані як ідентифікатори абсолютних змін через 3 год або 6 год та мати діагностичну цінність додатково до визначення серцевого тропоніну при першому обстеженні^{33,35,36,39,68,69,75,76}. Граничні концентрації в алгоритмах 0 год/1 год та 0 год/2 год залежать від методики аналізу (*Таблиця 5*)^{33,35,36,39,68,69,75,76}. У кількох крупних валідаційних когортах ПЦНР щодо ІМ у пацієнтів, які відповідали критеріям виключення захворювання, перевищувала 99%^{35,36,39,68,69,77}. У разі застосування в поєднанні з клінічними даними та результатами ЕКГ, алгоритми 0 год/1 год та 0 год/2 год дозволять виявити відповідних кандидатів для ранньої виписки з лікарні та амбулаторного лікування. Навіть після виключення ІМ може бути показана планова неінвазивна або інвазивна візуалізація, залежно від клінічної оцінки. Навіть після виключення NSTEMI інвазивна коронарна ангіографія буде найкращим варіантом для пацієнтів із дуже високою клінічною ймовірністю нестабільної стенокардії. Для пацієнтів із низькою або помірною ймовірністю нестабільної стенокардії найкращим варіантом буде стрес-тест із візуалізацією або комп'ютерна томографічна коронарографія. Пацієнтам із чітким альтернативним діагнозом немає необхідності проводити тестування.

Позитивна передбачувальна цінність щодо діагностики (ПЦПР) ІМ у пацієнтів, які задовольняють критеріям підтвердження захворювання, становить приблизно 70–75%^{35,36,39,69}. Більшість пацієнтів, яким було поставлено інші діагнози ніж ІМ, мали медичні стани, в тому числі синдром Такоцубо та міокардит, які зазвичай все одно вимагають проведення інвазивної коронарної ангіографії або візуалізації методом серцевого магнітного резонансу (СМР) для постановки точного діагнозу^{35,36,39,68,69,75,76}. Отже, переважна більшість пацієнтів, розподілених у групу підтвердження захворювання, є кандидатами для ранньої інвазивної коронарної ангіографії та госпіталізації у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ).

Ці алгоритми завжди слід використовувати в поєднанні з детальною клінічною оцінкою та результатами ЕКГ у 12 відведеннях, а у випадку тривалого або рецидивуючого болю в грудях обов'язковим є повторний забір крові.

Такі самі вимоги застосовуються до алгоритму 0 год/2 год. Граничні значення залежать від методики аналізу та наведені в *Таблиці 5*. Наразі розраховуються граничні значення для інших тестів на hs-cTn.

Таблиця 5. Граничні значення залежно від методики аналізу (нг/л) при застосуванні алгоритмів 0 год/1 год та 0 год/2 год

Алгоритм 0 год/1 год	Дуже низький рівень	Низький рівень	Відсутність змін через 1 год	Високий рівень	Наявність змін через 1 год
hs-cTn T (Elecsys; Roche)	<5	<12	<3	≥52	≥5
hs-cTn I (Architect; Abbott)	<4	<5	<2	≥64	≥6
hs-cTn I (Centaur; Siemens)	<3	<6	<3	≥120	≥12
hs-cTn I (Access; Beckman Coulter)	<4	<5	<4	≥50	≥15
hs-cTn I (Clarity; Singulex)	<1	<2	<1	≥30	≥6
hs-cTn I (Vitros; Clinical Diagnostics)	<1	<2	<1	≥40	≥4
hs-cTn I (Pathfast; LSI Medience)	<3	<4	<3	≥90	≥20
hs-cTn I (TriageTrue; Quidel)	<4	<5	<3	≥60	≥8
Алгоритм 0 год/2 год	Дуже низький рівень	Низький рівень	Відсутність змін через 2 год	Високий рівень	Наявність змін через 2 год
hs-cTn T (Elecsys; Roche)	<5	<14	<4	≥52	≥10
hs-cTn I (Architect; Abbott)	<4	<6	<2	≥64	≥15
hs-cTn I (Centaur; Siemens)	<3	<8	<7	≥120	≥20
hs-cTn I (Access; Beckman Coulter)	<4	<5	<5	≥50	≥20
hs-cTn I (Clarity; Singulex)	<1	п\в	п\в	≥30	п\в
hs-cTn I (Vitros; Clinical Diagnostics)	<1	п\в	п\в	≥40	п\в
hs-cTn I (Pathfast; LSI Medience)	<3	п\в	п\в	≥90	п\в
hs-cTn I (TriageTrue; Quidel)	<4	п\в	п\в	≥60	п\в

Наведені граничні значення є застосовними незалежно від віку та функції нирок. Було проведено оцінку оптимізованих граничних значень для пацієнтів старше 75 років та пацієнтів із дисфункцією нирок. Не було виявлено переконливих доказів того, що вони мають краще співвідношення безпеки та ефективності порівняно з універсальними граничними значеннями^{35,36,69}. Наразі розробляються алгоритми для додаткових аналізів. hs-cTn - високочутливий серцевий тропонін; п\в - підлягає визначенню^{35-37,39,40,68,69,75-84}.

Коментар робочої групи: *Значні труднощі виникають інколи на догоспітільних етапах допомоги хворим з можливим ГКС – куди спрямовувати конкретного пацієнта – до відділення екстренної допомоги з інвазивною програмою, до звичайного терапевтичного відділу чи під нагляд сімейного лікаря для подальшого визначення причини болю в грудній клітці. Нещадовно запропонована шкала визначення ризику (модифікована HEART) дозволяє в значній мірі та досить нескладно розподілити хворих з підозрою на ГКС з метою подальшого направлення у відповідні відділення.*

Acute rule-out of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in the (pre)hospital setting by HEART score assessment and a single point-of-care troponin: rationale and design of the ARTICA randomised trial

•February 2020

•[BMJ Open](#) 10(2):e034403

DOI: [10.1136/bmjopen-2019-034403](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034403)

Якщо РОС тропонін Т негативний (<40 нг / л) догляд за пацієнтом буде перенесений до терапевта.

Лікар загальної практики далі оціните симптоми з акцентом на інших, не серцевих причинах болю в грудях.

Якщо РОС тропонін Т підвищений (≥40 нг / л), пацієнт буде переведений в ED, навіть якщо загальна оцінка HEART менше або дорівнює 3.

ARTICA RANDOMIZED TRIAL Modified HEART Score		
History	Highly suspicious	2
	Moderately suspicious	1
	Slightly suspicious	0
ECG	Significant ST-segment depression	2
	Non specific repolarization disturbance	1
	LBBB or PM	1
	Normal	0
Age	≥65 years	2
	45-65 years	1
	<45 years	0
Risk factors	≥3 risk factors OR history of atherosclerotic disease	2
	1 or 2 risk factors	1
	No risk factors	0
Troponin T point of care	≥40 ng/L	2
	40-60 ng/L	1
	<40 ng/L	0

Risk factors:

- Smoking
- Hypertension
- Diabetes mellitus
- Obesity (BMI > 30 kg/m²)
- Hypercholesterolemia
- Positive family history

Figure 3 Modified HEART score in the ARTICA trial. BMI, body mass index; LBBB, left bundle branch block; PM, pacemaker.

HEART (History, ECG, Age, Risk factors and Troponin)

3.3.4 Спостереження

Пацієнти, які не відповідають критеріям виключення або підтвердження діагнозу, підлягають спостереженню. Вони являють собою гетерогенну групу, де зазвичай наступним кроком є третє визначення серцевого тропоніну через 3 год та проведення ехокардіографії⁸⁵. Проведення інвазивної коронарної ангіографії слід розглянути у пацієнтів із високим ступенем клінічної підозри на ГКС без елевації сегмента ST (наприклад, значуще підвищення рівня серцевого тропоніну через 3 години після першого обстеження), тоді як у пацієнтів із низькою або проміжною імовірністю цього стану згідно з клінічною оцінкою, слід розглянути неінвазивну візуалізацію методом КТКА або стрес-тест [стрес-ехокардіографія, позитронно-емісійна томографія, однофотонно-емісійна томографія (ОФЕКТ) або СМР для виявлення ознак ГКС (набряк, пізні посилення із гадолінієм, дефект перфузії тощо)] після переведення з відділення невідкладної допомоги до загальної палати. У разі виявлення альтернативних станів, таких як тахісistolічна форма фібриляції передсердь (ФП) або гіпертонічний криз, подальші діагностичні тести не показані.

3.3.4.1 Роз'яснення щодо застосування швидких алгоритмів. При застосуванні будь-якого алгоритму враховують три основні умови

i. Алгоритми слід застосовувати лише в поєднанні з усіма наявними клінічними даними, в тому числі з детальною оцінкою характеристик болю в грудях та результатів ЕКГ.

ii. Алгоритми ESC 0 год/1 год та 0 год/2 год застосовні до всіх пацієнтів незалежно від часу початку болю в грудях. Безпека (що кількісно визначається на підставі ПЦНР) та чутливість є дуже високими (>99%), у тому числі в підгрупі пацієнтів, яких обстежують на дуже ранньому етапі (<2 год)⁶⁹. Однак, враховуючи часозалежність вивільнення тропоніну та той факт, що в попередніх дослідженнях лише невелику кількість пацієнтів обстежували менше ніж через 1 годину після початку болю в грудях, слід розглянути можливість отримання

додаткового показника серцевого тропоніну через 3 год у пацієнтів, яких обстежують протягом <1 год та розподіляють у групу виключення захворювання.

iii. Оскільки у ~1% пацієнтів відбувається пізніє підвищення рівня серцевого тропоніну, слід періодично виконувати тест на серцевий тропонін у випадках, коли клінічна підозра залишається високою або кожного разу, коли у пацієнта виникає рецидивуючий біль у грудях^{35,36,39,68,69,75,76,86}.

3.3.4.2 Чинники, що ускладнюють визначення концентрації серцевого тропоніну. У пацієнтів, у яких при першому обстеженні виявляється підозра на ГКС без елевації сегмента ST, чотири клінічні показники, окрім наявності чи відсутності ІМ, впливають на концентрацію hs-cTn^{35,36,39,69,79,87-93}:

i. Вік (значною мірою як ідентифікатор уже існуючого серцевого захворювання).

ii. Дисфункція нирок (значною мірою як ідентифікатор уже існуючого серцевого захворювання).

iii. Час від появи болю в грудях.

iv. Стать.

Вплив віку (різниця в концентрації у здорових людей дуже молодого віку та дуже похилого віку становить до 300%), дисфункції нирок (різниця в концентрації у пацієнтів із дуже високою та дуже низькою ШКФ, які не мають інших захворювань, становить до 300%) та початку болю в грудях (>300%) є суттєвим, а вплив статі — помірним (≈40%)^{11,35,36,39,69,79,88-93}. Доки не будуть розроблені інформаційно-технологічні інструменти, які дозволять оцінити комбінований вплив усіх чотирьох змінних, використання універсальних граничних концентрацій має залишатися стандартом клінічної практики при ранній діагностиці ІМ^{35,36,39,68,69,75,76}.

3.3.4.3 Практичні рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо запровадження алгоритму 0 год/1 год

Щоб максимізувати безпеку та можливість технічної реалізації процесу, медсестринський персонал, як правило, має брати зразки крові для тесту на hs-cTn через 0 годин та 1 годину, незалежно від інших клінічних даних та результатів, що очікують розгляду. Це означає зайве визначення серцевого тропоніну приблизно у 10–15% пацієнтів із дуже низькими концентраціями через 0 год та початком болю >3 год, але суттєво полегшує процес і підвищує безпеку пацієнтів. Документування часу забору крові через 0 год дозволяє точно визначити момент (±10 хв) забору крові через 1 год. Якщо не було можливості взяти кров через 1 год (± 10 хв), її слід взяти через 2 год і застосувати алгоритм ESC 0 год/2 год.

3.3.4.4 Уникнення непорозумінь: час до прийняття рішення = час забору зразка крові + час обробки зразка

Застосування алгоритму ESC 0 год/1 год не залежить від часу обробки зразків на місцях. 0 год та 1 год стосуються моментів часу, коли здійснюється забір зразка крові (Рисунок 4).

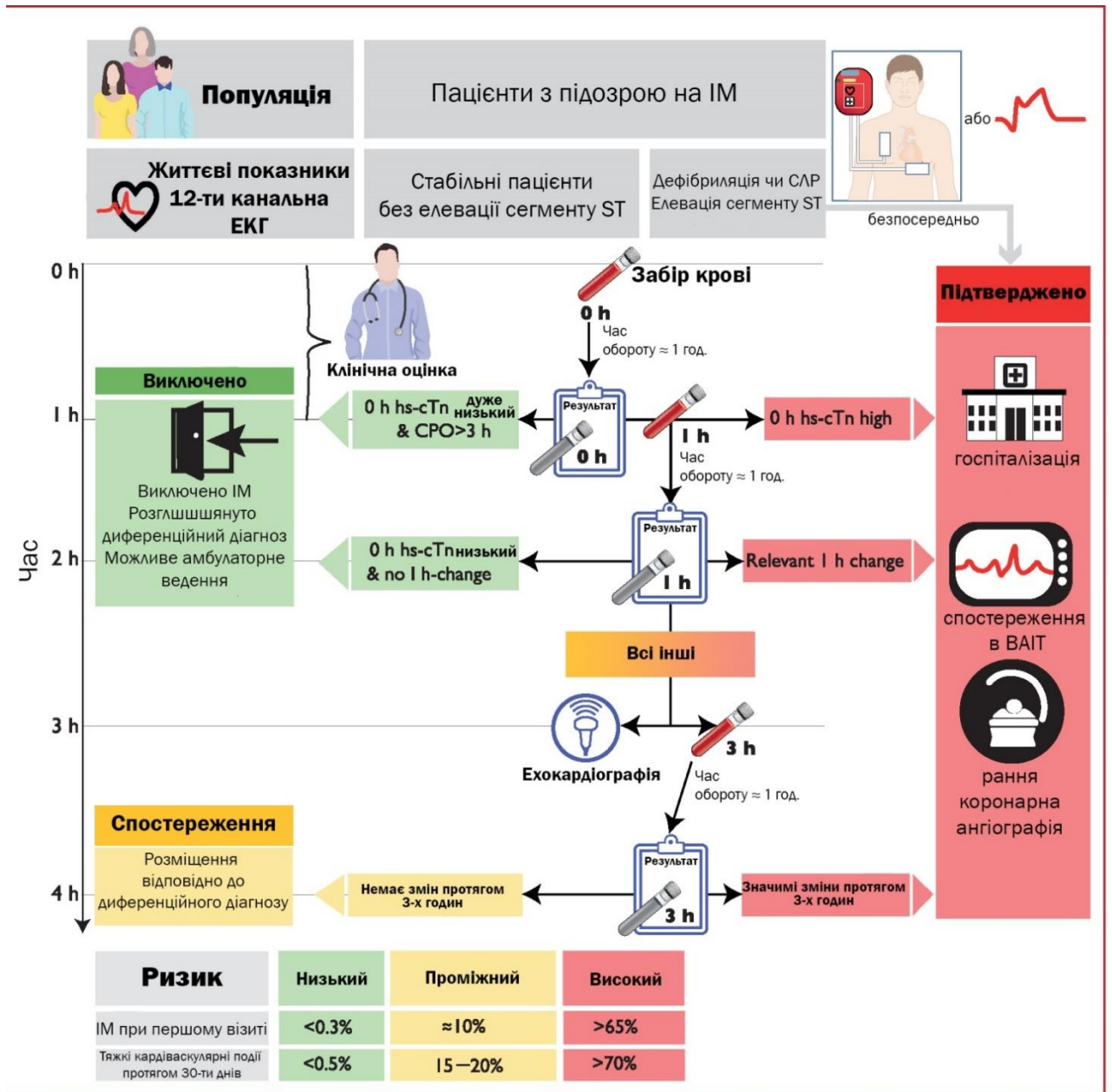


Рисунок 4. Часові межі забору зразків крові та прийняття клінічних рішень у разі застосування алгоритму Європейського товариства кардіологів 0 год/1 год 0 год та 1 год означають моменти часу, коли здійснюється забір зразка крові. Час обробки зразка — період часу від забору крові до повідомлення результатів лікарю. Зазвичай цей час становить 1 годину при проведенні аналізу в центральній лабораторії на автоматизованій платформі. Він включає транспортування пробірки з кров'ю до лабораторії, сканування зразка, центрифугування, розміщення плазми на автоматизованій платформі, власне аналіз та реєстрацію результатів в інформаційно-технологічній системі лікарні/електронній карті пацієнта. При проведенні тесту на hs-cTn та стандартного аналізу час обробки зразка однаковий, оскільки обидва виконуються на автоматизованій платформі. При додаванні часу обробки зразка на місцях до часу забору крові визначається найбільш рання часова точка прийняття клінічного рішення на підставі концентрації hs-cTn. Наприклад, при заборі крові через 0 год час до прийняття рішення становить 1 годину, якщо час обробки зразків на місцях складає 1 годину. Щодо зразків крові, взятих через 1 год, результати повідомляються через 2 год (1 год + 1 год), якщо час обробки зразків на місцях становить 1 годину. Значущі зміни через 1 год залежать від методики аналізу та перелічені в Таблиці 3.

hs-cTn - високочутливий серцевий тропонін; СРО - початок болю в грудях; ЕКГ - електрокардіограма/електрокардіографія; ІМ - інфаркт міокарда; СЛР - серцево-легенева реанімація. *Прослухайте аудіороз'яснення до цього рисунка онлайн.*

Таким чином, клінічна та економічна користь алгоритму ESC 0 год/1 год порівняно з алгоритмом ESC 0 год/3 год або іншими алгоритмами, які

передбачають другий забір крові пізніше, ніж через 1 годину, не залежить від часу обробки зразків на місцях⁶¹.

3.3.5 Неінвазивна візуалізація

3.3.5.1 Функціональна оцінка

У відділеннях невідкладної допомоги та кардіологічних відділеннях інтенсивної терапії для всіх пацієнтів, госпіталізованих з приводу ГКС без елевації сегмента ST, в обов'язковому порядку має бути доступною трансторакальна ехокардіографія, яку повинні виконувати/інтерпретувати досвідчені лікарі. Цей метод візуалізації є результативним для виявлення відхилень, які вказують на ішемію або некроз міокарда (тобто сегментарна гіпокінезія або акінезія). За відсутності суттєвих аномалій руху стінок, порушення перфузії міокарда, виявленого методом контрастної ехокардіографії, або порушення регіонарної функції, виявлене за допомогою візуалізації деформацій та швидкості деформацій, може збільшити діагностичну та прогностичну цінність стандартної ехокардіографії⁹⁴⁻⁹⁶. Крім того, ехокардіографія може допомогти виявити інші патології, асоційовані з болем у грудях, таких як гостра диссекція аорти, перикардіальний випіт, стеноз аортального клапана, гіпертрофічна кардіоміопатія, пролапс мітрального клапана або дилатація правого шлуночка, що вказує на гостру легеневу емболію. Ехокардіографія є також діагностичним інструментом вибору для пацієнтів із гемодинамічною нестабільністю, ймовірно, кардіальної етіології^{96,97}. Оцінка систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) не пізніше, ніж при виписці з лікарні, має велике значення для оцінки прогнозу, і надати цю інформацію може ехокардіографія (а також інші методи візуалізації).

У пацієнтів без ішемічних змін на ЕКГ у 12 відведеннях та нормальним рівнем hs-cTn, у яких протягом кількох годин немає болю в грудній клітці, стрес-візуалізацію можна виконати під час госпіталізації або невдовзі після виписки. Оскільки стрес-візуалізація має вищу діагностичну точність, їй слід надавати перевагу перед ЕКГ із навантаженням⁹⁸. Кілька досліджень показали, що застосування нормального фізичного навантаження або стрес-ехокардіографії з добутамином чи дилпіридамом мають вищу ПЦНР щодо ішемії та асоційовані зі сприятливим прогнозом для пацієнтів^{99,100}. Крім того, стрес-ехокардіографія продемонструвала вищу прогностичну цінність, ніж ЕКГ із навантаженням¹⁰¹. Якщо акустичне вікно не дає змоги оцінити порушення регіонарного руху стінок, рекомендується використовувати контрастну речовину для ехокардіографії, щоб підвищити точність оцінки та полегшити виявлення ішемії^{98,101-103}.

За допомогою магнітно-резонансної візуалізації серця (СМР) можна оцінити як перфузію, так і порушення руху стінок, при цьому пацієнти із гострим болем та нормальними результатами стрес-СМР при першому обстеженні мають сприятливий коротко- та середньостроковий прогноз¹⁰⁴. Крім того, СМР дозволяє виявити рубцеву тканину (при застосуванні пізнього посилення з гадолінієм) та відрізнити її від недавно перенесеного інфаркту (при застосуванні T2-зваженої візуалізації для визначення меж набряку міокарда)⁹⁸. До того ж, СМР може полегшити диференціювати діагноз інфаркту, міокардиту або синдрому Такоубо від інших станів⁹⁸. У нещодавньому рандомізованому дослідженні за

участю пацієнтів із сумнівним діагнозом NSTEMI попередня візуалізація із СМР знижувала потребу в проведенні інвазивної коронарної ангіографії та дала можливість поставити альтернативний діагноз значущій кількості пацієнтів¹⁰⁵.

Аналогічно, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) є інформативною для стратифікації ризиків у пацієнтів із гострим болем у грудній клітці, характерним для ГКС. Сцинтиграфія міокарда у стані спокою виявляє стійкі дефекти перфузії, що свідчать про некроз міокарда, і може бути корисною для визначення пріоритетності надання допомоги серед пацієнтів, у яких при першому обстеженні відзначається біль в грудній клітці без змін на ЕКГ або підвищення рівня серцевого тропоніну⁹⁸. Комбінована візуалізація в режимі «навантаження-спокій» та/або лише стрес-візуалізація можуть забезпечити поглиблену оцінку ішемії, навіть якщо звичайне дослідження вказувало на сприятливий прогноз^{106,107}. Візуалізація в режимі «навантаження-спокій», як правило, не є широко застосовуваним методом, доступним цілодобово, а деякі методи (наприклад, ОФЕКТ) асоційовані із суттєвим радіаційним опроміненням.

3.3.5.2 Анатомічна оцінка

Комп'ютерна томографія коронарних артерій дозволяє візуалізувати коронарні артерії, причому нормальні результати на сканограмі виключають ІХС. КТКА має високу негативну передбачувальну цінність (ПЦНР) щодо виключення ГКС (за рахунок виключення ІХС) та забезпечує відмінні результати в пацієнтів, які потрапляють до відділення невідкладної допомоги з низькою або проміжною передтестовою імовірністю ГКС та нормальними результатами КТКА¹⁰⁸. Під час семи РКД порівнювали КТ-коронарографію та звичайне обстеження при визначенні пріоритетності надання допомоги пацієнтам із низьким та проміжним ризиком, які потрапляли до відділень невідкладної допомоги з гострим болем у грудях без ознак ішемії на ЕКГ та нормальним рівнем серцевого тропоніну¹⁰⁹. Однак у більшості досліджень застосовували лише традиційні, менш чутливі аналізи¹¹⁰⁻¹¹³. У період подальшого спостереження протягом 1–6 місяців випадків смерті не було, а мета-аналіз продемонстрував зіставні результати при обох підходах (тобто відсутність різниці в кількості випадків ІМ, частоті звернень за невідкладною допомогою після виписки або випадків повторної госпіталізації) та показав, що застосування КТКА супроводжувалося зниженням вартості та тривалості перебування у відділенні невідкладної допомоги¹¹⁴. Проте в жодному з цих досліджень не застосовувалися тести на hs-cTn, які також допомагають скоротити період перебування в лікарні. У рандомізованому дослідженні, де стандарт лікування включав тест на hs-cTn, застосування КТКА вже не могло покращити пацієнтопотік¹¹⁵. Також було помічено, що КТКА була асоційована з підвищенням частоти виконання інвазивної ангіографії¹¹⁴. І навпаки, у нещодавньому рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів із сумнівним діагнозом NSTEMI попередня візуалізація методом КТКА знижувала потребу в проведенні інвазивної коронарної ангіографії¹⁰⁵. Аналогічні результати спостерігалися в додатковому аналізі, проведеному під час дослідження *Very EaRly vs Deferred Invasive evaluation using Computerized Tomography (VERDICT)*, де попереднє проведення КТКА пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST мало ПЦНР 90,9%¹¹⁶. Проте з певних причин необхідно було виключити з аналізу

відносно велику групу пацієнтів, при цьому ПЩНР 90,9% не є цілком задовільним показником¹¹⁶. Відповідно, КТКА можна застосовувати, щоб виключити ІХС, а для пацієнтів із підтвердженою ІХС вона є менш інформативною. До інших чинників, що обмежують застосування КТКА, належать тяжкі випадки кальцифікації (високий показник кальцію) та підвищена або нерегулярна частота серцевих скорочень; крім того, ця процедура не завжди є доступною цілодобово. І наостанок, застосування КТКА в гострій фазі у пацієнтів зі встановленими стентами або раніше проведеним АКШ не валідовано. Важливо зазначити, що комп'ютерна томографія (КТ) може надійно виключити інші причини гострого болю в грудях, які у відсутності лікування асоційовані з високою смертністю, а саме, легеневу емболію та розшарування аорти.

3.4 Диференційна діагностика

У неселективній вибірці пацієнтів, які потрапляють до відділень невідкладної допомоги з гострим болем у грудях, можна очікувати таку поширеність захворювань: 5-10% – STEMI, 15-20% – NSTEMI, 10% – нестабільна стенокардія, 15% – інші кардіальні стани та 50% – некардіальні захворювання^{35,36,39,69,79,87-93}. Деякі кардіальні та некардіальні стани можуть імітувати ГКС без елевації сегмента ST (Таблиця 6).

При диференційному діагностуванні ГКС без елевації сегмента ST завжди слід розглядати такі стани як розшарування аорти, легенева емболія та напружений пневмоторакс, оскільки вони є потенційно небезпечними для життя, але виліковними. Усім пацієнтам із гемодинамічною нестабільністю підозрюваної серцево-судинної етіології необхідно терміново проводити ехокардіографію. Синдром Такоцубо як диференційний діагноз останнім часом зустрічається частіше та зазвичай вимагає проведення коронарографії для виключення ГКС¹¹⁷.

Таблиця 6. Диференційна діагностика гострих коронарних синдромів у разі гострого болю в грудях

Серцеві	Легеневі	Судинні	Шлунково-кишкові	Ортопедичні	Інші
Міоперикардит	Легенева емболія	Розшарування аорти	Езофагіт, рефлюкс або спазм	Порушення опорно-рухового апарату	Тривожні розлади
Кардіоміопатії ^a	(Напружений) пневмоторакс	Симптоматична аневризма аорти	Пептична виразка, гастрит	Травма органів грудної клітки	Herpes zoster
Тахіаритмії	Бронхіт, пневмонія	Інсульт	Панкреатит	Травма/запалення м'язів	Анемія
Гостра серцева недостатність	Плеврит		Холецистит	Костохондрит	
Гіпертензивний криз				Патології шийного відділу хребта	

**Стеноз
аортального
клапана
Синдром
Такоцубо
Спазм
коронарних
артерій
Травма серця**

Виділено жирним шрифтом - поширені та/або небезпечні диференційні діагнози.

^aДилатаційні, гіпертрофічні та рестриктивні кардіоміопатії можуть спричинити стенокардію або дискомфорт у грудній клітці.

Усім пацієнтам із низькою імовірністю ГКС без елевації сегмента ST рекомендується рентгенографія органів грудної клітки з метою виявлення пневмонії, пневмотораксу, переломів ребер або інших торакальних порушень. Інсульт може супроводжуватися змінами на ЕКГ, розладами руху стінки міокарда та пошкодженням кардіоміоцитів (= підвищення концентрації серцевого тропоніну). Більшість пацієнтів, які потрапляють до відділень невідкладної допомоги з гострим болем у грудях, мають некардіальні захворювання, які спричиняють дискомфорт у грудях^{35,36,39,69,79,87-93}. У багатьох випадках біль є скелетно-м'язовим, отже, він доброякісний, самообмежувальний і не вимагає госпіталізації. Характеристики болю в грудях деякою мірою допомагають виявити таких пацієнтів на ранньому етапі.

Рекомендації щодо діагностики, стратифікації ризиків, візуалізації та моніторингу серцевого ритму в пацієнтів із підозрою на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Діагностика та стратифікація ризиків		
При діагностиці та первинній короткостроковій стратифікації ризиків рекомендується розглядати комбінацію клінічного анамнезу, симптомів, основних фізіологічних показників, інших даних фізикального обстеження, ЕКГ та результатів лабораторних аналізів, у тому числі тестів на hs-cTn ³ .	I	B
Рекомендується одразу після госпіталізації визначити рівень серцевих тропонінів із застосуванням високочутливих тестів та отримати результати протягом 60 хв після забору зразка крові ^{3,10-13,29-31,34} .	I	B
Рекомендується отримати ЕКГ у 12 відведеннях протягом 10 хв після першого контакту з медпрацівником та забезпечити негайну інтерпретацію її результатів досвідченим лікарем ²¹ .	I	B
У разі повторної появи симптомів або сумнівності діагнозу рекомендується отримати додаткову ЕКГ у 12 відведеннях.	I	C
У разі наявності тесту на hs-cTn із валідованим алгоритмом	I	B

0 год/1 год рекомендується застосовувати алгоритм ESC 0 год/1 год із забором крові через 0 годин та 1 годину ^{30,33,35,36,39,68,69,75,76} .		
Додаткове тестування через 3 години рекомендується у випадках, коли перші два визначення серцевого тропоніну за алгоритмом 0 год/1 год не дають змоги зробити остаточний висновок, а клінічний стан все ще вказує на ГКС ⁸⁵ .	I	B
У разі наявності тесту на hs-cTn із валідованим алгоритмом 0 год/2 год, рекомендується застосовувати алгоритм ESC 0 год/2 год із забором крові через 0 год та 2 год як альтернативу алгоритму ESC 0 год/2 год ^{33,39,75,78,84} .	I	B
Додаткові ЕКГ у відведеннях V3R, V4R, V7–V9 рекомендуються у разі підозри на ішемію, що триває, коли стандартні відведення не дозволяють зробити остаточний висновок.	I	C
У разі наявності високочутливого (або чутливого) тесту на серцевий тропонін із валідованим алгоритмом 0 год/3 год, слід розглянути швидкий протокол виключення та підтвердження із забором крові через 0 год і 3 год як альтернативу алгоритму ESC 0 год/1 год ⁷⁰⁻⁷³ .	Па	B
Для оцінки прогнозів слід користуватися встановленими показниками ризику.	Па	C
У цілях початкової діагностики не рекомендується рутинне визначення таких біомаркерів як h-FABP або копептин додатково до hs-cTn ^{47,48,51,52,54,118} .	III	B
Візуалізація		
Пацієнтам із серцевим нападом або гемодинамічною нестабільністю, ймовірно, серцево-судинної етіології рекомендується проведення ехокардіографії досвідченими лікарями одразу після ЕКГ у 12 відведеннях.	I	C
Пацієнтам без рецидивуючого болю в грудях, з нормальними результатами ЕКГ та нормальними рівнями серцевого тропоніну (бажано високої чутливості), але все ще з підозрою на ГКС, рекомендується перед прийняттям рішення про інвазивне втручання провести неінвазивний стрес-тест на індуковану ішемію (бажано з візуалізацією) або виконати КТ-коронаграфію ^{91,92,98,101,105-108} .	I	B
Ехокардіографія рекомендується для оцінки регіонарної та глобальної функції ЛШ та для підтвердження або виключення диференційних діагнозів ^c .	I	C
КТКА рекомендується як альтернатива інвазивній коронарній ангіографії для виключення ГКС у тих випадках, коли ймовірність ІХС є низькою або проміжною та коли показники серцевого	I	A

тропоніну та/або ЕКГ лежать у межах норми або не дозволяють зробити остаточний висновок ^{105,108,110-114} .		
Моніторинг		
Рекомендується безперервний моніторинг серцевого ритму, доки не буде підтверджено або виключено діагноз NSTEMI.	I	C
Рекомендується госпіталізувати пацієнтів із NSTEMI у відділення з можливістю моніторингу.	I	C
Для пацієнтів із NSTEMI з низьким ризиком кардіоаритмій рекомендується моніторинг серцевого ритму протягом 24 годин або до проведення ПКВ (залежно від того, що відбудеться раніше) ^d .	I	C
Для пацієнтів із NSTEMI із підвищеним ризиком кардіоаритмій рекомендується моніторинг серцевого ритму протягом >24 годин ^e .	I	C
У разі відсутності ознак або симптомів ішемії, що триває, у деяких пацієнтів можна розглянути можливість моніторингу серцевого ритму при нестабільній стенокардії (наприклад, при підозрі на спазм коронарних судин або за наявності асоційованих симптомів, характерних для явищ аритмії).	IIb	C

0 год - час першого аналізу крові; 1 год, 2 год, 3 год - через 1, 2 або 3 години після першого аналізу крові.

ГКС - гострий коронарний синдром; ЕКГ - електрокардіограма/електрокардіографія; ІХС – ішемічна хвороба серця; КТКА- комп'ютерна томографічна коронарографія; ЛШ - лівий шлуночок; ФВЛШ - фракція викиду лівого шлуночка; ПКВ - перкутанне коронарне втручання; ESC - Європейське товариство кардіологів; GRACE - Глобальний реєстр гострих коронарних подій; h-FABP - серцева форма білка, що зв'язує жирні кислоти; hs-cTn - високочутливий серцевий тропонін; NSTEMI - інфаркт міокарда без елевації сегмента ST.

^aКлас рекомендації.

^bРівень доказовості.

^cНе застосовується до пацієнтів, у яких було виключено NSTEMI, виписаних у той самий день.

^dЯкщо не задовольняється жоден із перелічених критеріїв: гемодинамічна нестабільність, серйозні аритмії, ФВЛШ <40 %, неефективна реперфузія, додаткові критичні стенози коронарних судин, ускладнення, пов'язані з перкутанною реваскуляризацією, показник ризику за шкалою GRACE >140 (якщо визначався).

^eЯкщо задовольняється один або кілька з перелічених вище критеріїв.

4 Оцінка ризиків і кінцеві результати

4.1 Показники електрокардіограми (додаткові дані)

4.2 Біомаркери

Окрім діагностичної цінності, початкові рівні серцевого тропоніну надають прогностичну інформацію щодо коротко- та довгострокової смертності додатково до клінічних даних і показників ЕКГ. Хоча тести на hs-cTn T та I мають порівнювальну діагностичну точність, тест на hs-cTn T має вищу прогностичну точність^{38,119}. Періодичні виміри допомагають визначити пікові рівні серцевого тропоніну з метою стратифікації ризиків у пацієнтів із встановленим ІМ. Чим вищий рівень hs-cTn, тим більший ризик смерті^{12,76,120}. Проте, даних щодо оптимальних часових інтервалів періодичного визначення hs-cTn недостатньо. В усіх пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST слід також визначати сироватковий креатинін та ШКФ, оскільки ці показники впливають на прогнози та є основними елементами оцінки ризику за шкалою Глобального реєстру гострих коронарних подій (GRACE) (див. розділ 4.3). Аналогічно, натрійуретичні пептиди [BNP та N-

кінцевий фрагмент pro-BNP (NT-proBNP)] додатково до серцевого тропоніну надають прогностичну інформацію щодо ризику смерті, гострої серцевої недостатності, а також розвитку фібриляції передсердь (ФП)¹²¹. Крім того, кількісна оцінка наявності та тяжкості гемодинамічних порушень і серцевої недостатності при використанні концентрацій BNP або NT-proBNP в пацієнтів з переважним ураженням лівої коронарної артерії або трисудинним ураженням без наявності ГКС без елевації ST, може допомогти кардіохірургічній бригаді обрати стратегію: ПКВ, або АКШ для реваскуляризації¹²²⁻¹²⁴. Проте, це потребує підтвердження в рандомізованих дослідженнях та досі не досліджувалося у пацієнтів із ГКС без елевації ST. Крім того, натрійуретичні пептиди надають прогностичну інформацію додатково до серцевого тропоніну^{121,125,126}. Інші біомаркери, як то високочутливий С-реактивний білок, серединний фрагмент проадреномедуліну, фактор росту та диференціювання 15 (GDF-15), серцева форма білка, що зв'язує жирні кислоти (h-FABP), та копептин, також можуть мати деяку прогностичну цінність^{50,118,127-132}. Однак досі не було підтверджено, що визначення цих маркерів покращує ведення пацієнтів, а їхня користь для оцінки ризику, додатково до визначення ризику за шкалою GRACE та/або на підставі BNP/NT-proBNP, видається несуттєвою. На цей час рутинне використання цих біомаркерів у прогностичних цілях не рекомендується.

4.3 Клінічні показники для оцінки ризиків (додаткові дані)

На цей час розроблено кілька прогностичних моделей, спрямованих на оцінку подальшого ризику смерті з будь-якої причини та комбінованого ризику смерті з будь-якої причини або ІМ. На основі цих моделей сформульовано шкали оцінки клінічного ризику, серед яких показник ризику за шкалою GRACE має найкращу дискримінативність¹³³⁻¹³⁵. Однак необхідно визнати, що є кілька показників ризику GRACE, і всі вони застосовуються до різних груп пацієнтів і прогнозують різні кінцеві результати¹³⁶⁻¹³⁹. Моделі оцінки ризиків за шкалою GRACE були валідовані на підставі даних обсерваційних досліджень¹⁴⁰. Додаткова інформація щодо оцінки ризиків за шкалою GRACE міститься в *Додаткових даних, розділ 4.3, Додатковій таблиці 1 та на Додатковому рисунку 3.*

Номограму для розрахунку основного показника ризику за шкалою GRACE, який визначає ризик лікарняної смерті, наведено на *Додатковому рисунку 3*, а для інших показників ризику за шкалою GRACE існують онлайн-калькулятори: https://www.outcomes-umassmed.org/risk_models_grace_orig.aspx для шкали оцінки ризику GRACE 1.0 та www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html для шкали оцінки ризику GRACE 2.0.

Оскільки показник ризику за шкалою GRACE прогнозує клінічні прогнози, є можливість стратифікувати пацієнтів за розрахованим ризиком подальших ішемічних подій. Встановлено, що оцінка ризику за шкалою GRACE є більш надійною, ніж (суб'єктивна) оцінка лікарем ризику смерті або ІМ^{141,142}. Крім того, широко визнано, що надання допомоги пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST згідно з рекомендаціями перебуває у зворотній залежності від розрахованого ризику¹⁴³ — так званий «парадокс ризик-лікування»^{144,145}. Лікування згідно з рекомендаціями асоційоване з пропорційним підвищенням показників

виживаності серед пацієнтів із більш високим початковим ризиком, отже, об'єктивна оцінка ризиків допомагає виявити пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, які можуть отримати користь від терапевтичного втручання з урахуванням встановлених ризиків^{144,145}. У дослідженні *Australian GRACE Risk score Intervention Study* (AGRIS)¹⁴⁶ та триваючому дослідженні *UK GRACE Risk score Intervention Study* (UKGRIS)¹⁴⁷ вперше в рандомізованому режимі досліджувався вплив оцінки ризиків за шкалою GRACE на кінцеві результати у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST. У кластерному рандомізованому дослідженні AGRIS не було продемонстровано жодної додаткової цінності рутинної оцінки ризиків за шкалою GRACE, зокрема, що стосується лікування згідно з рекомендаціями. Головним чином це пояснювалося кращим, ніж очікувалося, функціонуванням лікарень контрольної групи. Враховуючи обмежене часом покращення показників ранньої смертності внаслідок ГКС без елевації сегмента ST¹⁴⁸, довгостроковий прогноз ризиків має велике значення. Випадки смерті на ранньому етапі після ГКС без елевації сегмента ST частіше асоційовані з явищами ішемії/тромбозу, тоді як на пізньому етапі вони частіше обумовлені прогресуванням атеросклерозу та причинами, не пов'язаними із серцево-судинними подіями¹⁴⁹⁻¹⁵².

4.4 Оцінка ризику кровотечі

Випадки масивної кровотечі при ГКС без елевації сегмента ST асоційовані з підвищеною летальністю¹⁵⁷. Щоб оцінити ризик кровотечі у таких умовах, розроблено шкали оцінки ризику кровотечі, наприклад, *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/American Heart Association (AHA) guidelines* (CRUSADE; <https://www.mdcalc.com/crusade-score-post-mi-bleeding-risk>) та *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY* (ACUITY). Обидві шкали мають обґрунтовану цінність для прогнозування ризику масивної кровотечі у пацієнтів із ГКС, яким виконується коронарографія, причому шкала оцінки CRUSADE є більш дискримінативною¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Зміни в практиці проведення інтервенційних втручань, як то застосування радіального доступу при коронарографії та ПКВ, а також зміни в антитромботичній терапії, можуть впливати на прогностичну цінність показників ризику. Крім того, не встановлено прогностичну цінність цих показників для пацієнтів, які отримують консервативне лікування або приймають оральні антикоагулянти (ОАК). Враховуючи ці обмеження, можна розглянути застосування шкали CRUSADE для оцінки ризику кровотечі у пацієнтів, яким виконується коронарографія, з метою кількісного визначення ризику.

Альтернативною цим шкалам може бути оцінка за класифікацією Консорціуму академічних досліджень щодо високого ризику кровотечі (ARC-HBR) (Таблиця 7)¹⁵⁸. Нещодавно було ухвалено консенсусне визначення пацієнтів із високим ризиком кровотечі (ВПК), щоб забезпечити узгодженість визначень у клінічних дослідженнях з оцінки безпеки та ефективності пристроїв та схем застосування лікарських засобів у пацієнтів, яким проводиться ПКВ¹⁵⁸. Запропоновані критерії ARC-HBR відображають прагматичний підхід з урахуванням сучасних досліджень, проведених за участю пацієнтів із високим

ризиком кровотечі, які раніше не включалися в клінічні дослідження подвійної антитромбоцитарної терапії (DAPT) різної тривалості та інтенсивності (Таблиця 7)^{159–161}. Однак в умовах повсякденної клінічної практики може бути складно оцінити ризик за критеріями ARC-HBR, оскільки деякі з них занадто деталізовані. Крім того, на сьогоднішній день ця шкала ще не валідована.

Рекомендації щодо визначення біомаркерів для прогностичної стратифікації

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Окрім діагностичної ролі hs-cTn, рекомендується періодично визначати його рівень для оцінки прогнозів ^{12,13,119,120} .	I	B
Для отримання прогностичної інформації слід вимірювати концентрації BNP або NT-proBNP у плазмі крові ^{121,125,126} .	IIa	B
Для оцінки ризиків і прогнозів не рекомендується рутинне визначення додаткових біомаркерів, таких як серединний фрагмент натрійуретичного пептиду pro-A-типу, високочутливий C-реактивний білок, серединний фрагмент проадреномедуліну, GDF-15, копептин і h-FABP ^{50,127,129} .	III	B
Шкали для стратифікації ризиків при ГКС без елевації сегмента ST		
Для оцінки прогнозів слід розглянути застосування моделей оцінки ризиків за шкалою GRACE ^{137–139} .	IIa	B
Можна розглянути можливість застосування шкал оцінки ризиків, розроблених для визначення користі та ризиків DAPT різної тривалості ^{153,154} .	IIb	A
Можна розглянути застосування відповідних шкал оцінки ризиків для оцінки ризику кровотечі у пацієнтів, яким виконується коронарографія ^{155,156} .	IIb	B

BNP - натрійуретичний пептид B-типу; DAPT - подвійна антитромбоцитарна терапія; GDF-15 - фактор росту та диференціювання 15; GRACE - Глобальний реєстр гострих коронарних подій; h-FABP - серцева форма білка, що зв'язує жирні кислоти; hs-cTn - високочутливий серцевий тропонін; NT-proBNP - N-кінцевий фрагмент натрійуретичного пептиду pro-B-типу.

^aКлас рекомендації.

^bРівень доказовості.

Таблиця 7. Основні та додаткові критерії високого геморагічного ризику за класифікацією ARC-HBR під час проведення ПКВ (ризик кровотечі є високим, якщо задовольняється хоча б один основний або два додаткових критерії)

Основні	Додаткові
<ul style="list-style-type: none"> Очікуване тривале застосування ОАК^a ХХН тяжкого ступеня або кінцевої стадії (ШКФ <30 мл/хв) Рівень гемоглобіну <110 г/л 	<ul style="list-style-type: none"> Вік ≥ 75 років ХХН середнього ступеня (ШКФ 30–59 мл/хв) Рівень гемоглобіну 110–129 г/л для чоловіків або 110–119 г/л для жінок

- Спонтанна кровотеча, що вимагала госпіталізації та/або переливання крові, протягом останніх 6 місяців або в будь-який час (якщо був рецидив)
- Тромбоцитопенія середнього або тяжкого ступеня на вихідному рівні^b (кількість тромбоцитів <100 x 10⁹/л)
- Хронічний геморагічний діатез
- Цироз печінки з портальною гіпертензією
- Злоякісне захворювання в активній фазі^c (за винятком немеланомного раку шкіри) протягом останніх 12 місяців
- Спонтанний внутрішньочерепний крововилив (у будь-який час)
- Травматичний внутрішньочерепний крововилив протягом останніх 12 місяців
- Наявність артеріовенозної мальформації в головному мозку
- Ішемічний інсульт середнього або тяжкого ступеня^d протягом останніх 6 місяців
- Обширне хірургічне втручання або серйозна травма в 30-денний період до ПКВ
- Невідкладне обширне хірургічне втручання на фоні DAPT

ХХН - хронічна хвороба нирок; DAPT - подвійна антитромбоцитарна терапія; ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації; ОАК - оральна антикоагуляція/оральний антикоагулянт; ПКВ - перкутанне коронарне втручання.

^aЗа винятком вазопротекторних доз¹⁶².

^bТромбоцитопенія на вихідному рівні означає тромбоцитопенію до проведення ПКВ.

^cЗлоякісне захворювання означає діагноз, що був поставлений протягом 12-місячного періоду та/або вимагає лікування (в тому числі хірургічного втручання, хіміотерапії або радіотерапії).

^dПоказник за Шкалою інсультів Національних інститутів охорони здоров'я >5.

4.5 Сукупні ризики ішемії та кровотечі

Випадки масивної кровотечі впливають на прогноз так само, як і спонтанні ішемічні ускладнення^{163,164}. Враховуючи співвідношення ризиків ішемії та кровотечі при будь-якому режимі антитромботичної терапії, застосування шкал оцінки може виявитися корисним для визначення тривалості та інтенсивності антитромботичної терапії з метою максимізувати захист від ішемії та мінімізувати ризик кровотечі у конкретного пацієнта. Спеціальні шкали оцінки ризиків розроблено для пацієнтів як із ССЗ, так і з ГКС, які отримують DAPT після ПКВ. На цей час жодна шкала оцінки ризиків не була протестована на

пацієнтах, які потребують тривалої антикоагуляції. Під час дослідження «*DAPT and the PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy*» (PRECISE-DAPT) було розроблено шкалу оцінки, яка допомагає прийняти рішення щодо тривалості DAPT^{153,154}. Шкала PRECISE-DAPT застосовується при виписці пацієнта, тоді як шкалу DAPT використовують для оцінки ризику кровотечі, який розраховується через 1 рік після індексної події. Результативність шкали PRECISE-DAPT ретроспективно оцінювали у вибірці пацієнтів, рандомізованих до отримання DAPT різної тривалості ($n = 10\,081$), з метою визначити вплив довгострокового (12–24 місяці) або короткострокового (3–6 місяців) лікування на кровотечу та ішемію порівняно з ризиком кровотечі на вихідному рівні¹⁵⁴. У пацієнтів із високим ризиком кровотечі (ВПК), визначеним за шкалою PRECISE-DAPT (показник шкали PRECISE-DAPT ≥ 25), пролонгована DAPT не дала користі з точки зору ішемії, але була асоційована з більшою частотою випадків кровотечі¹⁵⁴. З іншого боку, більш тривала терапія у пацієнтів без ВПК (показник шкали PRECISE-DAPT < 25) не супроводжувалася підвищенням частоти випадків кровотечі та суттєво зменшувала частоту комбінованої кінцевої точки ішемічних подій у вигляді ІМ, підтвердженого тромбозу стенту, інсульту та реваскуляризації цільових судин. Результати залишалися достовірними навіть у разі аналізу лише випадків ГКС. Проте, у більшості учасників дослідження DAPT складалася з АСК та клопідогрелю. Під час зовнішньої валідації шкали PRECISE-DAPT (за участю 4424 пацієнтів із ГКС, яким проводили ПКВ та застосовували прасугрель або тикагрелор) було виявлено помірну цінність з точки зору прогнозування масивної кровотечі в період спостереження тривалістю в середньому 14 місяців (с-індекс = 0,653)¹⁶⁵. Крім того, жодна з цих моделей прогнозу ризиків не тестувалася у проспективних РКД, тому їхня цінність для покращення кінцевих результатів у пацієнтів залишається невстановленою. Дослідження DAPT є менш обґрунтованими. Було проведено ретроспективний аналіз даних 1970 пацієнтів, а показники розраховувалися в інший момент часу, ніж у дериваційній когорті (6 місяців порівняно з 12 місяцями)¹⁶⁶.

5 Фармакологічне лікування

5.1 Антитромботична терапія

Антитромботична терапія є обов'язковою для пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST незалежно від проведення інвазивного втручання. Її вибір, комбінація препаратів, час початку та тривалість залежать від різних внутрішніх і зовнішніх (процедурних) аспектів (*Рисунок 5*). Слід зазначити, що як ішемічні, так і геморагічні ускладнення суттєво впливають на кінцеві результати та ризик загальної смертності у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST¹⁶⁷. Отже, при виборі терапії необхідно однаково враховувати у пацієнта ризик ішемії та кровотечі. Рекомендовані антикоагулянтні та антитромбоцитарні препарати у відповідному дозуванні (для застосування протягом та після ГКС без елевації сегмента ST) наведено на *Рисунку 6* та в *Таблиці 8*.

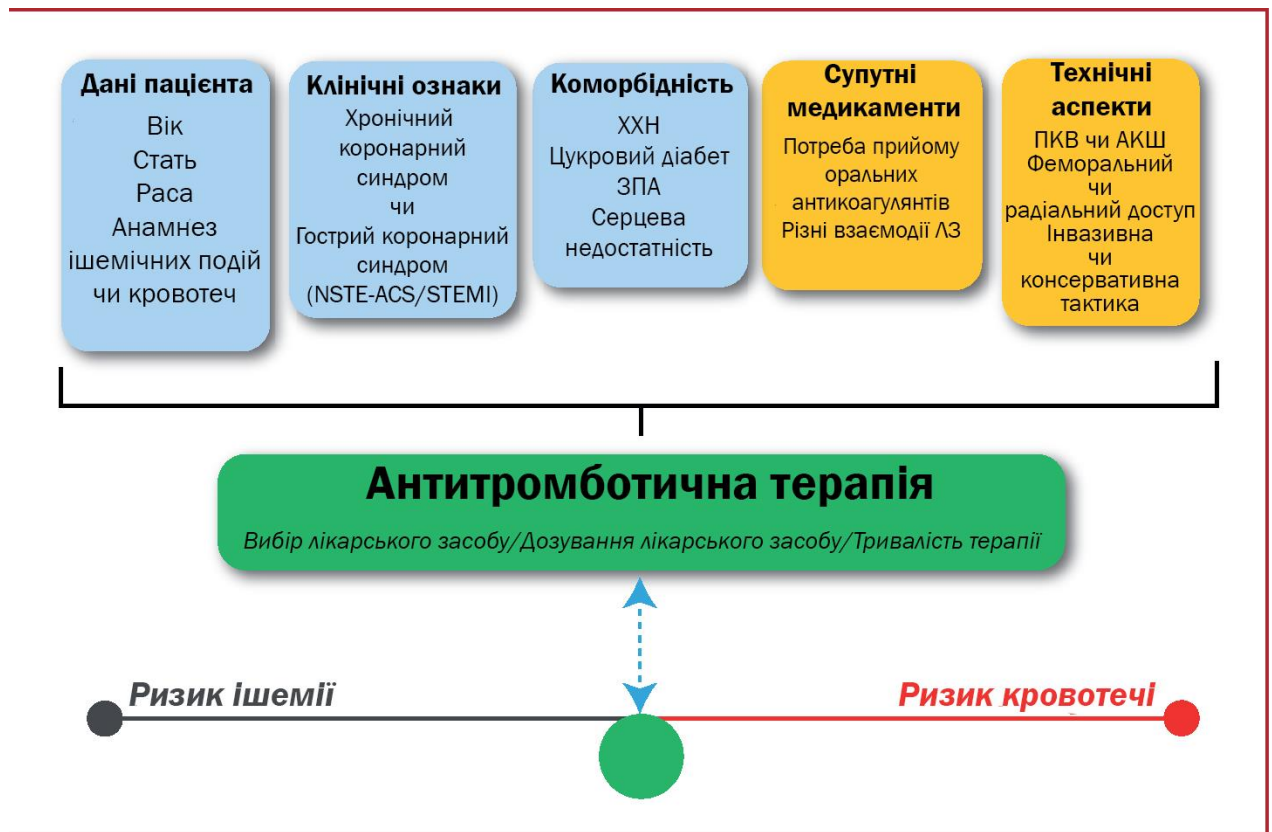


Рисунок 5. Детермінанти антитромботичної терапії при ІХС. Внутрішні чинники (виділено синім: характеристики пацієнта, клінічна картина та супутні захворювання) і зовнішні чинники (виділено жовтим: супутні лікарські засоби та процедурні аспекти), які впливають на вибір, дозування та тривалість антитромботичної терапії.

АКШ - аортокоронарне шунтування; ЗПА - захворювання периферичних артерій; ЛЗ – лікарські засоби; ХКС - хронічні коронарні синдроми; ГКС - гострі коронарні синдроми; ХХН - хронічна хвороба нирок; ПКВ - перкутанне коронарне втручання; NSTE-ACS – гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST; STEMI - інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST.

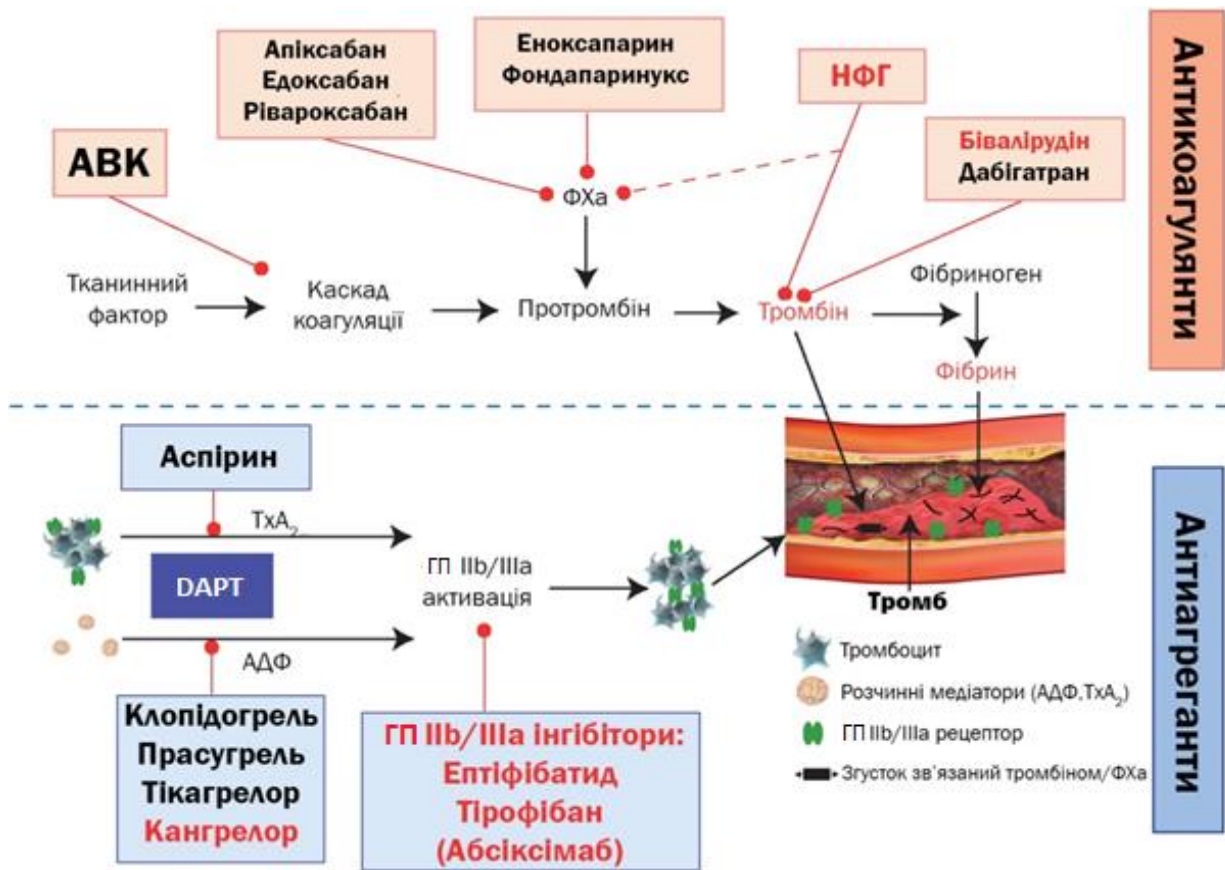


Рисунок 6. Антитромботична терапія у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST: мішені фармакологічної дії. Назви препаратів для перорального прийому написано чорними літерами, назви препаратів, які бажано вводити парентерально, — червоними. Абциксимаб (у дужках) більше не постачається. АВК - антагоніст вітаміну К; АДФ - аденозиндифосфат; ГП - глікопротеїн; НФГ - нефракціонований гепарин; ФХа - фактор Ха; DAPT - подвійна антитромбоцитарна терапія; ТхА₂ - тромбоксан А₂.

Таблиця 8. Схема застосування антитромбоцитарних та антикоагулянтних препаратів у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST^a

I. Антитромбоцитарні препарати	
АСК	Навантажувальна доза 150–300 мг перорально або 75–250 мг в/в (якщо пероральний прийом неможливий), далі перорально підтримувальна доза 75–100 мг 1 р/д.
Інгібітори рецепторів P2Y₁₂ (перорально або в/в)	
Клопідогрель	Навантажувальна доза 300–600 мг перорально, далі підтримувальна доза 75 мг 1 р/д., коригування дози для пацієнтів із ХХН не потребується.
Прасугрель	Навантажувальна доза 60 мг перорально, далі підтримувальна доза 10 мг 1 р/д. Для пацієнтів із масою тіла <60 кг рекомендується підтримувальна доза 5 мг 1 р/д. Пацієнтам віком ≥75 років прасугрель слід застосовувати з обережністю, але якщо прийом препарату вважається необхідним, доза має становити 5 мг 1 р/д. Коригування дози для пацієнтів із ХХН не потребується. Перенесений інсульт є протипоказанням до прийому прасугрелю.
Тикагрелор	Навантажувальна доза 180 мг перорально, далі підтримувальна доза 90 мг 2 р/д., коригування дози для пацієнтів із ХХН не потребується.
Кангрелор	Болюсне введення 30 мкг/кг в/в, далі інфузія в дозі 4 мкг/кг/хв протягом щонайменше 2 год або впродовж проведення процедури (залежно від того, що триватиме довше).
Інгібітори рецепторів ГП IIb/IIIa (в/в)	
Абциксимаб	Болюсне введення 0,25 мг/кг в/в та інфузія в дозі 0,125 мкг/кг/хв (максимум 10 мкг/хв) протягом 12 год (препарат більше не постачається).
Ептифібатид	Подвійне болюсне введення в дозі 180 мкг/кг в/в (з інтервалом у 10 хв), далі інфузія в дозі 2,0 мкг/кг/хв протягом 18 год.
Тирофібан	Болюсне введення 25 мкг/кг в/в протягом 3 хв, далі інфузія в дозі 0,15 мкг/кг/хв протягом 18 год.
II. Антикоагулянтні препарати (для застосування до та під час ПКВ)	
НФГ	70–100 Од/кг в/в болюсно, якщо не планується застосування інгібітора ГП IIb/IIIa. 50–70 Од/кг в/в болюсно з інгібіторами ГП IIb/IIIa.
Еноксапарин	0,5 мг/кг в/в болюсно.
Бівалірудин	0,75 мг/кг в/в болюсно, далі в/в інфузія в дозі 1,75 мг/кг/год протягом 4 год після процедури (за клінічними показаннями).
Фондапаринукс	2,5 мг/д підшкірно (лише перед ПКВ).
III. Оральні антикоагулянтні препарати^b	

Ривароксабан	Дуже низька навантажувальна доза 2,5 мг 2 р/д. (у комбінації з АСК) для довгострокової антитромботичної терапії з метою вторинної профілактики у пацієнтів із ІХС.
--------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

АВК - антагоніст вітаміну К; ГП - глікопротеїн; в/в - внутрішньовенно; ІХС - ішемічна хвороба серця; НОАК - оральний антикоагулянт, що не належить до антагоністів вітаміну К; НФГ - нефракціонований гепарин; ОАК - оральна антикоагуляція/оральний антикоагулянт; ФП - фібриляція передсердь; ХХН - хронічна хвороба нирок; ПКВ - перкутанне коронарне втручання.

^aУсі схеми дозування стосуються доз відповідних препаратів для профілактики тромбозу в межах артеріальної системи.

^bУ Розділі III наведено дозування ривароксабану для вторинної профілактики у пацієнтів із ІХС. Комплексний огляд доз ОАК (НОАК та АВК) для повнодозової антикоагуляції міститься у Практичних рекомендаціях Європейської асоціації серцевого ритму щодо застосування НОАК у пацієнтів із ФП, 2018 р.¹⁶⁸

Коментар робочої групи: станом на 01.06.2021 лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами: абциксимаб, тирофібан та бівалірудин в Україні незареєстровані.

5.1.1 Антитромбоцитарні препарати та попереднє лікування

5.1.1.1 Антитромбоцитарні препарати та подвійна антитромбоцитарна терапія

Активация тромбоцитів і коагуляційний каскад відіграють ключову роль у початковій фазі та в розвитку ГКС без елевації сегмента ST. Отже, достатнє пригнічення тромбоцитів та (тимчасова) антикоагуляція є надзвичайно важливими для пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, особливо тих, яким виконується реваскуляризація міокарда шляхом ПКВ. АСК вважається наріжним каменем лікування для пригнічення генерації тромбоксану А₂ (Рисунок б), яке зазвичай є повним при застосуванні дозі ≥ 75 мг/д. Прийом АСК починається з навантажувальної дози (НД), після чого застосовується підтримувальна терапія (Таблиця 8). Наявні дані підтверджують, що підтримувальна доза (ПД) становить 75–100 мг раз на добу¹⁶⁹. Враховуючи результати досліджень фази III *PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) та TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38)*^{170,171}, рекомендованим стандартним лікуванням для пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST є DAPT, що включає АСК та потужний інгібітор рецепторів P2Y₁₂ (тикагрелор або прасугрель). Клопідогрель, що характеризується менш потужним та варіабельним пригніченням тромбоцитів^{172,173}, слід застосовувати лише у випадках, коли прасугрель або тикагрелор протипоказані, недоступні або неприйнятні в зв'язку з ВРК. Інгібітори рецепторів P2Y₁₂ розрізняються за своїми фармакокінетичними та фармакодинамічними властивостями. У Таблиці 9 наведено основні властивості наявних оральних і внутрішньовенних препаратів. Докладну інформацію стосовно нещодавніх досліджень DAPT наведено в оновлених Рекомендаціях ESC 2017 року щодо застосування DAPT при ІХС¹⁶⁹.

Після проведення відкритого рандомізованого дослідження *Intracoronary stenting and Antithrombotic regimen – Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5* стали доступними результати прямого порівняння прасугрелю та тикагрелору¹⁷⁴. У дослідженні брали участь 4018 пацієнтів із ГКС (ГКС без

елевації сегмента ST та STEMI), яким планувалося провести інвазивне обстеження. Дослідження продемонструвало, що застосування прасугрелю порівняно з тикагрелором суттєво знизило комбіновану частоту випадків смерті, ІМ або інсульту (6,9% проти 9,3%, $P=0,006$) без підвищення частоти геморагічних ускладнень (4,8% проти 5,4%, $P=0,46$).

Таблиця 9. Застосування інгібіторів рецепторів P2Y₁₂ у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST

	Пероральний прийом			В/в введення
	Клопідогрель	Прасугрель	Тикагрелор	Кангрелор
Клас лікарського засобу	Тієнопіридин	Тієнопіридин	Циклопентил-тріазолопіримідин	Аналог аденозинтрифосфату
Зворотність дії	Незворотний	Незворотний	Зворотний	Зворотний
Біоактивація	Так (пролікарський засіб, CYP-залежний, 2 кроки)	Так (пролікарський засіб, CYP-залежний, 1 крок)	Ні ^a	Ні
Доза (при попередньому лікуванні)	НД 600 мг, ПД 75 мг	НД 60 мг, ПД 10 (5) мг	НД 180 мг, ПД 2x90 (60) мг	30 мкг/кг в/в болюсно, в/в інфузія для ПКВ у дозі 4 мкг/кг/хв
Початок дії	Затриманий: 2–6 год	Швидкий: 0,5–4 год	Швидкий: 0,5–2 год	Негайний: 2 хв
Кінець дії	3–10 днів	5–10 днів	3–4 дні	30–60 хв
Відкладення хірургічного втручання	5 днів	7 днів	5 днів	Без серйозних обмежень
Ниркова недостатність	Коригування дози не потрібне	Коригування дози не потрібне	Коригування дози не потрібне	Коригування дози не потрібне
Діаліз або CrCl <15 мл/хв	Дані обмежені	Дані обмежені	Дані обмежені	Дані обмежені

CrCl — кліренс креатиніну; CYP — цитохром P450; в/в — внутрішньовенно; НД — навантажувальна доза, ПД — підтримувальна доза, ПКВ — перкутанне коронарне втручання.

^aПісля всмоктування в кишечнику тикагрелор не потребує метаболізації для пригнічення тромбоцитів. Слід зазначити, що метаболіт тикагрелору (AR-C124910XX) також є активним.

До обмежень дослідження належать, серед багатьох інших, відкритий дизайн та недостатність даних (що були більш показовими в дослідженні PLATO) щодо пацієнтів, які отримували консервативне лікування або перенесли АКШ¹⁷⁰. Крім того, при застосуванні тикагрелору більша кількість пацієнтів припинили

прийом препарату через побічні ефекти. Фактичною стратегією лікування було проведення ПКВ у понад >80% рандомізованих пацієнтів, отже, коли йдеться про пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, яким виконується ПКВ, прасугрель вважається інгібітором рецепторів P2Y₁₂, якому слід віддавати перевагу. Потенційна перевага прасугрелю перед тикагрелором або клопідогрелем може бути пов'язана з покращенням функції ендотелію¹⁷⁵. Рекомендовані алгоритми та тривалість лікування, а також варіанти довгострокової терапії (>12 місяців) у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST наведено на *Рисунку 7*.

5.1.1.2 Попереднє лікування

Попереднє лікування означає стратегію, згідно з якою антитромбоцитарні препарати, як правило, інгібітори рецепторів P2Y₁₂, дають пацієнтам перед коронарографією та у випадках, коли анатомія коронарних судин невідома¹⁷⁶. Хоча необхідність попереднього лікування при ГКС без елевації сегмента ST для досягнення достатнього пригнічення тромбоцитів на момент ПКВ може здаватися очевидною, широкомасштабні рандомізовані дослідження, які підтримують стратегію рутинного попереднього застосування клопідогрелю або потужних інгібіторів рецепторів P2Y₁₂ (прасугрелю та тикагрелору), відсутні. Рандомізоване дослідження *Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction (ACCOAST)*¹⁷⁷ продемонструвало відсутність будь-якої користі попереднього лікування для профілактики ішемії в пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, але при цьому у разі попереднього прийому прасугрелю суттєво підвищувався ризик кровотечі. З цими результатами узгоджуються дані обсерваційного дослідження щодо попереднього лікування тикагрелором, прасугрелем та клопідогрелем, отримані з реєстру Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) у 64 857 пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST¹⁷⁸. Дослідники, які вивчали цю обширну базу даних, зазначили, що попереднє застосування інгібіторів рецепторів P2Y₁₂ у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST не було асоційоване з покращенням кінцевих результатів з точки зору ішемії, але при цьому суттєво підвищувало ризик кровотечі. Що стосується попереднього лікування тикагрелором, нещодавно опубліковане дослідження ISAR-REACT 5 показало, що стратегія прийому прасугрелю з відтермінованим навантаженням після встановлення анатомії коронарних судин у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST була більш ефективною, ніж стратегія застосування тикагрелору, яка передбачала рутинне попереднє лікування¹⁷⁴. Важливо зазначити, що в цьому дослідженні не було виявлено явної користі попереднього лікування (із застосуванням тикагрелору).

Враховуючи наявні дані^{174,177}, пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST, у яких невідома анатомія коронарних судин і планується раннє інвазивне втручання, не рекомендується рутинне призначення попереднього лікування інгібіторами рецепторів P2Y₁₂. У пацієнтів із відтермінованим інвазивним втручанням попереднє лікування інгібіторами рецепторів P2Y₁₂ можна розглядати в окремих випадках, залежно від ризику кровотечі у пацієнта.

Рекомендоване стандартне лікування потужними інгібіторами рецепторів

P2Y₁₂ (тикагрелором або прасугрелем) характеризується швидким початком дії (Таблиця 9), що дозволяє застосовувати НД після діагностичної коронарографії та безпосередньо перед ПКВ. Слід зазначити, що стратегія рутинного попереднього лікування може бути шкідливою для значущої частки пацієнтів з іншими діагнозами ніж ГКС без елевації сегмента ST (наприклад, розшарування аорти або геморагічні ускладнення, в тому числі внутрішньочерепний крововилив) та може підвищити ризик кровотечі або призвести до відтермінування процедур у пацієнтів, у яких заплановано АКШ після діагностичної ангіографії.

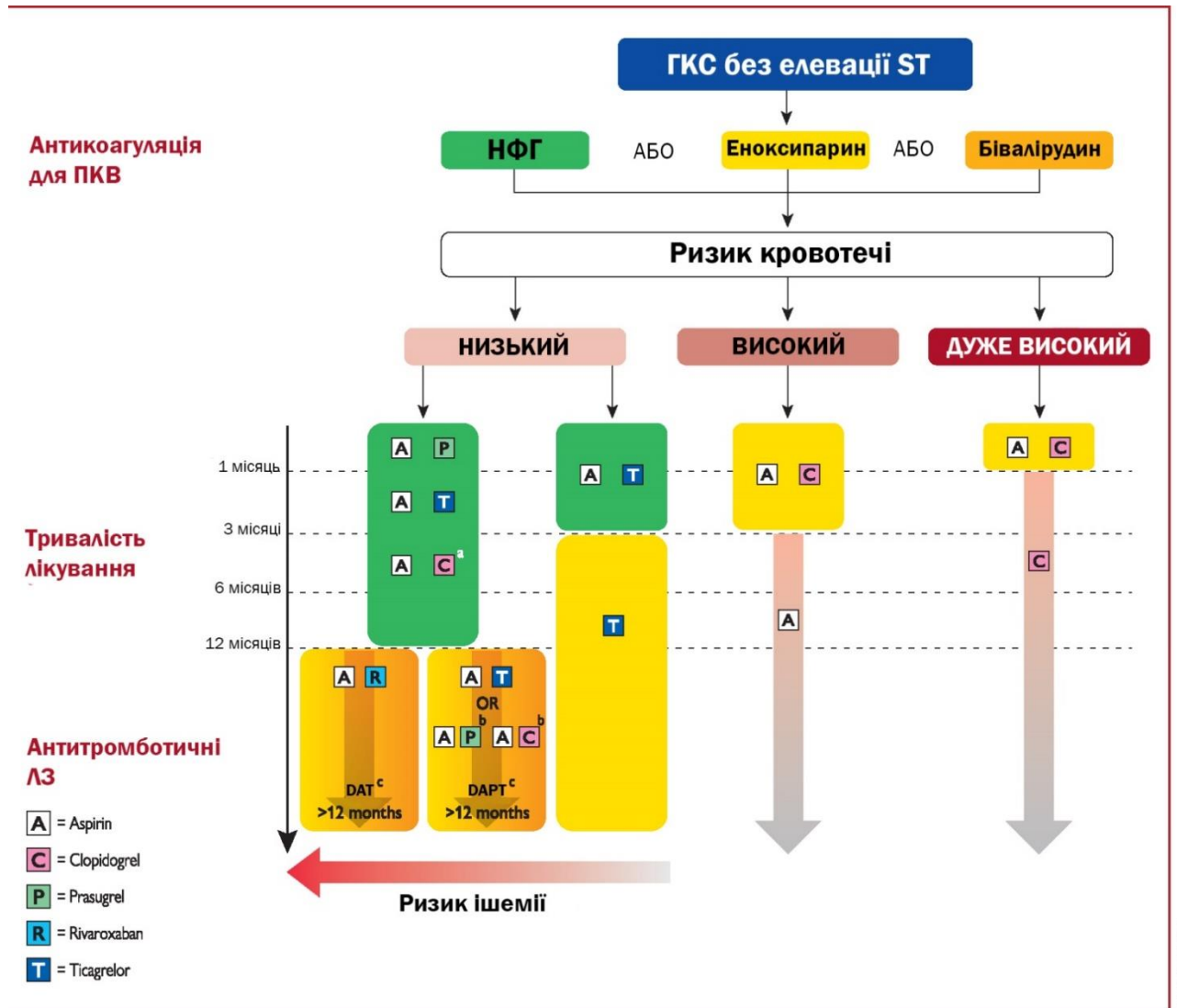


Рисунок 7. Алгоритм антитромботичної терапії у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST та фібриляції передсердь, яким проводиться перкутанне коронарне втручання. ВПК розглядається як підвищений ризик спонтанної кровотечі під час DAPT (наприклад, показник за шкалою PRECISE-DAPT становить ≥ 25 або задовольняються критерії ARC-HBR¹⁵⁸). Виділення кольором означає класи рекомендацій ESC (зелений = клас I; жовтий = IIa; помаранчевий = клас IIb). Дуже високий ризик кровотечі визначається як епізод кровотечі протягом останнього місяця та/або невідкладне заплановане хірургічне втручання. ВПК - високий ризик кровотечі; НФГ - нефракціонований гепарин; ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації; ПКВ - перкутанне коронарне втручання; ARC-HBR - Консорціум академічних досліджень для високого ризику кровотечі; DAPT - подвійна антитромбоциттарна терапія; DAT - подвійна антитромботична терапія (тут: АСК + ривароксабан); ESC - Європейське товариство кардіологів; PRECISE-DAPT - Попереднє прогнозування ускладнень кровотечі у пацієнтів, яким проводиться імплантація стента та наступна подвійна антитромбоциттарна терапія.

^aКлопідогрель протягом 12 місяців DAPT, якщо пацієнт не відповідає критеріям для застосування прасугрелю або тикагрелору, або в умовах деескалації DAPT з переходом на клопідогрель (клас IIb).

^bКлопідогрель або прасугрель, якщо пацієнт не відповідає критеріям для застосування тикагрелору.

^c*Рекомендація класу IIa щодо застосування DAT або DAPT >12 місяців* у пацієнтів із *високим ризиком* ішемічних явищ (див. визначення в Таблиці 9) та без підвищеного ризику великої кровотечі (= внутрішньочерепний крововилив або ішемічний інсульт в анамнезі, інша внутрішньочерепна патологія, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або анемія через можливу втрату крові внаслідок шлунково-кишкової кровотечі, інша шлунково-кишкова патологія, асоційована з підвищеним ризиком кровотечі, печінкова недостатність, геморагічний діатез або коагулопатія, старечий вік або астения, ниркова недостатність, що вимагає діалізу, або ШКФ <15 мл/хв/1,73 м²); *Рекомендація класу IIb щодо застосування DAT або DAPT >12 місяців* у пацієнтів із *помірно підвищеним* ризиком ішемічних явищ (визначення див. у Таблиці 9) та без підвищеного ризику великої кровотечі. *Прослухайте аудіороз'яснення до цього рисунка онлайн.*

Рекомендації щодо антитромботичної терапії у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST та фібриляції передсердь, яким проводиться перкутанне коронарне втручання

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Антитромбоцитарна терапія		
АСК рекомендується всім пацієнтам, які не мають протипоказань, у початковій НД 150–300 мг перорально (або 75–250 мг в/в) та ПД 75–100 мг 1 р/д. для довгострокового лікування ¹⁷⁹⁻¹⁸¹ .	I	A
Інгібітор рецепторів P2Y ₁₂ рекомендується додатково до АСК та застосовується протягом 12 місяців, за винятком випадків, коли є протипоказання або надмірний ризик кровотечі ^{170,171,182} . Варіанти:	I	A
• Прасугрель для пацієнтів, які раніше не застосовували інгібітори рецепторів P2Y ₁₂ та яким проводиться ПКВ (60 мг НД, 10 мг/д як стандартна доза, 5 мг/д для пацієнтів віком ≥75 років або з масою тіла <60 кг) ¹⁷¹ .	I	B
• Тикагрелор незалежно від запланованої стратегії лікування (інвазивна або консервативна) (180 мг НД, 90 мг 2 р/д. ¹⁷⁰ .	I	B
• Клопідогрель (300–600 мг НД, 75 мг щоденна доза) лише у випадках, коли прасугрель або тикагрелор недоступні, погано переносяться або протипоказані ^{182,183} .	I	C
У пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, яким виконується ПКВ, перевагу слід віддавати прасугрелю, а не тикагрелору ¹⁷⁴ .	IIa	B
Застосування антагоністів ГП IIb/IIIa слід розглянути в екстрених випадках за наявності ознак невідновлення кровотоку або тромботичного ускладнення.	IIa	C
Застосування кангрелору можна розглянути у пацієнтів, які підлягають проведенню ПКВ та раніше не застосовували інгібітори рецепторів P2Y ₁₂ ¹⁸⁴⁻¹⁸⁷ .	IIb	A
Попереднє лікування інгібіторами рецепторів P2Y ₁₂ можна розглянути у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, у яких не планується раннє інвазивне втручання та відсутній ВРК.	IIb	C
Не рекомендується застосовувати антагоністи ГП IIb/IIIa пацієнтам із невідомою анатомією коронарних судин ^{188,189} .	III	A

Не рекомендується рутинне призначення попереднього лікування інгібітором рецепторів P2Y ₁₂ пацієнтам, у яких невідома анатомія коронарних артерій та планується раннє інвазивне втручання ^{174,177,178,190,191} .	III	A
Периінтервенційна антикоагулянтна терапія		
Парентеральна антикоагуляція рекомендується для всіх пацієнтів додатково до антитромбоцитарної терапії при постановці діагнозу та, особливо, під час процедур реваскуляризації, з урахуванням ризику ішемії та кровотечі ^{192,193} .	I	A
Пацієнтам, яким виконується ПКВ, рекомендується застосовувати НФГ (в/в болюсне введення під час ПКВ у скоригованій за масою тіла дозі 70–100 МО/кг або 50–70 МО/кг у комбінації з інгібітором ГП IIb/IIIa; цільовий діапазон активованого часу згортання становить 250–350 с або 200–250 с, якщо застосовується інгібітор ГП IIb/IIIa).	I	A
У випадках консервативного лікування або логістичних обмежень, які не дають можливості провести пацієнту ПКВ в межах рекомендованого часового діапазону, рекомендується фондапаринукс та одноразове болюсне введення НФГ під час ПКВ ¹⁸³ .	I	B
Рекомендується обирати антикоагулянтний препарат з урахуванням як ішемічного, так і геморагічного ризику, а також з урахуванням профілю ефективності та безпеки обраного препарату.	I	C
У пацієнтів, яким при попередньому лікуванні вводили еноксапарин підшкірно, слід розглянути можливість в/в введення еноксапарину ¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ .	IIa	B
Необхідно розглянути можливість припинення парентеральної антикоагуляції одразу після проведення інвазивної процедури.	IIa	C
Бівалірудин можна розглянути як альтернативу НФГ ^{189,197,198} .	IIb	A
Перехресне застосування НФГ та НМГ не рекомендується ¹⁹⁶ .	III	B

ВРК - високий ризик кровотечі; ГП - глікопротеїн; НД - навантажувальна доза; НМГ - низькомолекулярний гепарин; НФГ - нефракціонований гепарин; ПД - підтримувальна доза; ПКВ - перкутанне коронарне втручання.

^aКлас рекомендації.

^bРівень доказовості.

5.1.2 Периінтервенційна антикоагулянтна терапія

Периінтервенційна терапія для пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST полягає в антикоагуляції з метою пригнічення тромбіноутворення та тромбінової активності (Рисунок 6). Антикоагуляція рекомендована для всіх пацієнтів додатково до антитромбоцитарної терапії під час інвазивного втручання ГКС без елевації сегмента ST¹⁹². У Таблиці 8 наведено огляд відповідних препаратів та їх дозування для пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST. Нефракціонований гепарин (НФГ) є стандартом лікування пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST

з огляду на його сприятливий профіль ризику-користі. Як правило, слід уникати перехресного застосування антикоагулянтів (особливо переходів між НФГ та низькомолекулярним гепарином (НМГ), за винятком додавання НФГ до фондапаринуксу у випадках, коли пацієнту проводиться ПКВ після лікування фондапаринуксом^{196,199}. Прийом відповідних препаратів слід припинити одразу після ПКВ, за винятком особливих клінічних ситуацій, таких як підтверджена наявність аневризми ЛШ із тромбоутворенням або наявність ФП, що вимагає антикоагуляції, яка зазвичай проводиться із застосуванням НФГ у (перед)-гострій фазі.

Останніми роками розглядається можливість змін у додатковому лікуванні (наприклад, інгібіторами глікопротеїну (ГП) ІІb/ІІІa) та в процедурних аспектах (радіальний або феморальний доступ). На відміну від більш ранніх досліджень, у сучасних дослідженнях дотримуються збалансованого та більш селективного застосування інгібіторів ГП ІІb/ІІІa як із бівалірудином, так із НФГ. Широкий огляд цих досліджень було здійснено в кількох мета-аналізах²⁰⁰⁻²⁰³. Нещодавній мета-аналіз, в який було включено дослідження *Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX (MATRIX)*¹⁹⁷, не виявив суттєвої користі бівалірудину порівняно з НФГ з точки зору ішемічних явищ²⁰².

Застосування бівалірудину супроводжувалося суттєвим підвищенням ризику тромбозу стенту та значним зменшенням ризику кровотечі. Зменшення ризику кровотечі було пов'язане з незбалансованим застосуванням інгібіторів ГП ІІb/ІІІa, переважно з НФГ. Нещодавно в дослідженні *Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (VALIDATE-SWEDEHEART)*²⁰⁴ порівнювали НФГ та бівалірудин в умовах радіального доступу та обмеженого застосування інгібіторів ГП ІІb/ІІІa. Дослідження продемонструвало аналогічні ризики ішемії та кровотечі при застосуванні обох препаратів. Ще один мета-аналіз, оновлений з урахуванням результатів дослідження VALIDATE-SWEDEHEART, підтвердив, що при застосуванні бівалірудину порівняно з НФГ частота випадків смерті з будь-якої причини та ішемічних явищ після ПКВ при ГКС була ідентичною²⁰³. Суттєвий зв'язок між бівалірудином та зменшенням ризику кровотечі спостерігався лише при незбалансованому застосуванні інгібіторів ГП ІІb/ІІІa в комбінації з НФГ.

У підсумку слід зазначити, що, враховуючи згадані вище дослідження, НФГ рекомендується в першу чергу як антикоагулянт при проведенні ПКВ. З огляду на короткий період напіввиведення та сприятливі результати деяких досліджень, в окремих випадках можна розглянути застосування бівалірудину як альтернативу НФГ. Більш докладний опис та зведений огляд ранніх клінічних досліджень (із незбалансованим застосуванням інгібіторів ГП ІІb/ІІІa), де порівнювали НФГ та бівалірудин, міститься в Рекомендаціях ESC/EACTS 2018 року щодо реваскуляризації міокарда²⁰⁵.

Пацієнти можуть підлягати катетеризації серця після фази консервативного лікування, і протягом цього періоду такі пацієнти мають приймати фондапаринукс. Ця схема ґрунтується на даних дослідження *Fifth Organization to*

*Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS-5)*²⁰⁶. Слід зазначити, що пов'язане з катетером тромбоутворення становило проблему при застосуванні фондапаринуксу, тому при проведенні пацієнту ПКВ необхідно додавати повнодозовий НФГ для профілактики тромбоутворення.

Еноксапарин, який являє собою НМГ із прогнозованою залежністю ефекту від дози та низьким ризиком гепарин-індукованої тромбоцитопенії порівняно з НФГ, слід розглядати як антикоагулянт при проведенні ПКВ пацієнтам, які отримували попереднє лікування підшкірним еноксапарином. Перевага еноксапарину перед НФГ – нижча частота випадків смерті та геморагічних ускладнень – була зареєстрована в мета-аналізі, який включав дослідження за участю пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST¹⁹⁴, але спеціалізовані масштабні дослідження з порівняння еноксапарину та НФГ при ГКС без елевації сегмента ST відсутні.

5.1.3 Периінтервенційна антитромбоцитарна терапія

До препаратів для периінтервенційної в/в антитромбоцитарної терапії належать кангрелор та інгібітори ГП IIb/IIIa (абциксимаб, ептифібатид та тирофібан). Більшість досліджень, де оцінювалося застосування інгібіторів ГП IIb/IIIa у пацієнтів із ГКС, яким проводили ПКВ, проводилися раніше, ніж було запроваджено рутинне застосування ранньої DAPT, що включає НД інгібітора рецепторів P2Y₁₂^{205,207}. На сьогодні, коли на регулярній основі застосовуються потужні інгібітори рецепторів P2Y₁₂, все ще немає переконливих доказів додаткової користі рутинного попереднього лікування інгібіторами ГП IIb/IIIa у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, яким планується провести коронарографію^{188,189}. Більше того, в умовах потужного пригнічення тромбоцитів тикагрелором або прасугрелем, враховуючи обмежені дані рандомізованих досліджень з оцінки ГП IIb/IIIa, рутинне застосування таких препаратів не рекомендується. Тим не менше, їх застосування слід розглянути в екстрених ситуаціях або у разі тромботичних ускладнень та можна розглянути у пацієнтів із високим ризиком, які підлягають проведенню ПКВ та не отримували попереднє лікування інгібіторами рецепторів P2Y₁₂ (докладну інформацію див. у Рекомендаціях ESC/EACTS 2018 р. щодо реваскуляризації міокарда)²⁰⁵.

Кангрелор — це прями́й оборотний інгібітор рецепторів P2Y₁₂ короткої дії, застосування якого під час ПКВ при стабільних ССЗ та ГКС оцінювалося в клінічних дослідженнях з порівняння кангрелору та клопідогрелю, який застосовується перед ПКВ [*Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition (CHAMPION)*] або після ПКВ (CHAMPION PLATFORM та CHAMPION PHOENIX)^{185–187}. Мета-аналіз цих досліджень показав користь з точки зору основних ішемічних кінцевих точок, на противагу якій спостерігалось збільшення частоти незначних геморагічних ускладнень¹⁸⁴. Крім того, користь кангрелору з точки зору ішемічних кінцевих точок у дослідженні CHAMPION ПКВ була зменшена за рахунок попереднього застосування клопідогрелю, тоді як даних щодо його прийому в комбінації з тикагрелором і прасугрелем недостатньо. Враховуючи доведену ефективність кангрелору для профілактики інтрапроцедурного та постпроцедурного тромбозу стенту в пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори рецепторів P2Y₁₂, можна

розглядати його застосування в кожному окремому випадку у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, які підлягають проведенню ПКВ та раніше не отримували інгібітори рецепторів P2Y₁₂ (докладну інформацію див. у Рекомендаціях ESC/EACTS 2018 р. щодо реваскуляризації міокарда)²⁰⁵.

5.1.4 Постінтервенційна та підтримувальна терапія

Після ПКВ з приводу ГКС без елевації сегмента ST рекомендується 12-місячна DAPT із потужним інгібітором рецепторів P2Y₁₂ додатково до АСК, незалежно від типу стенту (якщо немає протипоказань)^{170,171,182}. В особливих клінічних випадках тривалість DAPT може бути скорочено (<12 місяців), подовжено (>12 місяців, див. *Рисунок 7* і *Таблиці 10 та 11*) або модифіковано (зміна компонентів DAPT, деескалація DAPT). Прийняття таких рішень залежить від клінічної оцінки у конкретного пацієнта з урахуванням ризику ішемії та кровотечі, виникнення небажаних явищ, наявності супутніх захворювань, застосування супутніх лікарських засобів та доступності відповідних препаратів. Докладний опис профільних досліджень, в яких порівнювали DAPT різної тривалості (зокрема 3–6 порівняно з 12 місяцями у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST), наведено в оновлених рекомендаціях ESC 2017 р. щодо застосування DAPT при ІХС¹⁶⁹ та в нещодавно опублікованих звітах про дослідження^{208,209}. У пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST та імплантованим стентом, які мають високий ризик кровотечі (наприклад, показник PRECISE-DAPT ≥ 25 або задовольняються критерії ARC-HBR), слід розглянути припинення терапії інгібітором рецепторів P2Y₁₂ через 3–6 місяців¹⁵⁴. У пацієнтів із дуже високим ризиком кровотечі, що визначається як епізод кровотечі протягом останнього місяця, або із запланованим на найближчий час невідкладним хірургічним втручанням, слід розглянути доцільність прийому АСК та клопідогрелю протягом 1 місяця.

У чотирьох нещодавніх дослідженнях ($n = 29\,089$) оцінювали переваги скорочення тривалості DAPT до 1–3 місяців²⁰⁸⁻²¹¹. У дослідження включалися пацієнти з низьким або проміжним ішемічним ризиком і низьким геморагічним ризиком кровотечі та застосовувалася рання монотерапія клопідогрелем / тикагрелором. Спостерігалосся зниження частоти всіх геморагічних явищ, а також тенденція до зниження частоти ішемічних явищ, у тому числі ІМ. Важливо зазначити, що більше ніж у половині досліджень ГКС розглядався як критерій включення. Зокрема, в дослідженні *Ticagrelor With Aspirin or Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention* (TWILIGHT)²¹¹ визначали вплив монотерапії тикагрелором в порівнянні з комбінацією тикагрелору та АСК на клінічно значущі випадки кровотечі у пацієнтів із високим ризиком геморагічних або ішемічних явищ, які перенесли ПКВ, згідно з критеріями включення.

Таблиця 10. Варіанти тривалої подвійної антитромботичної та антитромбоцитарної терапії

Препарат	Доза	Показання	NNT (ішемічні показники)	NNH (геморагічні показники)
Схеми прийому препаратів при довгостроковій DAT				

<i>(у тому числі АСК у дозі 75–100 мг 1 р/д.)</i>				
Ривароксабан (дослідження COMPASS)	2.5 мг 2 р/д.	Пацієнти з ІХС або симптоматичною ЗПА, які мають високий ризик ішемічних явищ	77	84
<i>Схеми прийому препаратів при довгостроковій DAPT (у тому числі АСК у дозі 75–100 мг 1 р/д.)</i>				
Клопідогрель (дослідження DAPT)	75 мг/д	Після ІМ у пацієнтів, які добре переносили DAPT протягом 1 року	63	105
Прасугрель (дослідження DAPT)	10 мг/д (5 мг/д, якщо маса тіла становить <60 кг або вік >75 років)	Після ПКВ з приводу ІМ у пацієнтів, які добре переносили DAPT протягом 1 року	63	105
Тикагрелор (дослідження PEGASUS- TIMI 54)	60/90 мг 2 р/д.	Після ІМ у пацієнтів, які добре переносили DAPT протягом 1 року	84	81

Лікарські засоби (додатково до АСК в дозі 75–100 мг/д) для довгострокової DAPT представлено в алфавітному порядку. Показання та визначення щодо високого/помірного підвищення ішемічного ризику та ризику кровотечі див. у *Таблиці 9* та на *Рисунку 7*. NNT означає первинні кінцеві точки ішемії у відповідних дослідженнях, NNH означає основні кінцеві точки безпеки (епізоди кровотечі). Кількість NNT та NNH у дослідженні DAPT відображають об'єднані дані щодо клопідогрелю та прасугрелю.

ЗПА - захворювання периферичних артерій; ІМ - інфаркт міокарда; ІХС - ішемічна хвороба серця; ПКВ - перкутанне коронарне втручання; COMPASS - серцево-судинні наслідки для людей, які використовують антикоагуляційні стратегії; DAPT - подвійна антитромбоцитарна терапія; DAT = подвійна антитромботична терапія; NNH - індекс потенційної шкоди; NNT - кількість пролікованих пацієнтів на попередження однієї події; PEGASUS-TIMI 54 - профілактика серцево-судинних подій у пацієнтів із попереднім серцевим нападом із застосуванням тикагрелору порівняно з плацебо на фоні АСК-тромболізиу при інфаркті міокарда 54.

Таблиця 11. Критерії ішемічного ризику для тривалого лікування другим антитромботичним засобом

Високий тромботичний ризик (клас Па)	Помірний тромботичний ризик (клас Пб)
Ускладнена ІХС та, щонайменше, 1 критерій	Неускладнена ІХС та, щонайменше, 1 критерій
Чинники, що підвищують ризик	
Цукровий діабет, що вимагає медикаментозного лікування	Цукровий діабет, що вимагає медикаментозного лікування
Повторний ІМ в анамнезі	Повторний ІМ в анамнезі
Будь-яка форма ІХС із багатосудинним ураженням	Полісудинне ураження (ІХС + ЗПА)
Полісудинне ураження (ІХС + ЗПА)	ХХН з ШКФ 15–59 мл/хв/1,73 м ²
Ранній (<45 років) або прискорений (нове	

ураження у 2-річний період) розвиток ІХС	
Супутнє системне запальне захворювання (наприклад, вірус імунодефіциту людини, системний червоний вовчак, хронічний артрит)	
ХХН з ШКФ 15–59 мл/хв/1,73 м ²	
Технічні аспекти	
Імплантовано щонайменше 3 стенти	
Проліковано щонайменше 3 ураження	
Загальна довжина стентів >60 мм	
Складна реваскуляризація в анамнезі (головний стовбур лівої коронарної артерії, біфуркаційне стентування з ≥2 імплантованими стентами, хронічна тотальна оклюзія, стентування останньої розкритої судини)	
Наявність в анамнезі тромбозу стенту на фоні антитромбоцитарної терапії	

Згідно з практичними рекомендаціями, пацієнтів із ІХС стратифікують у дві різні групи ризику (високий та помірно підвищений ризик тромботичних або ішемічних ускладнень). Стратифікація пацієнтів за ускладненою або неускладненою ІХС ґрунтується на клінічній оцінці кожного окремого пацієнта з урахуванням серцево-судинного анамнезу та/або анатомії коронарних судин. Вибір та склад чинників, що підвищують ризик, обумовлений сукупними даними клінічних досліджень довгострокової антитромботичної терапії у пацієнтів із ІХС^{162,212,214} та даними відповідних реєстрів^{228–230}.

ЗПА - захворювання периферичних артерій; ІМ - інфаркт міокарда; ІХС - ішемічна хвороба серця; ХХН - хронічна хвороба нирок; ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації.

Проте, у таких пацієнтів не було ВРК згідно з поточними критеріями ВРК та частотою явищ у період подальшого спостереження. Отже, вони належали до групи низького геморагічного та ішемічного ризику, хоча понад дві третини з них мали ГКС. Після 3 місяців лікування тикагрелором у комбінації з АСК пацієнти, у яких не було масивної кровотечі або ішемічного явища, продовжували приймати тикагрелор та методом випадкового вибору розподілялися в групи отримання АСК або плацебо протягом 1 року. Частота первинної кінцевої точки кровотечі типу 2, 3 або 5 за класифікацією Академічного дослідницького консорціуму з питань кровотечі (BARC) суттєво знизилася за рахунок відміни АСК (4,0% проти 7,1%; ВР 0,56, 95% ДІ 0,45–0,68, $P < 0,001$), при цьому спостерігався суттєвий взаємозв'язок із наявністю ГКС при рандомізації. Дослідження не мало достатньої статистичної потужності для визначення частоти комбінованої кінцевої точки у вигляді смерті з будь-якої причини, нелетального ІМ або нелетального інсульту. Однак при перевірці пошукової гіпотези не нижчої ефективності не було виявлено сигналів підвищеного ішемічного ризику²¹¹. Слід визнати, що фактична частота ішемічних явищ у дослідженні TWILIGHT була нижчою, ніж в інших дослідженнях за участю пацієнтів із високим ризиком, яким виконується ПКВ.

З іншого боку, враховуючи результати досліджень DAPT та *Prevention of*

Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI) за участю пацієнтів із ГКС, які добре переносили DAPT без геморагічних ускладнень, застосування DAPT тривалістю >12 місяців слід розглянути у пацієнтів із високим тромботичним ризиком та без підвищеного ризику великої кровотечі, небезпечної для життя, і можна розглянути у пацієнтів із помірно підвищеним тромботичним ризиком (див. *Рисунок 7 і Таблиці 10 та 11*)^{212,213}. Слід зазначити, що тикагрелор у дозі 60 мг двічі на добу переносився краще, ніж у дозі 90 мг двічі на добу^{214,215}, і на сьогодні, саме така доза ухвалена за цим показанням в багатьох (хоча й не в усіх) країнах. Заміна одного орального інгібітора рецепторів P2Y₁₂ іншим здійснюється досить часто. Причиною можуть бути геморагічні ускладнення (або ризик кровотечі), побічні ефекти, не пов'язані з кровотечею (наприклад, задишка на фоні прийому тикагрелору, алергічні реакції), а також соціально-економічні чинники^{216,217}. Можливість переходу з одного на інший оральний інгібітор рецепторів P2Y₁₂ можна розглянути в окремих випадках. Більш детальний опис заміни одного антитромбоцитарного препарату іншим міститься в Міжнародному експертному консенсусі щодо заміни одного препарату для пригнічення рецепторів тромбоцитів P2Y₁₂ іншим²¹⁷, а також в оновлених Рекомендаціях ESC 2017 р. щодо застосування DAPT¹⁶⁹.

Деескалацію DAPT (заміну препаратів сильної дії, таких як прасугрель або тикагрелор, на клопідогрель) у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST можна вважати альтернативною схемою лікування^{216,217}. Однак важливо зазначити, що при деескалації терапії після ПКВ шляхом заміни одного препарату для пригнічення рецепторів P2Y₁₂ іншим існує можливість підвищення ішемічного ризику, особливо якщо деескалацію здійснюють невдовзі (<30 днів) після індексної події. Фактично, спеціалізовані масштабні дослідження уніфікованої та неконтрольованої деескалації DAPT відсутні, а наявні дані щодо уніфікованої деескалації досить суперечливі^{218,219}. Враховуючи результати генетичних досліджень *Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes* (TROPICAL-ACS) та POPULAR^{220,221}, деескалацію DAPT із контролем на підставі визначення функції тромбоцитів (TROPICAL-ACS: NSTEMI-ACS and STEMI patients) або генотипування за CYP2C19 (POPULAR Genetics: STEMI patients) можна розглядати у деяких пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST як альтернативу 12-місячному потужному пригніченню тромбоцитів, особливо у пацієнтів, яким потужне пригнічення тромбоцитів не підходить. Більш докладна інформація міститься в оновленій консенсусній заяві експертів щодо функції тромбоцитів та генетичного аналізу для контролю застосування інгібіторів рецепторів P2Y₁₂ при проведенні ПКВ²²².

Нещодавно з'явилися дані щодо нової стратегії подвійної антитромботичної терапії (DAT), яка полягає у пригніченні фактора Ха дуже низькою дозою ривароксабану (2,5 мг 2 р/д.) у комбінації з АСК. Таку схему слід розглядати як варіант підтримувальної терапії тривалістю понад 12 місяців після проведення ПКВ з приводу ГКС. Що стосується вторинної профілактики, у

дослідженні *Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies (COMPASS)*^{162,223} порівнювали застосування ривароксабану в дуже низькій дозі (2,5 мг 2 р/д.) у комбінації з АСК та монотерапію АСК або монотерапію ривароксабаном у дозі 5 мг 2 р/д. При застосуванні ривароксабану 2,5 мг 2 р/д. у комбінації з АСК 100 мг 1 р/д. знижувався ризик комбінованої ішемічної кінцевої точки загальної смертності (без досягнення порогового Р-значення за процедурою Хохберга), а також показники серцево-судинної смертності, але така комбінація підвищувала ризик серйозних геморагічних ускладнень без суттєвого підвищення ризику летальних геморагічних явищ, внутрішньочерепних крововиливів або крововиливів у життєво важливі органи. Більш суттєве абсолютне зниження ризику спостерігалось у пацієнтів із високим ризиком, у тому числі пацієнтів із діабетом або багатосудинним ураженням [ІХС + захворювання периферичних артерій (ЗПА)]. Отже, доцільність застосування ривароксабану (2,5 мг 2 р/д.) додатково до АСК в дозі 75–100 мг/д слід розглянути у пацієнтів із високим тромботичним ризиком та без підвищеного ризику великої або небезпечної для життя кровотечі та можна розглянути в пацієнтів із помірно підвищеним тромботичним ризиком (критерії вибору і визначення ішемічного та геморагічного ризиків див. на *Рисунку 7* і в *Таблицях 10 та 11*).

Ривароксабан оцінювали також у дослідженні *Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome 2 – Thrombolysis In Myocardial Infarction 51 (ATLAS ACS 2 – TIMI 51)* на фоні терапії клопідогрелем. Дослідження показало зниження частоти ішемічних явищ та показників серцево-судинної смертності одночасно з більш високим ризиком кровотечі²²⁴. Проте, дані щодо фонові терапії тикагрелором або прасугрелем відсутні, тому складно екстраполювати результати дослідження на сучасну практику, в тому числі щодо застосування потужних інгібіторів рецепторів P2Y₁₂.

Рекомендації щодо постінтервенційної та підтримувальної терапії у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST, яким імплантовано коронарний стент, рекомендується 12-місячна DAPT із застосуванням інгібітора рецепторів P2Y ₁₂ додатково до АСК, якщо немає протипоказань (наприклад, надмірного ризику кровотечі) ^{170,171,225} .	I	A
Подовження тривалості антитромботичної терапії		
У пацієнтів із високим ризиком ішемічних явищ та без підвищеного ризику великої або небезпечної для життя кровотечі для розширеної довгострокової вторинної профілактики слід розглянути додавання до АСК другого антитромботичного препарату (див. варіанти в <i>Таблицях 9 та 11</i>) ^{162,212,213,214,223} .	IIa	A
У пацієнтів із помірно підвищеним ризиком ішемічних явищ та без	IIb	A

підвищеного ризику великої або небезпечної для життя кровотечі для розширеної довгострокової вторинної профілактики слід розглянути додавання до АСК другого антитромботичного препарату (див. варіанти в <i>Таблицях 9 та 11</i>) ^{162,212,213,214,223} .		
У пацієнтів із ГКС без інсульту/транзиторної ішемічної атаки в анамнезі, які мають високий ризик ішемії і низький ризик кровотечі та отримують АСК і клопідогрель, можна розглянути застосування ривароксабану в низькій дозі (2,5 мг 2 р/д. протягом приблизно 1 року) після припинення парентеральної антикоагуляції ²²⁴ .	ІІb	В
Скорочення тривалості антитромботичної терапії		
У разі високого ризику кровотечі після імплантації стенту (наприклад, показник шкали PRECISE-DAPT ≥ 25 або задовольняються критерії ARC-HBR) слід розглянути можливість припинення терапії інгібітором рецепторів P2Y ₁₂ через 3 місяці ^{154,226} .	ІІa	В
Після імплантації стенту в пацієнтів, до яких застосовується стратегія DAPT, слід розглянути припинення прийому АСК через 3–6 місяців, залежно від співвідношення ішемічного та геморагічного ризиків ^{208,209,227} .	ІІa	А
Деескалація терапії інгібітором рецепторів P2Y ₁₂ (наприклад, перехід з прасугрелю або тикагрелору на клопідогрель) може бути розглянута як альтернатива стратегії DAPT, особливо у пацієнтів із ГКС, яким не підходить потужне інгібування тромбоцитів. Деескалацію можна проводити без контролю (на підставі клінічної оцінки) або керуватися результатами визначення функції тромбоцитів чи генотипування за CYP2C19, залежно від профілю ризику в пацієнта та наявності відповідних тестів ^{218,220,221} .	ІІb	А

ГКС - гострі коронарні синдроми; ARC-HBR - Консорціум академічних досліджень для високого ризику кровотечі; DAPT - подвійна антитромбоцитарна терапія; PRECISE-DAPT = Попереднє прогнозування ускладнень кровотечі у пацієнтів, яким проводиться імплантація стента та наступна подвійна антитромбоцитарна терапія.

^aКлас рекомендації.

^bРівень доказовості.

5.2 Фармакологічне лікування ішемії (додаткові дані)

5.2.1 Підтримувальне фармакологічне лікування (додаткові дані)

5.2.2 Нітрати та бета-блокатори (додаткові дані)

Рекомендації щодо застосування антиішемічних препаратів у гострій фазі гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Сублінгвальні або в/в нітрати та ранній початок терапії бета-блокаторами рекомендуються для пацієнтів із тривалими ішемічними симптомами та без протипоказань.	I	C
Рекомендується продовжувати довгострокову терапію бета-блокаторами, якщо у пацієнта немає вираженої серцевої недостатності.	I	C

В/в нітрати рекомендуються для пацієнтів із неконтрольованою гіпертензією або ознаками серцевої недостатності.	I	C
У пацієнтів із підозрюваною/підтвердженою вазоспастичною стенокардією слід розглянути застосування нітратів і блокаторів кальцієвих каналів, а прийому бета-блокаторів слід уникати ²³¹ .	IIa	B

^aКлас рекомендації.

^bРівень доказовості.

5.3 Застосування оральних антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів, які потребують тривалого прийому оральних антикоагулянтів

5.3.1 Пацієнти з фібриляцією передсердь без механічних штучних клапанів серця або стенозу мітрального клапана середнього або тяжкого ступеня, яким проводиться перкутанне коронарне втручання або застосовується консервативне лікування (додаткові дані)

Для 6–8% пацієнтів, яким виконується перкутанне коронарне втручання (ПКВ), показана довгострокова ОАК, яка має тривати також під час процедури, оскільки її припинення та перехід на парентеральні антикоагулянти може призвести до збільшення частоти випадків тромбоемболії та кровотечі^{232–234}. Не встановлено, наскільки безпечно переводити пацієнтів, яким виконується ПКВ, з ОАК (НОАК), що не належать до антагоністів вітаміну К, на парентеральні антикоагулянти або продовжувати прийом НОАК без додаткової парентеральної антикоагуляції, хоча пацієнтам, які отримують АВК, парентеральна антикоагуляція не потрібна, якщо міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) становить $>2,5$ ^{235–237}. Стратегії мінімізації пов'язаних із ПКВ ускладнень у пацієнтів, які приймають ОАК, наведено в *Таблиці 12*.

Дані щодо ведення пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, яким проводиться ПКВ та потребується тривалий прийом ОАК, отримано в підгрупах учасників РКД (див. *Таблицю 13* та *Додаткові дані, розділ 5.3.1*)^{238–242}.

Загалом у пацієнтів із ФП без механічних штучних клапанів або помірного чи важкого стенозу мітрального клапану наявні дані підтверджують перевагу НОАК перед АВК з точки зору безпеки (тобто ризик кровотечі є нижчим). DAT із прийомом НОАК у рекомендованій дозі для профілактики інсульту та одинарна антитромбоцитарна терапія (SAPT) (бажано клопідогрелем, який у проведених дослідженнях обирали у понад 90% випадків) рекомендується як стандартна стратегія тривалістю до 12-ти місяців після короткого періоду (до 1-го тижня) потрібної антитромботичної терапії (ТАТ) (з прийомом НОАК та отриманням подвійної антитромботичної терапії DAPT) (*Рисунок 8*). Хоча дизайн жодного з проведених РКД не передбачав виявлення незначних відмінностей в частоті ішемічних явищ, чисельно вищий ризик тромбозу стенту або ІМ, що спостерігався в деяких дослідженнях, дещо нівелювався за рахунок більш високого ризику кровотечі, в результаті чого вплив на великі небажані серцево-судинні події або загальну смертність був нейтральним^{243,244}. Всупереч стандартній стратегії, у пацієнтів із високим ризиком кровотечі DAT слід скоротити до 6-ти місяців, припинивши поточну антитромбоцитарну терапію; хоча у пацієнтів із високим ризиком коронарної ішемії ТАТ слід продовжити до 1-

го місяця, після чого застосувати ДАТ тривалістю до 12-ти місяців. На цей час недостатньо доказів на підтримку ОАК із тикагрелором або прасугрелем для подвійної терапії після ПКВ як альтернативи ТАТ^{241,245}. Після коронарного стентування можна розглянути можливість застосування ДАРТ із АСК та тикагрелором або прасугрелем (без ОАК) як альтернативу ТАТ у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST та ФП, які протягом перших 4-х тижнів мають високий ішемічний ризик та один незалежний від статі фактор ризику інсульту. Що стосується необхідності продовження прийому будь-якого антитромбоцитарного препарату через 12 місяців, було проведено дослідження AFIRE, де 2236 пацієнтів із ФП, які перенесли ПКВ або АКШ більше 1 року тому або мали підтверджену ІХС, були рандомізовані для отримання монотерапії ривароксабаном або терапії ривароксабаном у комбінації з одним антитромбоцитарним препаратом²⁴⁶. Ефективність монотерапії ривароксабаном (15 мг 1 р/д. або 10 мг 1 р/д. при кліренсі креатиніну 15–49 мл/хв) була не нижчою, ніж у комбінованої терапії, з точки зору частоти первинної комбінованої точки ефективності у вигляді інсульту, системної емболії, ІМ, нестабільної стенокардії, що вимагає реваскуляризації, або загальної смертності (ВР 0,72, 95% ДІ 0,55–0,95).

Таблиця 12. Стратегії, що пропонуються для зменшення ризику кровотечі, пов'язаної з перкутанним коронарним втручанням

- Коригування дози антикоагулянтів залежно від маси тіла та функції нирок, особливо у жінок та пацієнтів літнього віку
- Радіальний артеріальний доступ як стандартний варіант судинного доступу
- Застосування інгібіторів протонної помпи у пацієнтів, які отримують ДАРТ та мають ризик шлунково-кишкової кровотечі вище середнього (тобто шлунково-кишкова виразка/кровотеча в анамнезі, антикоагулянтна терапія, тривале застосування нестероїдних протизапальних препаратів/кортикостероїдів або наявність двох або більше з перелічених чинників:
 - a. Вік ≥ 65 років
 - b. Диспепсія
 - c. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
 - d. Інфекція *Helicobacter pylori*
 - e. Систематичне вживання алкоголю
- У пацієнтів, які приймають ОАК
 - a. ПКВ, проведене без переривання прийому АВК або НОАК
 - b. Пацієнтам, які приймають АВК не застосовують НФГ, якщо МНВ $>2,5$
 - c. Пацієнтам, які приймають НОАК, незалежно від часу останнього застосування НОАК додатково призначають низькодозову парентеральну антикоагуляцію (наприклад, еноксапарин 0,5 мг/кг в/в або НФГ 60 МО/кг)
- АСК показана, але слід уникати попереднього лікування інгібіторами рецепторів P2Y₁₂
- Інгібітори ГП IIb/IIIa лише за необхідності надання екстреної допомоги або у разі виникнення перипроцедурних ускладнень

АВК - антагоніст вітаміну К; ГП - глікопротеїн; МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; НОАК - оральний

антикоагулянт, що не належить до антагоністів вітаміну К; НФГ - нефракціонований гепарин; ОАК - оральна антикоагуляція/оральний антикоагулянт; ПКВ - перкутанне коронарне втручання; DAPT - подвійна антитромбоцитарна терапія.

Таблиця 13. Рандомізовані контрольовані дослідження за участю пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST, які потребують антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії

РКД	n	Порівняння	Первинна кінцева точка	Вторинні кінцеві точки
WOEST ²³⁹	573	DAT (ABK + K) протягом 12 місяців порівняно з TAT (ABK + A + K) протягом 12 місяців	Через 1 рік частота випадків кровотечі за класифікацією ТІМ нижча при застосуванні DAT, ніж TAT (BR 0,36, 95% ДІ 0,26–0,50)	ІМ + інсульт + реваскуляризація цільової судини + тромбоз стенту: різниця відсутня. Через 1 рік показники смертності з будь-якої причини нижчі при застосуванні DAT, ніж TAT (BR 0,39, 95% ДІ 0,16–0,93)
ISAR-TRIPLE ²⁵⁰	614	6 тижнів TAT (ABK + A + K) з подальшою DAT (ABK + A) порівняно з 6-місячною TAT (ABK + A + K)	Смерть + ІМ + тромбоз стенту + інсульт або велика кровотеча за класифікацією ТІМІ через 9 місяців: різниця відсутня	Серцева смерть + ІМ + тромбоз стенту + інсульт: різниця відсутня. Велика кровотеча за класифікацією ТІМІ: різниця відсутня
PIONEER AF PCI ²⁴⁰	2124	DAT (ривароксабан 15 мг/день + K) протягом 12 місяців порівняно з модифікованою TAT (ривароксабан 2,5 мг 2 р/д. + A + K) протягом 1, 6 або 12 місяців порівняно з TAT (ABK + A + K) протягом 1, 6 або 12 місяців	Клінічно значуще зниження частоти випадків кровотечі при застосуванні DAT (BR 0,59, 95% ДІ 0,47–0,76) або модифікованої TAT (BR 0,63, 95% ДІ 0,50–0,80) порівняно з TAT	Серцево-судинна смерть + ІМ + інсульт: різниця відсутня. Частота випадків смерті з будь-якої причини + випадків повторної госпіталізації нижча при застосуванні DAT (BR 0,79, ДІ 0,69–0,94) або модифікованої TAT (BR 0,75, ДІ 0,62–0,90) порівняно з TAT
RE-DUAL	2725	TAT (ABK + A + K)	Частота випадків	ІМ + інсульт +

PCI ²³⁸	до 3 місяців порівняно з DAT (дабігатран 110 або 150 мг 2 р/д. + К або Т)	великої або клінічно значущої кровотечі нижча при застосуванні DAT 110 мг (BP 0,52, 95% ДІ 0,42–0,63) або DAT 150 мг (BP 0,72, 95% ДІ 0,58–0,88) порівняно з ТАТ	системна емболія, смерть, незапланована реваскуляризація: різниця відсутня
AUGUSTUS 4614 S ²⁴¹	DAT 1 (апіксабан 5 мг 2 р/д. + К або Т або П) порівняно з DAT 2 (АВК + К або Т або П) порівняно з ТАТ 1 (апіксабан 5 мг 2 р/д. + А + К або Т або П) порівняно з ТАТ 2 (АВК + А + К або Т або П)	Частота випадків великої або клінічно значущої не великої кровотечі нижча при застосуванні DAT 1 (BP 0,69, 95% ДІ 0,58–0,81) порівняно з іншими схемами	Частота випадків смерті + госпіталізації нижча при застосуванні апіксабану (BP 0,83, 95% ДІ 0,74–0,93). При застосуванні АСК різниця відсутня
ENTRUST-AF PCI ²⁵¹	DAT (едоксабан 60 мг + К або Т або П) порівняно з ТАТ (АВК + А + Кабо Т або П)	Частота випадків масивної або клінічно значущої кровотечі не нижча при застосуванні DAT порівняно з ТАТ (BP 0,83, 95% ДІ 0,65–1,05, P-0,0010 щодо не нижчої частоти)	Частота випадків серцево-судинної смерті + інсульту + системної емболії + ІМ + тромбозу стенту не відрізняється при застосуванні DAT та ТАТ

А – ацетилсаліцилова кислота; АВК - антагоніст вітаміну К; BP - відношення ризиків; ДІ - довірчий інтервал; ІМ - інфаркт міокарда; К - клопідогрель; ОАК - оральна антикоагуляція/оральний антикоагулянт; П - прасугрель; РКД - рандомізоване контрольоване дослідження; Т - тикагрелор; ТІМ - тромболізис при інфаркті міокарда; ФП - фібриляція передсердь; DAT - подвійна антитромботична терапія; AUGUSTUS - Анти тромботична терапія після гострого коронарного синдрому або ПКВ при фібриляції передсердь; ENTRUST-AF PCI - Лікування едоксабаном в порівнянні з АВК у пацієнтів з ФП, які перенесли ПКВ; ISAR-TRIPLE - Потрійна терапія у пацієнтів, які отримують пероральну антикоагулянтну терапію після імплантації стента з лікарським покриттям; PIONEER AF-PCI -Відкрите, рандомізоване, контрольоване, багатоцентрове дослідження двох стратегій лікування ривароксабаном і стратегії лікування пероральними антагоністами вітаміну К з корекцією дозування у суб'єктів з фібриляцією передсердь, які перенесли перкутанне коронарне втручання; RE-DUAL PCI - Рандомізована оцінка подвійної анти тромботичної терапії дабігатраном в порівнянні з потрійною терапією варфарином у пацієнтів з неклапанною ФП, які перенесли перкутанне коронарне втручання; ТАТ - потрійна анти тромботична терапія; WOEST - Яка оптимальна анти тромботична і антикоагулянтна терапія у пацієнтів з ОАК і коронарним стентуванням.



Рисунок 8. Алгоритм антитромботичної терапії у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST та з ФП, яким проводиться перкутанне коронарне втручання або консервативне лікування. Зелений колір (клас I) та жовтий колір (клас IIa) позначають класи рекомендацій. ОАК: при застосуванні стандартної стратегії та в усіх інших ситуаціях слід віддавати перевагу НОАК, а не АВК (якщо немає протипоказань). При обох варіантах (TAT і DAT) рекомендуються такі дози НОАК:

- 1) Апіксабан 5 мг 2 р/д.²⁴¹
- 2) Дабігатран 110 мг або 150 мг 2 р/д.²³⁸
- 3) Едоксабан 60 мг/д
- 4) Ривароксабан 15 мг або 20 мг/д²⁴⁰

Зниження дози НОАК рекомендується для пацієнтів із нирковою недостатністю, а також може розглядатися у пацієнтів із ARC-HBR (див. *Таблицю 7*)¹⁵⁸. SAPT: перевагу слід віддавати інгібітору рецепторів P2Y₁₂, а не АСК. Застосування тикагрелору можна розглянути в пацієнтів із високим ішемічним та низьким геморагічним ризиком. Лікування >1 місяця: Застосування ОАК + DART (TAT) тривалістю до 6 місяців можна розглянути у деяких пацієнтів із високим ішемічним ризиком (IIa C). Лікування >12 місяців: Застосування ОАК + SAPT можна розглянути у деяких пацієнтів із високим ішемічним ризиком. ARC-HBR - див. *Таблицю 7* та додатково до показника шкали PRECISE-DAPT ≥ 25 . Визначення високого тромботичного або ішемічного ризику міститься в *Таблиці 11*.

АВК - антагоніст вітаміну К; НОАК - оральний антикоагулянт, що не належить до антагоністів вітаміну К; ОАК - оральна антикоагуляція/оральний антикоагулянт; ПКВ - перкутанне коронарне втручання; ФП - фібриляція передсердь; ARC-HBR - Консорціум академічних досліджень для високого ризику кровотечі; DART - подвійна антитромбоцитарна терапія; DAT - подвійна антитромботична терапія; PRECISE-DAPT - Попереднє прогнозування ускладнень кровотечі у пацієнтів, яким проводиться імплантація стента та наступна подвійна антитромбоцитарна терапія; SAPT - одинарна антитромбоцитарна терапія; TAT - потрійна антитромботична терапія.

Прослухайте аудіороз'яснення до цього рисунка онлайн.

Монотерапія ривароксабаном виявилася ефективнішою з точки зору первинної кінцевої точки безпеки у вигляді великої кровотечі (ВР 0,59, 95% ДІ 0,39–0,89).

У пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, які отримували консервативне лікування, наявні дані підтверджують перевагу DAT перед TAT при застосуванні

одного антитромбоцитарного препарату (найчастіше клопідогрелю) протягом щонайменше 6 місяців²⁴⁷. В одному з реєстрових досліджень відзначалося, що через 90 днів ризик кровотечі був вищим при застосуванні ТАТ порівняно з АВК в комбінації з одним антитромбоцитарним препаратом, але через 1 рік цього не спостерігалось, різниці в частоті ішемічних явищ не було²⁴⁸. Крім того, застосування варфарину в комбінації з клопідогрелем несуттєво знижувало частоту випадків великої кровотечі порівняно з ТАТ, при цьому відзначалося незначне зниження частоти випадків ІМ або серцево-судинної смерті²⁴⁹. У рандомізованому дослідженні *Antithrombotic Therapy After Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation* (AUGUSTUS)²⁴¹ приблизно 23% пацієнтів при першому обстеженні мали ГКС, який лікувався консервативно. У таких пацієнтів застосування апіксабану суттєво знизило частоту геморагічних явищ порівняно з АВК (BR 0,44, 95% ДІ 0,28–0,68), а також випадків смерті або госпіталізації (BR 0,71, 95% ДІ 0,54–0,92), тоді як у частоті випадків смерті або ішемічних явищ суттєвих відмінностей не спостерігалось (BR 0,71, 95% ДІ 0,46–1,09)]. При застосуванні АСК порівняно з плацебо було виявлено значну тенденцію до збільшення частоти геморагічних явищ (BR 1,49, 95% СІ 0,98–2,26), але не було виявлено суттєвих відмінностей у частоті випадків смерті або госпіталізації (BR 1,16, 95% ДІ 0,90–1,51), а також у частоті ішемічних явищ (BR 1,01, 95% ДІ 0,66–1,55).

5.3.2 Пацієнти, які потребують прийому антагоністів вітаміну К або проведення аортокоронарного шунтування

Пацієнтам, для яких прийом АВК є обов'язковим (наприклад, пацієнтам із механічними штучними клапанами серця), ТАТ із АВК та SAPT (бажано клопідогрель) показані після короткого внутрішньолікарняного періоду отримання ТАТ (із АСК та клопідогрелем)²³⁹. Мережевий мета-аналіз показав, що порівняно з ТАТ (що складається з АВК в комбінації з АСК і клопідогрелем), ТАТ (АВК + клопідогрель) була асоційована з тенденцією до зниження частоти випадків великої кровотечі за класифікацією ТІМ (тромболізис при інфаркті міокарда) (ВШ 0,58, 95% ДІ 0,31–1,08), тоді як стосовно ТНКП суттєвої різниці не спостерігалось (ВШ 0,96, 95% ДІ 0,60–1,46)²⁴³.

АКШ у повністю антикоагульованих пацієнтів асоційоване з підвищеним ризиком кровотечі, тому в неекстрених випадках рекомендується переривання прийому АВК перед проведенням АКШ.

При екстреному хірургічному втручанні вимагається застосування комбінації концентрату факторів протромбінового комплексу з чотирьох неактивованих факторів (25 МО/кг) та орального вітаміну К, щоб досягти швидкого та стійкого відновлення гемостазу під час операції²⁵². Оскільки досвід проведення обширних хірургічних втручань у пацієнтів, які приймали НОАК, є обмеженим, пропонується застосовувати концентрат активованих факторів протромбінового комплексу для відновлення гемостазу²⁵³. У таких пацієнтів додатковим варіантом може бути застосування препаратів зворотної дії²⁵⁴. В умовах запланованого АКШ рекомендується 48-годинне переривання прийому НОАК (пацієнтам із порушенням функції нирок може бути необхідний довший період). Пацієнтам із ГКС, у яких є показання до прийому ОАК, як тільки

кровотеча після АКШ стане контрольованою, необхідно відновити антикоагуляцію, можливо, в комбінації з SAPT, тоді як застосування ТАТ слід уникати. Інформацію щодо антитромботичної терапії та АКШ див. у статті Valgimigli *et al.*¹⁶⁹

Рекомендації щодо комбінації антитромбоцитарних препаратів та антикоагулянтів у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевачії сегмента ST, які потребують тривалої оральної антикоагуляції

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Профілактика інсульту рекомендується для пацієнтів із ФП з ≥ 1 незалежними від статі факторами ризику інсульту, CHA ₂ DS ₂ -VASc (≥ 1 балів у чоловіків або ≥ 2 балів у жінок). Пацієнтам із ≥ 2 незалежними від статі факторами ризику інсульту рекомендується ОАК ^{255–259} .	I	A
У пацієнтів із 1 незалежним від статі фактором ризику інсульту слід розглянути можливість застосування ОАК, при цьому лікування можна підібрати індивідуально на підставі чистої клінічної користі та з урахуванням бажань пацієнта ^{260–263} .	IIa	B
Доцільність ранньої інвазивної коронарної ангіографії слід розглянути у пацієнтів із ВРК незалежно від отримання ОАК, щоб прискорити призначення лікування (консервативне, або ПКВ, або АКШ) та визначити оптимальну схему антитромботичної терапії.	IIa	C
Пацієнти, яким виконується коронарне стентування		
Антикоагуляція		
Пацієнтам, які отримували АВК, під час ПКВ рекомендується додаткова парентеральна антикоагуляція, незалежно від часу прийому останньої дози всіх НОАК та за умови, що МНВ становить $< 2,5$.	I	C
У пацієнтів, яким показаний прийом ОАК із АВК в комбінації з АСК та/або клопідогрелем, дозу АВК необхідно ретельно контролювати таким чином, щоб цільовий МНВ становив 2,0–2,5, а період у терапевтичному діапазоні становив $> 70\%$ ^{236,238–241} .	IIa	B
Слід розглянути можливість не переривати терапевтичну антикоагуляцію із застосуванням АВК або НОАК у перипроцедурній фазі.	IIa	C
Антитромбоцитарна терапія		
У пацієнтів із ФП (CHA ₂ DS ₂ -VASc — ≥ 1 бал у чоловіків та ≥ 2 бали у жінок) після короткого періоду ТАТ (до 1 тижня з моменту гострого явища) ДАТ рекомендується як стандартна стратегія із застосуванням НОАК у рекомендованій дозі для профілактики інсульту та одного орального антитромбоцитарного препарату (бажано клопідогрелю) ^{238–241,244,245} .	I	A
Рекомендується перипроцедурне застосування ДАРТ, що	I	A

складається з АСК та клопідогрелю, тривалістю до 1 тижня^{238-241,244,245}.

Пацієнтам, які приймають ОАК, рекомендується припинити антитромбоцитарну терапію через 12 місяців^{236-239,246}.

У деяких пацієнтів (показник шкали HAS-BLED ≥ 3 або задовольняються критерії ARC-HBR і ризик тромбозу стенту низький), які приймають АВК (наприклад, у пацієнтів із механічними штучними клапанами серця), слід розглянути монотерапію клопідогрелем тривалістю до 12 місяців²³⁶.

У випадках, коли застосовується ривароксабан, а побоювання щодо ВРК вищі, ніж щодо тромбозу стенту або ішемічного інсульту, у період супутнього застосування SAPT або DAPT слід віддавати перевагу ривароксабану в дозі 15 мг 1 р/д., а не 20 мг 1 р/д.^{240,245}.

У пацієнтів із ВРК (HAS-BLED ≥ 3) в період супутнього застосування SAPT або DAPT слід віддавати перевагу дабігатрану в дозі 110 мг 2 р/д., а не 150 мг 2 р/д., щоб зменшити ризик кровотечі²³⁸.

У пацієнтів, які отримують ОАК та мають високий ішемічний ризик або інші анатомічні/процедурні характеристики, що переважають ризик кровотечі, слід розглянути прийом АСК в комбінації з клопідогрелем довше 1 тижня, але не довше 1 місяця (Таблиця 11).

У пацієнтів із помірним або високим ризиком тромбозу стенту можна розглянути доцільність DAT (із прийомом ОАК та тикагрелору або прасугрелю) як альтернативу TAT (із прийомом ОАК, АСК та клопідогрелю), незалежно від типу застосованого стенту.

Застосування тикагрелору або прасугрелю як складової частини TAT не рекомендоване.

Пацієнти, які отримують консервативне лікування

Слід розглянути застосування одного антитромбоцитарного препарату додатково до ОАК тривалістю до 1 року^{241,247}.

У пацієнтів із ФП можна розглянути застосування апіксабану 5 мг 2 р/д. та SAPT (клопідогрель) протягом щонайменше 6 місяців^{241,247}.

АВК - антагоніст вітаміну К; АКШ - аортокоронарне шунтування; МНВ - міжнародне нормалізоване відношення; НОАК - оральний антикоагулянт, що не належить до антагоністів вітаміну К; ОАК - оральна антикоагуляція/оральний антикоагулянт; ПКВ - перкутанне коронарне втручання; ФП - фібриляція передсердь; ARC-HBR - Консорціум академічних досліджень для високого ризику кровотечі; CHA₂DS₂-VASc - Застійна серцева недостатність, гіпертензія, вік ≥ 75 років (2 бали), діабет, інсульт (2 бали) – Судинне захворювання, вік 65–74, статя (жіноча); DAPT - подвійна антитромбоцитарна терапія; DAT - подвійна антитромботична терапія; HAS-BLED - гіпертензія, порушення функції нирок і печінки (по 1 балу), інсульт, випадки кровотечі в анамнезі або схильність до кровотеч, нестійкий МНВ, літній вік (>65 років), вживання наркотиків та алкоголю (по 1 балу); ВРК - високий ризик кровотечі (див. Таблицю 7); SAPT - одинарна антитромбоцитарна терапія; TAT - потрійна антитромботична терапія.

^aКлас рекомендації.

^bРівень доказовості.

5.4 Ведення гострих геморагічних явищ (додаткові дані)

5.4.1 Загальні підтримувальні заходи (додаткові дані)**5.4.2 Геморагічні явища на фоні застосування антитромбоцитарних препаратів (додаткові дані)****5.4.3 Геморагічні явища на фоні застосування антагоністів вітаміну К (додаткові дані)****5.4.4 Геморагічні явища на фоні застосування оральних антикоагулянтів, що не належать до антагоністів вітаміну К (додаткові дані)****5.4.5 Геморагічні явища, не пов'язані із судинним доступом (додаткові дані)****5.4.6 Геморагічні явища, пов'язані з черезшкірним коронарним втручанням (додаткові дані)****5.4.7 Геморагічні явища, пов'язані з аортокоронарним шунтуванням (додаткові дані)****5.4.8 Трансфузійна терапія (додаткові дані)****5.4.9 Рекомендації щодо лікування кровотечі та переливання крові антикоагульованим пацієнтам із гострими коронарними синдромами без елевації сегмента ST****Рекомендації щодо лікування кровотечі та переливання крові антикоагульованим пацієнтам із гострими коронарними синдромами без елевації сегмента ST**

Рекомендації	Клас^a	Рівень^b
У пацієнтів із дабігатран-асоційованою кровотечею, що триває та є небезпечною для життя, слід розглянути застосування специфічного антидоту до дабігатрану (ідаруцизумабу) ²⁶⁴ .	IIa	B
У пацієнтів із АВК-асоційованими геморагічними явищами, небезпечними для життя, слід розглянути можливість зворотної антикоагуляції, віддаючи перевагу концентрату чотирифакторного протромбінового комплексу, перед свіжозамороженою плазмою або рекомбінантним активованим фактором VII. Крім того, необхідно повторно вводити вітамін К у дозі 10 мг шляхом повільної в/в ін'єкції.	IIa	C
У пацієнтів із НОАК-асоційованою кровотечею, що триває та є небезпечною для життя, у разі відсутності специфічного антидоту слід розглянути застосування концентратів протромбінового комплексу або активованих концентратів протромбінового комплексу.	IIa	C
У пацієнтів із ривароксабан-, апіксабан- або едоксабан-асоційованою кровотечею, що триває та є небезпечною для життя, можна розглянути можливість застосування специфічного антидоту (андексанету альфа) ²⁶⁵ .	IIb	B
У пацієнтів із анемією та відсутністю ознак активної кровотечі, можна розглянути доцільність переливання крові у разі порушення	IIb	C

гемодинамічного статусу, гематокриту <25% або рівня гемоглобіну <8 г/дл.		
--------------------------------------------------------------------------	--	--

АВК - антагоніст вітаміну К; НОАК - оральний антикоагулянт, що не належить до антагоністів вітаміну К.

^aКлас рекомендації.

^bРівень доказовості.

Коментар робочої групи: станом на 01.06.2021 лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою андексанет альфа в Україні незареєстрований.

6 Інвазивні методи лікування

6.1 Інвазивна коронарографія та реваскуляризація

Коронарографія допомагає встановити, чи є імовірно ангінозний біль у грудях результатом ішемії міокарда, що розвинулась внаслідок дефекту інфаркт-залежної судини, чи причина полягає в іншому. У першому випадку інфаркт-залежну судину можна лікувати шляхом ПКВ в межах тієї самої процедури або шляхом АКШ, залежно від морфології судини та профілю ризику пацієнта (див. розділ 6.4). У другому випадку виключення ураження інфаркт-залежної судини визначає подальші діагностичні дослідження, в результаті яких визначається причина болю в грудях та/або ураження міокарда (див. розділ 7). Однак коронарна ангіографія становить певний ризик процедурних ускладнень, що необхідно враховувати при прийнятті рішень щодо ведення відповідного медичного стану.

6.1.1 Рутинна інвазивна стратегія та селективна інвазивна стратегія (додаткові дані)

Рутинна інвазивна стратегія означає, що пацієнту обов'язково проводиться коронарна ангіографія. Селективна інвазивна стратегія полягає в проведенні коронарної ангіографії лише після повторної появи симптомів, об'єктивного підтвердження індукованої ішемії результатами неінвазивного обстеження або виявлення обструктивної ІХС методом КТКА. Було проведено багато РКД із порівняння рутинної та селективної інвазивних стратегій. Об'єднані результати розглядалися в кількох мета-аналізах²⁶⁶⁻²⁷⁰. Наявні дані (додаткова таблиця 2) свідчать, що рутинна інвазивна стратегія:

- не знижує ризик смертності з будь-якої причини в загальній популяції пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST.
- підвищує ризик перипроцедурних ускладнень, таких як перипроцедурний ІМ та кровотеча.
- знижує ризик виникнення комбінованих ішемічних кінцевих точок, зокрема в пацієнтів із високим ризиком.

Однак наявні дані були отримані під час ранніх РКД, які проводилися до запровадження критично важливих вдосконалень, таких як радіальний доступ, сучасні стенти з лікувальним покриттям (DES), повна функціональна реваскуляризація при багатосудинній ІХС, сучасна DAPT, інтенсивна ліпідознижувальна терапія, сучасні тести на біомаркери та/або граничні значення для діагностики спонтанного/перипроцедурного ІМ.

У підсумку слід зазначити, що результати РКД та відповідні мета-аналізи висвітлюють роль стратифікації ризиків у процесі прийняття рішень та

підтримують застосування рутинної інвазивної стратегії до пацієнтів із групи високого ризику.

6.1.2 Часові межі інвазивного втручання

6.1.2.1 Стратегія негайного інвазивного втручання (<2 год)

Пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST із дуже високим ризиком (якщо присутній хоча б один критерій дуже високого ризику *Рисунок 9*), як правило, не включалися в РКД. Враховуючи погані коротко- та довгострокові прогнози при відсутності лікування, рекомендується негайне інвазивне втручання (<2 год з моменту госпіталізації, аналогічно ведення STEMI) з метою реваскуляризації, незалежно від результатів ЕКГ або тесту на біомаркери. Необхідно негайно переводити пацієнтів із центрів, де ПКВ не є доступним 24/7, до інших закладів.

6.1.2.2 Стратегія раннього інвазивного втручання (<24 год)

Стратегія раннього інвазивного втручання означає проведення коронарографії протягом 24 годин з моменту госпіталізації. Вона рекомендується пацієнтам із високим ризиком *Рисунок 9*. У багатьох РКД визначався оптимальний час проведення коронарної ангіографії та реваскуляризації при ГКС без елевації сегмента ST (*Рисунок 10, Додаткова таблиця 3*). Основним обмеженням при інтерпретації даних цих РКД є розрахунок часу до коронарної ангіографії, який ґрунтувався скоріше на моменті рандомізації, ніж на моменті початку болю або госпіталізації. Хоча в групах застосування ранньої інвазивної стратегії коронарної ангіографії практично завжди проводили протягом 24 годин після рандомізації, у групах відтермінованого інвазивного втручання час від рандомізації до коронарної ангіографії відрізнявся (*Рисунок 10*). Двома найбільшими РКД за участю понад 1000 пацієнтів у кожній групі лікування є дослідження *Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes (TIMACS)* та більш сучасне дослідження *VERDICT*^{271,272}. З цих РКД можна вивести кілька важливих тез:

(1) У неселективній вибірці пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST стратегія раннього інвазивного втручання не має переваги перед стратегією відтермінованого інвазивного втручання з точки зору комбінованих клінічних кінцевих точок (*Додаткова таблиця 3*)^{271,272}.

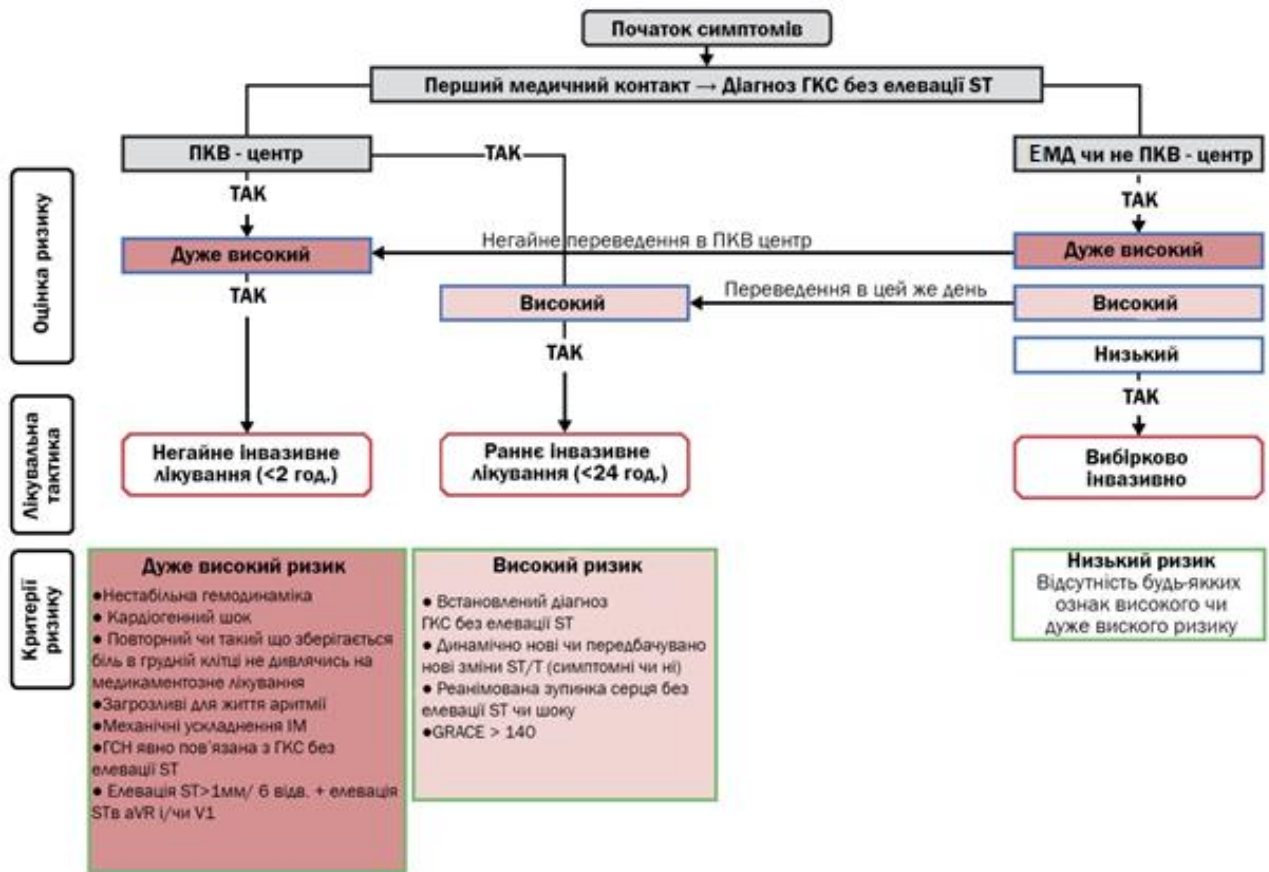


Рисунок 9. Вибір стратегії лікування гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST та визначення часових меж залежно від початкової стратифікації ризиків. ГСН – гостра серцева недостатність; ЕМД - Служба невідкладної медичної допомоги; ІМ - інфаркт міокарда; ПКВ - перкутанне коронарне втручання; GRACE - Глобальний реєстр гострих коронарних подій; NSTEMI - інфаркт міокарда без елевації сегмента ST. *Прослухайте аудіороз'яснення до цього рисунка онлайн.*

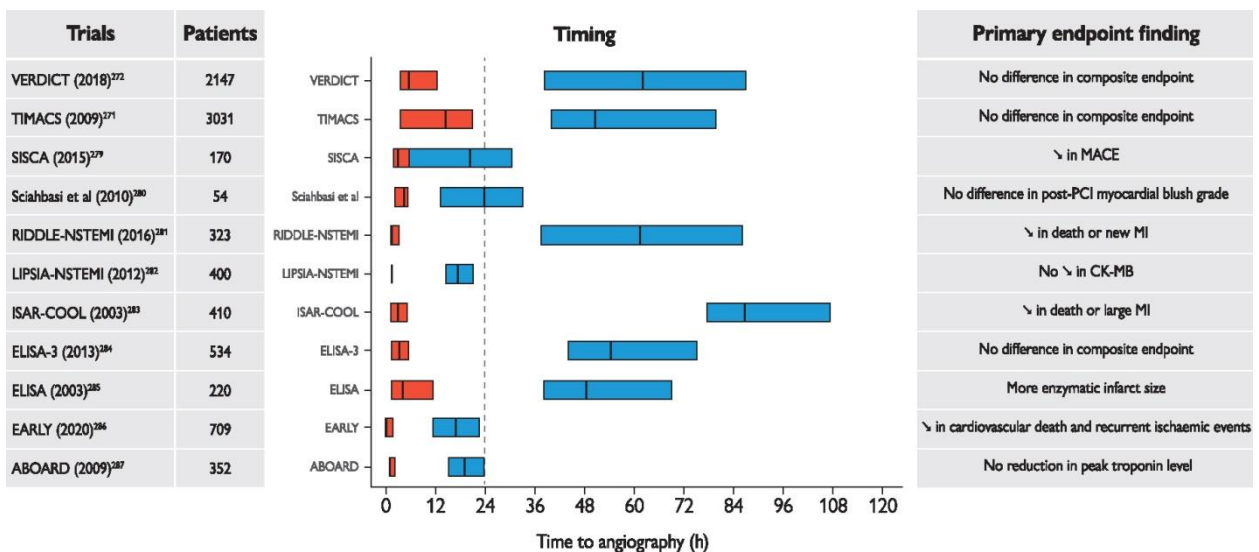


Рисунок 10. Час до коронарографії в групах раннього/негайного інвазивного втручання під час проаналізованих досліджень^{271,272,279-287}. Стовпчики на діаграмі означають міжквартильний розмах та середній час від рандомізації до коронарографії в групах раннього інвазивного втручання (червоний колір) та відтермінованого інвазивного втручання (синій колір). Також зазначено основні показники первинної кінцевої точки при ранньому інвазивному втручанні порівняно з відтермінованим. Адаптовано та оновлено на основі статті Jobs et al.²⁷⁷. За даними мета-аналізу індивідуальних даних, серед пацієнтів із підвищеним рівнем біомаркерів, показником шкали GRACE >140, віком >75 років та наявністю діабету показники смертності знижувалися при застосуванні раннього інвазивного втручання²⁷⁷.

ІМ = інфаркт міокарда; КФК-МФ - міокардіальний ізофермент креатинкінази; ТНКП – тяжкі небажані кардіальні події; ПКВ = перкутанне коронарне втручання; ABOARD - Ангіопластика з метою пригнічення росту тропоніну при гострих коронарних

синдромах, рандомізованих для негайного або відстроченого втручання; EARLY - Рання або відстрочена реваскуляризація гострих коронарних синдромів середнього та високого ризику без елевації сегмента ST?; ELISA - Раннє або пізнє втручання при нестабільній стенокардії; GRACE - Глобальний реєстр гострих коронарних подій; ISAR-COOL - Внутрішньокоронарне стентування та антитромботичний режим - стратегія охолодження; LIPSIA-NSTEMI - Лейпцігське дослідження негайного і пізнього черезшкірного коронарного втручання при NSTEMI; RIDDLE-NSTEMI - Рандомізоване дослідження негайного та відстроченого інвазивного втручання у пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST; SISCA - Порівняння двох стратегій лікування у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST; TIMACS - Строки втручання у пацієнтів з гострими коронарними синдромами; VERDICT - Дуже рання або відкладена інвазивна оцінка з використанням комп'ютерної томографії.

(2) Користь раннього інвазивного втручання значною мірою асоційована з профілем ризику пацієнта. При проведенні запланованого аналізу в підгрупах було встановлено, що пацієнти з показником ризику за шкалою GRACE >140 отримували користь від раннього інвазивного втручання, тоді як пацієнти з показником ризику GRACE <140 такої користі не отримували (дослідження TIMACS: ВР 0,65, 95% ДІ 0,48–0,89 порівняно з ВР 1,12, 95% ДІ 0,81–1,56, $P_{interaction} = 0,01$ ²⁷¹; дослідження VERDICT: ВР 0,81, 95% ДІ 0,67–1,0 порівняно з ВР 1,21, 95% ДІ 0,92–1,60; $P_{interaction} = 0,02$)²⁷². Що стосується показника ризику за шкалою GRACE, необхідно підкреслити, що в обох РКД було розраховано основний показник ризику за шкалою GRACE для випадків лікарняної смерті (див. *Додатковий рисунок 3*)¹³⁹. Враховуючи різні методи аналізу, показники ризику за іншими шкалами GRACE (більш докладні дані наведено в *Додатковій таблиці 1*) могли суттєво відрізнитися в одного й того самого пацієнта, в результаті чого могли прийматися інші терапевтичні рішення. Крім того, в обох дослідженнях розрахунок показника ризику за шкалою GRACE ґрунтувався на підвищенні рівня КФК-МФ або звичайного тропоніну. Цінність показника ризику >140 за шкалою GRACE для визначення часу проведення інвазивної коронарної ангіографії та реваскуляризації у вік тестів на hs-сТп не встановлена.

(3) На користь ранньої інвазивної стратегії не впливають зміни сегмента ST або Т-хвилі, незважаючи на той факт, що депресія сегмента ST стабільно вважається прогностичним фактором несприятливого кінцевого результату (*Додатковий рисунок 2*).

У пацієнтів із транзиторною елевацією сегмента ST та послабленням симптомів негайне інвазивне втручання не зменшувало об'єм інфаркту, визначений за допомогою СМР, порівняно з раннім інвазивним втручанням²⁷³.

Об'єднанні дані багатьох РКД з оцінки різних часових меж проведення інвазивної коронарної ангіографії розглядалися в кількох мета-аналізах (*Додаткова таблиця 4*). В жодному з них не було виявлено переваги ранньої інвазивної стратегії з точки зору кінцевих точок смерті, нелетального ІМ або інсульту у неселективній вибірці пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST²⁷⁴⁻²⁷⁸. Однак в об'єднаному мета-аналізі, де порівнювали стратегію раннього/негайного та відтермінованого інвазивного втручання з застосуванням модифікованого методу оцінки індивідуальних даних пацієнтів, відзначалася користь з точки зору виживаності у пацієнтів із високим ризиком, хоча перевірка взаємозв'язку не дала змоги зробити остаточний висновок²⁷⁷. Лише у дослідженні VERDICT вивчався вплив часових меж на кінцеву точку у вигляді випадків госпіталізації з приводу серцевої недостатності та спостерігалася тенденція до зменшення частоти таких випадків на користь ранньої інвазивної стратегії (ВР 0,78, 95% ДІ

0,60–1,01)²⁷². У мета-аналізах стабільно відзначалося, що рання інвазивна стратегія асоційована з нижчим ризиком рефрактерної ішемії та коротшим періодом перебування в лікарні^{274–276,278}. Враховуючи усе вищезазначене, рання інвазивна стратегія рекомендується для пацієнтів, у яких задовольняється хоча б один критерій високого ризику (Рисунок 9).

6.1.2.3 Стратегія селективного інвазивного втручання

Пацієнтів, у яких немає рецидиву симптомів та не задовольняється жоден із критеріїв дуже високого або високого ризику, перелічених у таблиці рекомендацій щодо часу інвазивного втручання, слід вважати пацієнтами з низьким ризиком гострих ішемічних явищ у короткостроковій перспективі (Рисунок 9). Ведення таких пацієнтів слід здійснювати згідно з Рекомендаціями ESC 2019 р. щодо діагностики та лікування ССЗ²³¹. У таких випадках стрес-ехокардіографія або стрес-СМР може мати перевагу перед неінвазивним анатомічним тестуванням¹⁰⁹.

За умови рутинного застосування тестів на hs-cTn та встановлених діагностичних алгоритмів обстеження на ГКС без елевації сегмента ST можна виявити ураження міокарда, що триває (навіть низького рівня). Отже, пацієнтів, у яких раніше було встановлено проміжний ризик (наприклад, перенесли реваскуляризацію або мають цукровий діабет), але у яких захворювання було виключено на підставі діагностичних алгоритмів із застосуванням тестів на hs-cTn, слід вважати пацієнтами з низьким ризиком та застосовувати до них стратегію селективного інвазивного втручання¹.

6.1.3 Особливості хвороби коронарних артерій при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента ST (Додаткові дані)

6.1.4 Як ідентифікувати судину, що спричинила гострий стан? (Додаткові дані)

6.1.5 Спонтанне розшарування коронарної артерії

Спонтанна дисекція коронарної артерії (СДКА) визначається як неатеросклеротичне, нетравматичне або ятрогенне розділення оболонок коронарних артерій внаслідок крововиливу у ваза-вазорум або розриву інтими, що призводить до утворення хибного просвіту, компресії коронарних судин та подальшої ішемії міокарда^{288, 289}.

На частку СДКА випадає до 4% усіх випадків ГКС, але повідомляється, що частота є набагато вищою (22–35% випадків ГКС) у жінок віком <60 років, у разі ІМ, пов'язаного з вагітністю, а також у пацієнтів, які мають в анамнезі фіброзно-м'язову дисплазію, тривожний розлад, депресію або психоневрологічні порушення^{290,291}. Клінічна картина може суттєво варіюватися, але найбільш поширеною ознакою є підвищення рівня серцевих біомаркерів, що супроводжується відчуттям дискомфорту в грудях²⁹². Розрізняють три ангіографічні типи СДКА, кожен з яких охоплює діапазон від відсутності обструкції до повної оклюзії уражених коронарних судин. СДКА типу 1 (множинні просвіти у стінках артерій, помітні при фарбуванні контрастною речовиною) та СДКА типу 2 (дифузія на довгій ділянці та плавне звуження) без обструкції коронарних артерій (стеноз <50%) вважаються можливими

причинами ІМ без обструкції коронарних артерій (MINOCA) (див. розділ 7), тоді як СДКА типу 2 з обструкцією коронарних судин тяжкого ступеня (>50%) та СДКА типу 3 (фокальний або тубулярний стеноз, що імітує атеросклероз) слід розглядати окремо. СДКА можна не помітити або не виявити методом КТ, тому при негативному результаті КТКА не можна виключати діагноз СДКА²⁹³. У непевних ситуаціях найточнішими методами можуть бути внутрішньокоронарна візуалізація [оптична когерентна томографія (ОКТ) та внутрішньосудинне ультразвукове дослідження (ВСУЗД)], які дозволяють довести наявність інтрамуральної гематоми або подвійного просвіту²⁹⁴. Це може мати надзвичайно велике значення для постановки відповідного діагнозу²⁹⁴.

Оптимальне ведення СДКА все ще не встановлений, оскільки в жодному РКД не порівнювали консервативну терапію зі стратегіями реваскуляризації. Згідно з наявними даними, перевагу слід віддавати консервативному лікуванню, за винятком пацієнтів із дуже високим профілем ризику²⁹⁵⁻²⁹⁷. Рішення щодо застосування консервативної терапії або проведення ПКВ чи АКШ необхідно приймати в кожному окремому випадку на підставі як клінічних, так і ангіографічних даних. Можливий алгоритм лікування наведено на *Рисунку 11*. Оптимальна консервативна терапія для пацієнтів зі СДКА досі не визначена, але, оскільки незалежним прогностичним чинником рецидивуючого СДКА є гіпертензія^{292,295,298}, слід розглянути можливість агресивної антигіпертензивної терапії, щоб забезпечити оптимальний контроль артеріального тиску. У цій підгрупі пацієнтів перевагу слід віддавати антигіпертензивним препаратам класу бета-блокаторів, які значною мірою асоційовані з нижчим ризиком рецидивуючих явищ²⁹⁸.



Рисунок 11. Діагностика та лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевачії сегмента ST, пов'язаним зі спонтанним розширенням коронарної артерії. АКШ - аортокоронарне шунтування; ІКА – інвазивна коронарна ангіографія; ІХС - ішемічна хвороба серця; ОКТ - оптична когерентна томографія; ОМТ - оптимальна консервативна терапія; ПКВ - перкутанне коронарне втручання; DAPT - подвійна антитромбоцитарна терапія; ВСУЗД - внутрішньосудинне ультразвукове дослідження.

^aСтратегію реваскуляризації при високому ризику, пов'язаному з анатомією коронарних судин, обирають згідно з місцевою практикою.

^bБета-блокатор рекомендується у випадках, коли користь DAPT є сумнівною.

^cГоловний стовбур лівої коронарної артерії, або проксимальний відділ лівої передньої низхідної артерії, або огинаюча артерія, або права коронарна артерія, СДКА із багатосудинним ураженням.

Прослухайте аудіороз'яснення до цього рисунка онлайн.

Ведуться дискусії щодо користі антитромботичної терапії у таких пацієнтів^{292,298}. Однак до пацієнтів, яким проводилося ПКВ, слід застосовувати алгоритми DAPT, зазначені в розділі 5. У пацієнтів зі СДКА, які отримували консервативну терапію та мають персистентні або рецидивуючі симптоми, навіть за відсутності рецидивуючого ІМ або ішемії можна розглянути доцільність проведення КТКА при подальшому спостереженні.

6.1.6 Фракційний резерв кровотоку, діастолічний резерв кровотоку та інші показники у стані спокою (додаткові дані)

6.1.6.1 Фракційний резерв кровотоку

На цей час фракційний резерв кровотоку (FFR) є стандартним показником для функціональної оцінки тяжкості ураження у пацієнтів зі стенозом середнього ступеня (40–90%) без ознак ішемії при неінвазивному обстеженні або у пацієнтів із багатосудинним ураженням. Через обструкцію мікросудин²⁹⁹ гемодинамічна значущість інфаркт-залежної судини при ГКС без елевації сегмента ST, можливо, недостатньо оцінена³⁰⁰. Однак вона вважається надійною для оцінки інфаркт-незалежної судини порівняно з відтермінованим повторним визначенням FFR, СМР-перфузії або ОФЕКТ^{301–304}. У пацієнтів із ГКС відтермінування реваскуляризації на підставі FFR або діастолічного резерву кровотоку (iFR) асоційоване з гіршими клінічними результатами, ніж у пацієнтів зі стабільною ІХС^{305–308}. Причиною підвищення ризику можуть бути персистентна нестабільність стенозів, які не є гемодинамічно значущими, або наявність більше ніж одного нестабільного ураження.

Більшість даних, що стосуються значення FFR при ГКС без елевації сегмента ST, отримані у невеликих підгрупах реєстрових і рандомізованих досліджень (*Додаткова таблиця 5*). У невеликому рандомізованому дослідженні *Fractional flow reserve versus angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-elevation myocardial infarction (FAMOUS-NSTEMI)*³⁰⁹ значно більшій кількості пацієнтів із NSTEMI призначали консервативне лікування на підставі FFR, ніж ПКВ під ангіографічним контролем (22,7% проти 13,2%, $P = 0,022$). Така стратегія функціональної реваскуляризації вважається безпечною та не впливає на клінічні результати при ГКС без елевації сегмента ST. Проте спеціалізовані рандомізовані дослідження з достатньою статистичною потужністю все ще відсутні.

6.1.6.2 Діастолічний резерв кровотоку та інші показники у стані спокою

Останнім часом відновлюється інтерес до показників у стані спокою, визначених на підставі відхилень окремих значень у стані спокою [співвідношення тиску в дистальному відділі коронарної артерії та в аорті (Pd/Pa), iFR, резерв коронарного кровотоку (CFR), співвідношення повного циклу в стані спокою (RFR) або індекс мікроциркуляторної резистентності (IMR)]. Два

масштабні рандомізовані дослідження дали цілком порівнювальні результати стратегій реваскуляризації з урахуванням FFR або iFR у пацієнтів зі стенозом середнього ступеня^{310,311}. У цих дослідженнях частка пацієнтів із ГКС становила 15–17%, досліджувалися інфаркт-незалежні судини, а тривалість подальшого спостереження обмежувалася 1-річним періодом. Що стосується інших ніж iFR показників у стані спокою, рандомізовані дані щодо клінічних результатів відсутні.

6.1.7 Внутрішньокоронарна візуалізація

Обидва методи внутрішньокоронарної візуалізації, ВСЗУД та ОКТ, дають можливість у реальному часі здійснити томографічну оцінку розміру судини, площі просвіту, складу та об'єму бляшки, а також ділянку стентування та ступінь розширення просвіту³¹².

У рандомізованому дослідженні *Intravascular Ultrasound Guided Drug Eluting Stents Implantation in "All-Comers" Coronary Lesions (ULTIMATE)* було встановлено, що ПКВ під контролем ВСУЗД зменшує частоту випадків неефективної реваскуляризації цільової судини через 12 місяців після ПКВ порівняно з ПКВ під контролем ангіографії: 2,9% та 5,4% відповідно (ВР 0,53, 95% ДІ 0,31–0,90, $P = 0,019$)³¹³. Частота випадків клінічно обумовленої реваскуляризації цільової судини або підтвердженого тромбозу стенту була нижчою при застосуванні стратегії ВСУЗД-контролю [1,2% та 2,6%, відносний ризик (RR) 0,46, 95% ДІ 0,21–1,03, $P = 0,05$]. Однак лише у 12% включених у дослідження пацієнтів при першому обстеженні було виявлено STEMI або ГКС без елевації сегмента ST, що обмежує дієвість такої стратегії в умовах ГКС без елевації сегмента ST³¹³.

Проведення ПКВ під контролем ОКТ є безпечним, а мінімальна площа стентування аналогічна тій, яку забезпечує ПКВ під контролем ВСУЗД³¹⁴. Крім того, було встановлено, що у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST ПКВ під контролем ОКТ забезпечує більш високі показники FFR після ПКВ, ніж ПКВ під ангіографічним контролем³¹⁵. Однак дослідження з достатньою статистичною потужністю для визначення клінічних кінцевих точок відсутні. Крім того, у пацієнтів із MINOCA (див. розділ 7) ОКТ є діагностичним інструментом для оцінки СДКА, ерозій та розривів бляшки³¹².

6.2 Консервативне лікування

Встановлена користь, асоційована з реваскуляризацією коронарних судин у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, призвела до суттєвого зменшення частоти випадків, коли призначається лише консервативне лікування: з 60% два десятиліття тому до 10–30% у сучасний вік застосування ПКВ^{170,225,316–319}. Консервативне ведення застосовується до пацієнтів, які не підлягають коронарографії, але також до пацієнтів із екстенсивною ІХС, що не піддається реваскуляризації, або до пацієнтів без обструктивної ІХС (див. MINOCA, розділ 7).

6.2.1 Пацієнти, які не є кандидатами для інвазивної коронарографії

Такі пацієнти являють собою невелику підгрупу, де недостатньо даних, які свідчать про гіпотетичну перевагу інвазивної стратегії. Залежно від країни та специфічних відмінностей у регіонах світу, основними причинами відмови від

діагностичної інвазивної коронарної ангіографії є похилий вік, жіноча стать, хронічна хвороба нирок (ХХН), цукровий діабет, серцева недостатність/перенесена реваскуляризація, злякисне захворювання в анамнезі та астенія^{170,225,316,318,319}. Ці характеристики значною мірою збігаються з прогностичними чинниками геморагічних та ішемічних небажаних явищ³²⁰ та пояснюють погані прогнози в цій популяції, де лікарняна смертність становить 6–9% і підвищується до 20% та 50% через 6 місяців і 3 роки, відповідно³²¹. Консервативне ведення пацієнтів слід обирати після ретельної оцінки ризиків, пам'ятаючи, що інвазивна коронарна ангіографія з радіальним доступом є процедурою з низьким ризиком, що порушення функції ЛШ підвищує ризик смертності та що анатомія коронарних судин і наявність діабету можуть допомогти у стратифікації ризиків та виборі фармакологічної терапії (див. *Рисунки 5–7*). Лише тільки похилий вік або жіноча стать, за відсутності тяжких супутніх захворювань або астенії, не є достатньою причиною для відмови від проведення інвазивної коронарної ангіографії. Також не слід відмовлятися від інвазивної коронарної ангіографії з логістичних причин^{322,323}.

6.2.2 Пацієнти з хворобою коронарних артерій, що не підлягають реваскуляризації

Пацієнти, у яких діагностовано тяжку ІХС, що не піддається жодному типу реваскуляризації, мають дуже високий ризик рецидивуючих ішемічних явищ³²⁴. Часто такими пацієнтами є жінки, літні люди та/або особи з тяжкою ХХН, багатосудинною ІХС, перенесеним ІМ або реваскуляризацією. Рішення не проводити ПКВ є незалежним прогностичним фактором підвищеної серцево-судинної смертності, як у період госпіталізації, так і в довгостроковій перспективі^{188,318}. Відповідно, рішення не здійснювати реваскуляризацію слід приймати лише щодо деяких пацієнтів у випадках, коли, за узгодженою думкою фахівців, з клінічних або анатомічних причин ризик перевищує користь.

Такі пацієнти мають отримувати агресивну вторинну профілактичну терапію потужними антитромбоцитарними препаратами (див. *Рисунки 5–8*) та антиангінальними препаратами, з урахуванням супутніх захворювань^{325,326}.

6.3 Технічні аспекти

6.3.1 Технічні аспекти та проблеми

Основні технічні аспекти проведення ПКВ пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST не відрізняються від стратегій інвазивного обстеження та реваскуляризації при інших проявах ІХС. У пацієнтів, у яких під час першого обстеження виявляється ГКС без елевації сегмента ST та які відповідають критеріям відбору для проведення ПКВ на одній або кількох судинах, стандартом лікування є імплантація DES нового покоління^{159,327,328}, тоді як користь рутинної тромбектомії в таких випадках не доведена^{329,330}. Комбінація препаратів та тривалість антитромботичної терапії роз'яснюються в *розділі 5*.

6.3.2 Судинний доступ

Своєчасне проведення ПКВ та застосування потужних антитромботичних препаратів знижують ішемічний ризик у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST. Однак ця стратегія також неминуче асоційована з підвищенням ризику кровотечі, що впливає на прогноз принаймні такою самою мірою, як ішемічні

ускладнення, та супроводжується гіршою виживаністю^{331–333}. Серед пацієнтів, яким виконується ПКВ, кровотечі, пов'язані із судинним доступом, становлять 30–70% від загальної кількості геморагічних явищ³³⁴. Сукупні дані свідчать, що зменшення частоти геморагічних явищ у місці судинного доступу шляхом застосування радіального доступу дозволяє отримати суттєву клінічну користь. Два масштабні рандомізовані дослідження, *Radial Vs femoral access for coronary intervention (RIVAL)* ($n=7021$ пацієнтів із ГКС) та *MATRIX* ($n=8404$ пацієнтів із ГКС)^{335,336} продемонстрували, що при радіальному доступі відзначається значно нижча частота випадків кровотечі, пов'язаної із судинним доступом, необхідності хірургічного відновлення місця доступу та переливання крові, ніж при феморальному доступі. Попарний мета-аналіз досліджень, де порівнювали радіальний та феморальний доступ у широкому спектрі пацієнтів із ІХС, у тому числі дослідження *MATRIX* із 30-денним періодом подальшого спостереження, показав суттєве зниження частоти випадків великих кровотеч, смерті, ІМ або інсульту; показники смертності з будь-якої причини свідчили на користь радіального доступу порівняно з феморальним³³⁷. Хоча цей ефект був слабшим після 1 року подальшого спостереження, сумарна частота клінічних небажаних явищ залишалася нижчою при застосуванні радіального доступу порівняно з феморальним³³⁶. Отже, рекомендується віддавати перевагу радіальному доступу у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, яким виконується інвазивне обстеження з ПКВ або без нього. Проте, залежно від гемодинамічного стану пацієнта під час індексного ПКВ та від технічних аспектів процедури, в деяких випадках може бути обрано феморальний доступ замість радіального.

6.3.3 Стратегії реваскуляризації

Враховуючи результати обсерваційних досліджень за участю пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, для забезпечення користі раннього втручання – якщо порівнювати з консервативним лікуванням – може бути необхідна повна реваскуляризація, незалежно від можливості виявити та/або лікувати інфаркт-залежне ураження^{268,277,338–340}. Отримана нещодавно інформація з бази даних Британського товариства інтервенційної кардіології показала, що серед 21 857 пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST з багатосудинною ІХС, яким було проведено ПКВ, в період подальшого спостереження тривалістю в середньому 4,1 року (міжквартильний розмах 2,2–5,8) сумарні показники смертності були значно нижчими після одноетапної повної реваскуляризації, ніж після ПКВ лише на інфаркт-залежній судині (22,5% проти 25,9%, $P=0,0005$). Така довгострокова користь спостерігалася незважаючи на те, що спочатку відзначалося підвищення лікарняної смертності при проведенні одноетапної повної реваскуляризації (2,3% проти 1,5%, $P=0,002$)³⁴¹. Необхідні подальші дослідження, щоб встановити, чи можна зменшити початкове підвищення ризику при одноетапній повній реваскуляризації за рахунок поетапної повної реваскуляризації.

На відміну від досліджень STEMI^{342–344}, є лише одне профільне рандомізоване дослідження, де оцінювали роль одноетапного багатосудинного ПКВ порівняно з поетапним у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST [дослідження *Impact of Different Treatment in Multivessel Non ST Elevation*

*Myocardial Infarction Patients: One Stage Versus Multistaged Percutaneous Coronary Intervention (SMILE)]*³⁴⁵. При проведенні повної одноетапної коронарної реваскуляризації зменшувалася частота серйозних небажаних серцево-судинних та цереброваскулярних явищ (серцева смерть, смерть, повторний інфаркт, повторна госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії, повторна коронарна реваскуляризація та інсульт протягом 1 року) порівняно з повною коронарною реваскуляризацією при багатоетапному ПКВ протягом індексної госпіталізації (BR 0,55, 95% ДІ 0,36–0,83, $P=0,004$)³⁴⁵. Ця перевага значною мірою була обумовлена суттєвим зменшенням частоти випадків повторної реваскуляризації при одноетапному багатосудинному ПКВ (BR 0,52, 95% ДІ 0,31–0,88, $P=0,01$)³⁴⁵. Проте, оскільки спроби досягти повної реваскуляризації у деяких пацієнтів зі складною анатомією коронарних судин можуть підвищити ризик ПКВ або потребувати виконання АКШ, за відсутності достовірних клінічних даних доцільно визначати необхідність і час проведення повної реваскуляризації на підставі функціональної значущості всіх стенозів, віку, загального стану пацієнта, супутніх захворювань та функції ЛШ. Крім того, вибір стратегії реваскуляризації може залежати від бажання пацієнта. Дані рандомізованих досліджень не підтверджують, що для пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, у яких при першому обстеженні виявляється КШ, є доцільним рутинне негайне багатосудинне ПКВ (докладну інформацію див. у розділі 8.1)³⁴⁶.

6.4 Аортокоронарне шунтування

Приблизно 5–10% пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST потребують АКШ³⁴⁷, і це досить проблемна підгрупа, враховуючи, що ризик у них вищий, ніж у пацієнтів, яким проводиться планове АКШ. За відсутності рандомізованих даних оптимальний час проведення неекстреного АКШ у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST слід визначати індивідуально³⁴⁸. Ризик ішемічних явищ, можливо, пов'язаних із субоптимальною антитромбоцитарною терапією в період очікування операції, становить менше 0,1%, тоді як частота періопераційних геморагічних ускладнень, асоційованих з інгібіторами тромбоцитів, перевищує 10%³⁴⁹. У пацієнтів із ішемією, що триває, або гемодинамічною нестабільністю та з показаннями до АКШ, після антитромбоцитарної терапії слід здійснювати екстрене, а не відтерміноване хірургічне втручання.

Якщо АКШ є необхідним, слід зробити все можливе, щоб мінімізувати маніпуляції на аорті та шунтування на працюючому серці у разі кальцифікації аорти або високого ризику в пацієнта, досягти повної реваскуляризації та визначити кровотік через шунт.

6.5 Перкутанне коронарне втручання порівняно з аортокоронарним шунтуванням

Рандомізовані дослідження з порівняння ПКВ та АКШ саме з приводу ГКС без елевації сегмента ST відсутні. При аналізі індивідуальних даних пацієнтів, які брали участь у дослідженнях *Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery (BEST)*, *Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease (PRECOMBAT)* та *Synergy between ПКВ with Taxus and*

cardiac surgery (SYNTAX), де порівнювали ПКВ та АКШ, серед 3280 пацієнтів із ІХС з багатосудинним ураженням або ураженням лівої головної коронарної артерії лише у 77 пацієнтів (2,2%) при першому обстеженні було виявлено NSTEMI, а 1169 пацієнтів (35,7%) мали нестабільну стенокардію³⁵⁰.

Серед пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST протягом 5-річного подальшого спостереження ризик смерті, ІМ або інсульту був суттєво нижчим після АКШ, ніж після ПКВ (BR 0,74, 95% ДІ 0,56–0,98, $P=0,036$). Різниця була обумовлена зниженням частоти випадків ІМ після проведення АКШ (3,8% проти 7,5%, HR 0,50, 95% ДІ 0,31–0,82, $P=0,006$)³⁵⁰. У популяційному аналізі перевага АКШ перед ПКВ була підтверджена в пацієнтів із діабетом, у яких при першому обстеженні було виявлено ГКС. Протягом 3 років подальшого спостереження комбінована частота випадків смерті з будь-якої причини, нелетального ІМ або нелетального інсульту була нижчою після проведення АКШ порівняно з ПКВ (20,8% проти 33,4%, $P<0,01$)³⁵¹. Сукупних даних, отриманих у зазначених вище РКД, недостатньо, щоб підтвердити перевагу однієї стратегії реваскуляризації перед іншою, особливо у пацієнтів із NSTEMI.

Таким чином, наявні на цей час дані опосередковано свідчать, що критерії вибору стратегії реваскуляризації, які застосовуються до пацієнтів зі стабільною ІХС (Рекомендації ESC/EACTS 2018 р. щодо реваскуляризації міокарда)²⁰⁵, слід застосовувати також до стабілізованих пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, зокрема, до пацієнтів із діабетом^{350–354}.

У складних випадках рекомендується консиліум кардіологів та застосування шкали оцінки SYNTAX, особливо з огляду на її здатність прогнозувати випадки смерті, ІМ та реваскуляризації у пацієнтів із багатосудинною ІХС та з ГКС без елевації сегмента ST, яким виконується ПКВ³⁵⁵. Крім того, рекомендується розрахувати показник за шкалою Товариства торакальних хірургів (STS), щоб оцінити лікарняну або 30-денну смертність, а також лікарняну захворюваність після АКШ у пацієнтів із групи високого ризику³⁵⁶. Клінічними та анатомічними характеристиками на користь проведення АКШ вважаються діабет, знижена фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) (<40%), протипоказання до DAPT, рецидивуючий дифузний внутрішньостеновий рестеноз, анатомічні та технічні аспекти, які можуть призвести до неповної реваскуляризації під час ПКВ, а також необхідність хірургічного втручання з приводу супутнього серцево-судинного захворювання. Чинниками на користь ПКВ є клінічні та анатомічні характеристики, такі як тяжке супутнє захворювання (яке не відображається в оцінюваних показниках), похилий вік/астенія або низька прогнозована тривалість життя, обмежена рухливість, медичні стани, які впливають на процес реабілітації, анатомічні та технічні аспекти, які можуть призвести до неповної реваскуляризації при проведенні АКШ внаслідок низької якості або відсутності судинних протезів, значна деформація грудної клітки або сколіоз, наслідки опромінювання грудної клітки та порцелянова аорта.

6.6 Особливі ситуації

6.6.1 Ведення пацієнтів з ішемією міокарда, що триває

У таких пацієнтів надзвичайно високий ризик розвитку STEMI, проявів

небезпечних для життя аритмій, гострої серцевої недостатності та КШ. Їм необхідно провести коронарографію протягом 2 годин з моменту госпіталізації з метою здійснення реваскуляризації. Згідно з опублікованими даними, такий підхід зменшує внутрішньолікарняну смертність, смертність на ранньому та середньостроковому етапі подальшого спостереження^{281,357}, а також знижує ризик повторного ІМ у період перед катетеризацією та тривалість перебування в стаціонарі²⁷⁸.

6.6.2 Ведення пацієнтів із зупинкою серця

Ведення пацієнтів після реанімаційних дій під час зупинки серця та супутнім ГКС без елевації сегмента ST необхідно визначати в кожному окремому випадку з урахуванням гемодинамічного та неврологічного статусу пацієнта.

У разі зупинки серця поза межами лікарні та відсутності елевації сегмента ST і КШ, неселективна стратегія негайного інвазивного втручання не має переваги перед відтермінованим інвазивним втручанням, як нещодавно було продемонстровано в рандомізованому дослідженні *Coronary Angiography After Cardiac Arrest (COACT)*²⁷⁸. У цьому дослідженні брали участь 552 пацієнти, які були успішно реанімовані після зупинки серця в позалікарняних умовах і не мали ознак STEMI. Між цими двома стратегіями не спостерігалось різниці в показниках 90-денної виживаності, які становили 64,5% при проведенні негайної ангіографії та 67,2% при відтермінованій ангіографії (ВШ 0,89, 95% ДІ 0,62–1,27, P=0,51)³⁵⁸. Отже, доцільним буде відтермінувати проведення інвазивної коронарної ангіографії у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST³⁵⁸. Проте, у кількох дослідженнях, які наразі тривають, буде визначено можливу перевагу раннього інвазивного втручання³⁵⁹.

Пацієнтам, які вижили та перебувають у комі, слід негайно виконати ехокардіографію для подальшого визначення диференційних діагнозів. У разі підозри на розшарування аорти або легеневу емболію рекомендується провести КТ^{360,361}.

6.7 Рекомендації щодо коронарної реваскуляризації

Рекомендації щодо коронарної реваскуляризації

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Часові межі інвазивного втручання		
Стратегія негайного інвазивного втручання (<2 год) рекомендується для пацієнтів, у яких задовольняється хоча б один із перелічених критеріїв дуже високого ризику: <ul style="list-style-type: none"> • Гемодинамічна нестабільність або КШ. • Рецидивуючий або рефрактерний біль у грудях незважаючи на консервативне лікування. • Небезпечні для життя аритмії. • Механічні ускладнення ІМ. • Серцева недостатність, чітко пов'язана з ГКС без елевації сегмента ST. • Наявність депресії сегмента ST >1 мм у ≥6 відведеннях додатково до елевації сегмента ST у відведеннях aVR та/або V1. 	I	C

<p>Стратегія раннього інвазивного втручання протягом 24 годин рекомендується для пацієнтів, у яких задовольняється будь-який із перелічених критеріїв високого ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Діагноз NSTEMI на підставі діагностичного алгоритму, рекомендованого в розділі 3. • Динамічні або ймовірно нові зміни в суміжному сегменті ST/T, що може свідчити про ішемію, що триває. • Транзиторна елевація сегмента ST^{273,362}. • Показник ризику за шкалою GRACE >140^{271,272,277}. 	I	A
<p>Для пацієнтів із низьким ризиком рекомендується селективна інвазивна стратегія після належного обстеження на ішемію або виявлення обструктивної ІХС методом КТ-коронарографія^{267,268,363}.</p>	I	A
<p>Можливість відтермінованої ангіографії, на відміну від негайної, слід розглянути у гемодинамічно стабільних пацієнтів без елевації сегмента ST, які були успішно реанімовані після зупинки серця поза межами лікарні^{358,364}.</p>	IIa	B
Технічні аспекти		
<p>Радіальний доступ рекомендується як стандартний підхід, якщо немає вирішальних процедурних міркувань^{336,337}.</p>	I	A
<p>При будь-якому ПКВ рекомендується віддавати перевагу DES, а не металічним стентам без покриття, незалежно від перелічених чинників:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Клінічна картина. • Тип ураження. • Заплановане некардіальне хірургічне втручання. • Очікувана тривалість DAPT. • Супутня антикоагулянтна терапія^{354,365,366}. 	I	A
<p>Рекомендується обирати стратегію реваскуляризації (ситуативне ПКВ на інфаркт-залежній судині / багатосудинне ПКВ / АКШ) з урахуванням клінічного статусу пацієнта, супутніх захворювань та тяжкості медичного стану [тобто поширеність та ангіографічні характеристики ураження (наприклад, показник шкали оцінки SYNTAX)], згідно з принципами, застосовними при стабільній ІХС³⁵⁰. Однак рішення щодо негайного ПКВ з приводу стенозу, що спричинив гострий стан, не вимагає консиліуму кардіологів.</p>	I	B
<p>Можливість повної реваскуляризації слід розглянути у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST без КШ, які мають ІХС із багатосудинним ураженням.</p>	IIa	C
<p>У разі підозри на СДКА слід розглянути можливість інтракоронарної візуалізації для постановки діагнозу.</p>	IIa	C
<p>У пацієнтів, які мають ГКС без елевації сегмента ST із багатосудинним ураженням, можна розглянути можливість повної реваскуляризації під час індексного ПКВ³⁴⁵.</p>	IIb	B

У пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST реваскуляризацію інфаркт-неопосередкованої судини під контролем FFR можна провести під час індексного ПКВ³⁰². **ІІb В**

АКШ - аортокоронарне шунтування; ГКС - гострий коронарний синдром; ІМ - інфаркт міокарда; ІХС - хвороба коронарних артерій; КШ - кардіогенний шок; СДКА - спонтанне розшарування коронарної артерії; ПКВ - перкутанне коронарне втручання; DAPT - подвійна антитромбоцитарна терапія; DES - стент із лікарським покриттям; FFR - резерв фракційного кровотоку; GRACE - Глобальний реєстр гострих коронарних подій; NSTEMI - інфаркт міокарда без елевації сегмента ST; SYNTAX - Синергія між ПКВ з тактусом та кардіохірургією.

^aКлас рекомендації.

^bРівень доказовості.

7 Інфаркт міокарда без обструкції коронарних артерій та альтернативні діагнози

Хоча випадки ГІМ без вираженої ІХС вперше було зареєстровано майже 80 років тому³⁶⁷, а кінцеві результати були чітко описані 13 років тому³⁶⁸, термін MINOCA для позначення таких пацієнтів застосовується лише знедавна³⁶⁹. Відповідно, під час проведення ангіографії MINOCA спочатку розглядається як робочий діагноз, доки подальше обстеження не виключить інші можливі причини підвищення рівня тропоніну. Вони являють собою гетерогенну групу глибинних причин, які можуть охоплювати як коронарні, так і некоронарні патологічні стани, причому останні стосуються кардіальних та екстракардіальних порушень³⁷⁰. Порівняно з пацієнтами з обструктивною ІХС, пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST, у яких діагностовано MINOCA, частіше є жінками молодого віку та у них рідше відзначається діабет, гіпертензія або дисліпідемія^{371,372}, що дає підстави говорити про домінуючу роль етіологій, не пов'язаних із атеросклерозом та про нетипові або типові фактори ризику, такі як соціально-психологічні аспекти, інсулінорезистентність і запалення³⁷³. Проте всі дослідження, де оцінювалися прогнози у пацієнтів із MINOCA, є досить неоднорідними з точки зору критеріїв включення, визначення кінцевих результатів та тривалості подальшого спостереження. У деяких дослідженнях повідомляється про високу частоту виникнення серйозних кінцевих точок, такі як смерть або повторні інфаркти^{374,375}, але мало в яких зареєстровано кінцеві результати у популяціях пацієнтів як з MINOCA, так і з ІХС³⁷⁶. Хоча у пацієнтів із MINOCA кращі прогнози порівняно з пацієнтами з ГКС, які мають обструктивну ІХС^{371,372,376-379}, у них нижчі показники виживаності, ніж у здорових людей такого самого віку та статі^{371,372,376-379}. Важливо зазначити, що надмірна частота небажаних явищ реєструвалася як на ранньому, так і на пізньому етапі подальшого спостереження^{371,372,376-379}.

Термін MINOCA раніше широко застосовувався та на сьогодні часто класифікується некоректно, що обмежує всі аспекти опису, ведення та лікування захворювання. Незважаючи на наявність сучасних офіційних заяв ESC та АНА, методи обстеження та лікування пацієнтів із підозрою на MINOCA суттєво варіюються^{380,381}. Застосовувані стратегії діагностики та лікування часто залежать від місцевої нестандартизованої практики та широко варіюються.

Згідно з офіційною позицією ESC щодо MINOCA, пропонуються такі критерії³⁸⁰:

- (1) Критерії ГІМ згідно з «Третім універсальним визначенням ІМ»³⁶⁹.

(2) Відсутність обструкції коронарних артерій згідно з рекомендаціями щодо ангиографії, коли в головній епікардіальній судині немає уражень, що становлять $\geq 50\%$.

(3) Відсутність іншої клінічно явної специфічної причини, яка може бути альтернативною причиною гострих проявів.

Згідно з визначенням ESC, пацієнти з міокардитом і синдромом Такоцубо (серед інших неішемічних станів) класифікувалися як пацієнти з MINOCA³⁸⁰.

Однак основним чинником для визначення MINOCA є діагноз ІМ з підвищенням рівня серцевих біомаркерів, як правило, серцевого тропоніну, >99-го перцентилю верхнього референтного рівня з різким підвищенням або зниженням рівня при періодичному подальшому вимірюванні. Хоча підвищені рівні тропоніну вказують на пошкодження міоцитів із вивільненням цього внутрішньоклітинного білка в системний кровообіг, даний процес не є специфічним для захворювання та може виникати внаслідок ішемічних або неішемічних механізмів.

Отже, остання на цей час наукова заява АНА містить оновлене офіційне визначення широко застосовуваного терміну MINOCA, включене в Четверте універсальне визначення інфаркту міокарда³⁸¹. У *Таблиці 14* наведено сучасні критерії визначення MINOCA, які в даний час консенсусом виключають міокардит і синдром Такоцубо з остаточного діагнозу MINOCA³⁸¹. Цікаво, що у деяких пацієнтів тригером синдрому Такоцубо може бути NSTEMI або STEMI³⁸². Крім того, що стосується синдрому Такоцубо, немає РКД на підтримку певного методу лікування, отже, поки що всі рекомендації ґрунтуються на думках експертів³⁸³.

У визначенні також зазначено клінічно доцільні схеми та алгоритми діагностичної оцінки та ведення таких пацієнтів, зокрема, клінічний алгоритм «світлофора» (*Рисунок 12*).

Таблиця 14. Діагностичні критерії інфаркту міокарда без обструкції коронарних артерій

Діагноз MINOCA ставиться пацієнтам із ГІМ, у яких задовольняються такі критерії:

1. ГІМ (модифіковані критерії згідно з «Четвертим універсальним визначенням інфаркту міокарда»):

- Виявлення різкого підвищення або зниження рівня серцевого тропоніну принаймні на одне значення вище 99-го перцентиля та
- Прямі клінічні докази інфаркту, про що свідчить наявність хоча б одного з перелічених критеріїв:
 - a. Симптоми ішемії міокарда
 - b. Нові ішемічні зміни на ЕКГ
 - c. Розвиток патологічних Q-хвиль
 - d. Візуалізаційно підтверджена втрата життєздатності міокарда або нове порушення регіонарного руху стінки з особливостями, характерними для ішемічної етіології

е. Виявлення коронарного тромбу під час ангіографії або аутопсії

2. Відсутність обструкції коронарних артерій під час ангіографії:

- що визначається як відсутність ознак обструктивного захворювання за результатами ангіографії (тобто відсутність стенозу коронарної артерії $\geq 50\%$) в усіх головних епікардіальних судинах^a

Це стосується пацієнтів із такими характеристиками:

- Інтактні коронарні артерії (ангіографічно підтверджена відсутність стенозу)
- Незначне звуження просвіту (ангіографічно підтверджений стеноз $< 30\%$)
- Атеросклеротичні ураження коронарних артерій середнього ступеня (стенози $> 30\%$, але $< 50\%$)

3. Відсутність конкретного альтернативного діагнозу при клінічних проявах, що спостерігаються:

- Альтернативні діагнози включають перелічені, але не обмежуються ними: неішемічні причини, такі як сепсис, легенева емболія та міокардит

ГІМ - гострий інфаркт міокарда; MINOCA - інфаркт міокарда без обструкції коронарних артерій.

^aСлід зазначити, що може бути необхідним додатковий розгляд ангіограми, щоб переконатися у відсутності обструктивного захворювання.

Враховуючи початковий робочий діагноз, слід завчасно здійснити первинну оцінку руху стінки ЛШ у гострій фазі за допомогою ангіографії ЛШ залежно від функції нирок або провести ехокардіографію. Порушення регіонарного руху стінки можуть свідчити про епікардіальну етіологію MINOCA або інші специфічні причини, в результаті чого MINOCA можна виключити. СМР є одним із основних діагностичних інструментів у цьому алгоритмі для диференціальної діагностики синдрому Такоцубо³⁸⁴, міокардиту^{385,386} або справжнього ІМ³⁸⁷. СМР дає змогу виявити глибинну причину у 87% пацієнтів із MINOCA³⁸⁸. Подовжений час виведення гадолінію у субендокарді може вказувати на ішемічну причину, в той час як субепікардіальна локалізація може вказувати на кардіоміопатії або міокардит; відсутність відповідного подовження часу виведення гадолінію з набряком і специфічними аномаліями руху стінок є відмінною рисою синдрому Такоцубо^{387,388}. У мета-аналізі п'яти досліджень за участю 556 пацієнтів із початковим діагнозом MINOCA, за допомогою СМР було виявлено міокардит як первинну причину у 33% пацієнтів³⁸⁹.

У разі підозри на коронарний або мікросудинний спазм можна виконати пробу з внутрішньокоронарним введенням ацетилхоліну або ергоновіну^{390,391}. Внутрішньокоронарна візуалізація за допомогою ВСУЗД³⁹² або ОКТ^{393,394} також може бути інформативною у діагностиці причин, не виявлених під час коронарографії, особливо у разі підозри на тромб, розрив або ерозію бляшки, СДКА.

Легеневу емболію також слід розглянути як альтернативний діагноз та можливу причину ураження міокарда. Цей діагноз можна виключити, виконавши додатковий тест на D-димери, BNP та/або КТ-ангіографію легень³⁶¹ (за необхідності). Крім того, причинами ураження міокарда можуть бути інші стани, що супроводжуються підвищенням рівня серцевого тропоніну або порушенням

балансу між потребою міокарда в кисні та його постачанням, наприклад, гіпертензивний криз, тахіаритмії, сепсис, тяжка анемія та серцева контузія.

Лікування та подальше спостереження пацієнтів із початковим діагнозом MINOCA та глибинною причиною, виявленою під час діагностичного обстеження, слід здійснювати згідно з відповідними протоколами лікування конкретного захворювання. Наприклад, пацієнти з MINOCA, яких було виписано з остаточною діагнозом ГКС без елевації сегмента ST або MINOCA невідомої етіології, повинні перебувати під спостереженням як пацієнти з ГКС та обструктивною ІХС.

Проте, незважаючи на оптимальне обстеження, у 8–25% пацієнтів причина MINOCA залишається невстановленою^{5,380,395}. Такий медичний стан, що визначається як «інфаркт міокарда невідомої / нечіткої етіології», становить терапевтичну дилему. Лікування має бути спрямоване на найбільш імовірні причини MINOCA з негативними результатами провокаційних проб та СМР, а саме на: вазоспастичну стенокардію, розрив бляшки у коронарній артерії та тромбоемболію. Слід розглянути користь застосування DAPT (АСК + інгібітор рецепторів P2Y₁₂) з урахуванням патофізіологічних аспектів. Проте відповідних даних недостатньо. Як рутинне лікування можна запропонувати фармакологічну терапію АСК, статинами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) / блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА) та блокаторами кальцієвих каналів (якщо все ще існує підозра на вазоспазм)³⁹⁶. У національному реєстровому дослідженні було встановлено, що ці препарати продемонстрували суттєві довгострокові сприятливі ефекти з точки зору частоти випадків смерті з будь-якої причини (стати́ни, бета-блокатори), смерті внаслідок серцево-судинного захворювання (стати́ни), ГІМ (бета-блокатори), інсульту (стати́ни) та ТНКП (стати́ни, інгібітори АПФ/БРА) протягом 12 місяців³⁹⁷. Однак у цьому дослідженні не застосовались сучасні критерії MINOCA³⁹⁷, тому отримані результати необхідно інтерпретувати з обережністю.

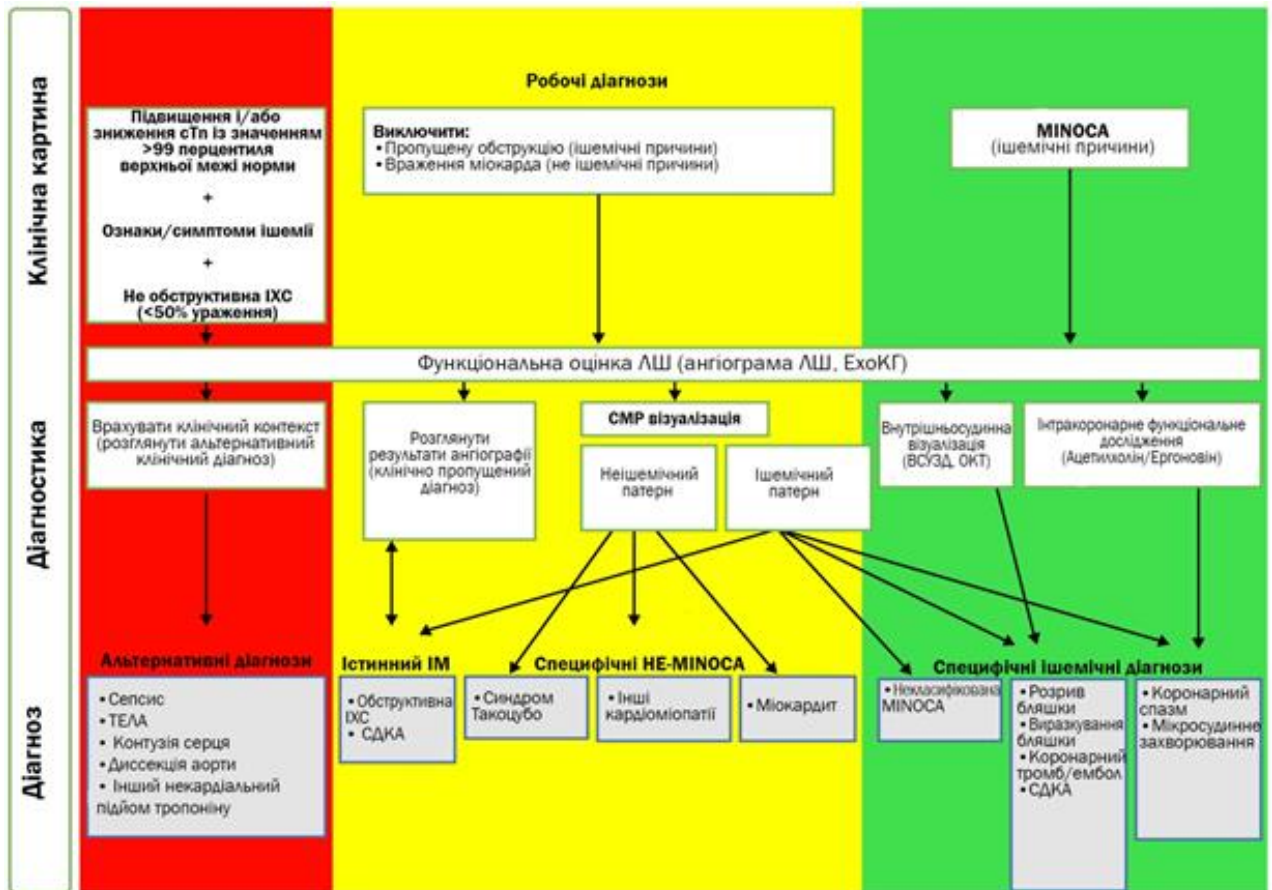


Рисунок 12. Алгоритм діагностики інфаркту міокарда без обструкції коронарних артерій із застосуванням «схеми світлофора» Червоним кольором позначено пріоритетний альтернативний діагноз без подальшого додаткового обстеження. Жовтим кольором позначено початковий робочий діагноз, при якому надалі може бути поставлено остаточний діагноз MINOCA або альтернативні діагнози. Зеленим кольором позначено остаточний діагноз MINOCA.

ІХС - ішемічна хвороба серця; ЛШ - лівий шлуночок; ОКТ - оптична когерентна томографія; СДКА - спонтанне розшарування коронарної артерії; СМР - серцевий магнітний резонанс; ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії; ВСУЗД - внутрішньосудинне ультразвукове дослідження; MINOCA - інфаркт міокарда без обструкції коронарних артерій.

Прослухайте аудіороз'яснення до цього рисунка онлайн.

Рекомендації щодо інфаркту міокарда без обструкції коронарних артерій

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
До всіх пацієнтів із початковим робочим діагнозом MINOCA рекомендується застосовувати алгоритм діагностики, щоб відрізнити справжній MINOCA від альтернативних діагнозів.	I	C
Рекомендується проводити СМР всім пацієнтам із MINOCA без очевидних основних причин ³⁷⁰ .	I	B
Ведення пацієнтів із початковим діагнозом MINOCA та остаточно встановленою основною причиною рекомендується здійснювати згідно з протоколами лікування конкретного захворювання.	I	C
Для пацієнтів із остаточною причиною діагнозу MINOCA не встановленої етіології можна розглянути ведення згідно з рекомендаціями щодо	IIb	C

вторинної профілактики атеросклеротичної хвороби.

СМР - серцевий магнітний резонанс; MINOCA - інфаркт міокарда без обструкції коронарних артерій.

^aКлас рекомендації.

^bРівень доказовості.

8 Особливі групи населення

8.1 Серцева недостатність і кардіогенний шок

Гостра серцева недостатність є частим ускладненням ГКС без елевації сегмента ST та асоційована з підвищенням ризику лікарняної смертності в 2–4 рази порівняно з ГКС без елевації сегмента ST без гострої серцевої недостатності³⁹⁸⁻⁴⁰¹.

Діагноз ГКС без елевації сегмента ST в умовах гострої серцевої недостатності може становити проблему, оскільки у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю при першому обстеженні може виявлятися дискомфорт у грудній клітці, може спостерігатися ураження міокарда з підвищенням рівня тропоніну за відсутності обструктивної ІХС³, а ЕКГ може не піддаватися інтерпретації (міжшлуночкова блокада або прискорений ритм)⁴⁰².

Отже, для постановки діагнозу ГКС без елевації сегмента ST може бути необхідною коронарографія.

Ведення гострої серцевої недостатності має здійснюватися згідно з чинними методичними рекомендаціями^{403,404}. Слід виконати екстрену ехокардіографію, щоб отримати інформацію щодо ФВЛШ, регіонального порушення руху стінки, функції правого шлуночка, наявності вад клапанів серця та об'ємного навантаження^{96,205,405}. Стратегія реваскуляризації має ґрунтуватися на анатомії коронарних судин, функції ЛШ, наявності супутніх захворювань, функціональній значущості стенозів та оцінці хірургічного ризику за узгодженою думкою бригади кардіологів, а також слід враховувати сучасні рекомендації²⁰⁵.

КІШ може виникнути приблизно у 4% пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST^{406,407}. Пов'язана з ішемією серцева недостатність, гостра мітральна регургітація тяжкого ступеня та механічні ускладнення є основними обтяжувальними причинами. Таких пацієнтів необхідно якомога швидше перевести до закладу високоспеціалізованої медичної допомоги, де можна виконати інвазивну коронарну ангіографію. У кардіологічних центрах показана невідкладна коронарографія та має бути проведене ПКВ. Майже 80% таких пацієнтів мають ІХС із багатосудинним ураженням. Враховуючи результати дослідження *Culprit Lesion Only PCI versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock (CULPRIT-SHOCK)*⁴⁰⁸, не слід в обов'язковому порядку проводити негайне лікування інфаркт-неопосередкованої судини, а стратегія невідкладного ПКВ має застосовуватися лише до інфаркт-опосередкованої судини. У дослідженні CULPRIT-SHOCK проведення ПКВ лише на інфаркт-опосередкованій судині призвело до суттєвого зниження показників смертності з будь-якої причини або необхідності замісної ниркової терапії протягом 30-денного подальшого спостереження, що свідчить на користь застосування ПКВ лише до інфаркт-опосередкованої судини, із можливою поетапною реваскуляризацією [RR 0,83, (95% ДІ 0,71–0,96)]⁴⁰⁸. Ризик смерті з будь-якої причини при стратегії застосування ПКВ лише до інфаркт-опосередкованої судини був значно нижчий,

ніж при негайному багатосудинному ПКВ протягом 30-денного подальшого спостереження (RR 0,84, 95% ДІ 0,72–0,98, P=0,03). Показники комбінованої кінцевої точки залишалися стабільними протягом 1 року подальшого спостереження, тоді як різниця в показниках смертності спостерігалася переважно протягом перших 30 днів^{346,408}.

Пацієнтам, у яких анатомія коронарних судин не дає можливості провести ПКВ, показане екстрене АКШ.

Застосування черезшкірних пристроїв для механічної підтримки кровообігу та/або можливість вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної оксигенації можна розглянути в окремих пацієнтів, залежно від віку, супутніх захворювань, неврологічної функції та тяжкості КШ. Наразі тривають кілька РКД (додаткова таблиця б). На цей час не продемонстровано переваги таких пристроїв перед внутрішньоаортальною балонною контрпульсацією (ВАБКП) з точки зору виживаності^{409,410}. Більше того, у масштабному ретроспективному реєстровому дослідженні за участю 48 306 гемодинамічно нестабільних пацієнтів (44% NSTEMI), яким проводилося ПКВ, вища частота випадків смерті та кровотечі спостерігалася при застосуванні системи механічної підтримки Impella порівняно з ВАБКП⁴¹¹. Аналогічні результати спостерігалися в іншому реєстровому дослідженні пацієнтів із КШ, де застосування системи Impella також супроводжувалося більшою частотою ускладнень та вищою смертністю, навіть після псевдорандомізації⁴¹².

Як показано у дослідженні *Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock* (IABP-SHOCK) II, ВАБКП не знижує показники 30-денної, 1-річної або 6-річної смертності⁴¹³⁻⁴¹⁵. Отже, не рекомендується застосовувати ВАБКП рутинно, проте слід розглядати можливість її застосування у разі виникнення механічних ускладнень, пов'язаних із ГКС.

При ГКС без елевації сегмента ST та стабілізованій серцевій недостатності слід застосовувати науково обґрунтовану фармакотерапію, в тому числі бета-блокатори, інгібітори АПФ або БРА та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (MRA), дотримуючись чинних настанов⁴⁰⁴.

Рекомендації щодо пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST, які мають серцеву недостатність або кардіогенний шок

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Екстрена коронарографія рекомендована для пацієнтів із КШ як ускладнення ГКС ^{205,416,417}	I	B
Для пацієнтів із КШ внаслідок ГКС без елевації сегмента ST, незалежно від часу, що минув від появи симптомів, рекомендується екстрене проведення ПКВ на інфаркт-опосередкованій судині, якщо анатомія коронарних судин дозволяє виконати ПКВ ^{205,417} .	I	B
Екстрене АКШ рекомендується для пацієнтів із КШ, якщо анатомія коронарних судин не дозволяє виконати ПКВ ^{205,417} .	I	B
Рекомендується без затримок виконати екстрену	I	C

ехокардіографію, щоб оцінити функцію ЛШ і клапанів серця та виключити механічні ускладнення.		
У разі гемодинамічної нестабільності рекомендується екстрене усунення механічних ускладнень ГКС шляхом хірургічного втручання або встановлення катетеру, за рішенням бригади кардіологів.	I	C
У разі механічних ускладнень, пов'язаних із ГКС без елевації сегмента ST, слід розглянути можливість застосування ВАБКП.	IIa	C
У деяких пацієнтів із ГКС та КШ можна розглянути можливість застосування короткострокової механічної підтримки кровообігу, залежно від віку пацієнта, супутніх захворювань, неврологічної функції та прогнозів щодо довгострокової виживаності та якості життя.	IIb	C
Рутинне застосування ВАБКП пацієнтам із КШ, у яких відсутні механічні ускладнення внаслідок ГКС, не рекомендується ^{413,414,415} .	III	B
Рутинна невідкладна реваскуляризація інфаркт-неопосередкованих судин у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST з багатосудинним ураженням, у яких відзначається КШ, не рекомендується ^{346,408} .	III	B

АКШ - аортокоронарне шунтування; ВАБКП - внутрішньоаортальна балонна контрпульсація; ГКС - гострі коронарні синдроми; КШ - кардіогенний шок; ЛШ - лівий шлуночок; ПКВ - перкутанне коронарне втручання.

^aКлас рекомендації.

^bРівень доказовості.

8.2 Цукровий діабет

У пацієнтів із діабетом при першому обстеженні частіше виявляються нетипові симптоми, ніж у пацієнтів без діабету. У них частіше спостерігається мультифокальна ІХС⁴¹⁸, вони рідше отримують медичну допомогу згідно з рекомендаціями та мають гірші клінічні результати⁴¹⁹. Тим не менше, вибір антитромботичних препаратів і стратегія інвазивного втручання мають бути такими самими, як для пацієнтів без діабету. Порівняно з клопідогрелем, більш потужні інгібітори тромбоцитів забезпечують більш суттєве зниження абсолютного ризику в пацієнтів із діабетом^{420,421}.

При госпіталізації рекомендується в усіх пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST визначати глікемічний статус, незалежно від наявності діабету в анамнезі, а також часто контролювати його у пацієнтів із діабетом або гіперглікемією.

Враховуючи, що протягом гострої фази NSTEMI може відзначатися гіперглікемія, існує можливість постановки хибнопозитивного діагнозу діабету. Тому після перебування в лікарні слід підтвердити діагноз діабету. У пацієнтів із тяжкими хворобами є ризик явищ, пов'язаних із гіпоглікемією, при застосуванні інтенсивної інсулінотерапії⁴²². Вважається доцільним контролювати гіперглікемію у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, підтримуючи концентрацію глюкози в крові на рівні <11,0 ммоль/л або <200 мг/дл), у той же час уникаючи гіпоглікемії, хоча не слід на постійній основі застосовувати

інтенсивну інсулінотерапію, якщо немає клінічних показань. Для вторинної профілактики показана інтенсивна модифікація ліпідів⁴²³. У пацієнтів із цукровим діабетом і ССЗ слід розглянути багатофакторний підхід до клінічного ведення цукрового діабету з визначенням цілей лікування.

Рекомендації щодо цукрового діабету в пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Рекомендується проводити скринінг усіх пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST на діабет та періодично відстежувати рівні глюкози в крові у пацієнтів із підтвердженим діабетом або гіперглікемією на момент госпіталізації.	I	C
Рекомендується уникати гіпоглікемії ⁴²⁴⁻⁴²⁷ .	I	B
Слід розглянути доцільність глюкозознижувальної терапії у пацієнтів із ГКС, у яких концентрація глюкози в крові становить >10 ммоль/л (>180 мг/дл), при цьому слід скоригувати цільовий рівень з урахуванням супутніх захворювань та уникати епізодів гіпоглікемії ^{422,428-430} .	IIa	B
У пацієнтів із діабетом і ССЗ слід розглянути багатофакторний підхід до клінічного ведення цукрового діабету з визначенням цілей лікування ⁴³¹⁻⁴³⁶ .	IIa	B
У пацієнтів літнього віку з більш пізньою стадією ССЗ, довшою тривалістю діабету та більшою кількістю супутніх захворювань слід розглянути доцільність менш жорсткого контролю рівня глюкози як у гострій фазі, так і в період подальшого спостереження.	IIa	C

ГКС - гострі коронарні синдроми; ССЗ - серцево-судинне захворювання.

^aКлас рекомендації.

^bРівень доказовості.

8.3 Хронічна хвороба нирок

В усіх пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST рекомендується оцінювати функцію нирок на підставі ШКФ для визначення прогнозу та виявлення пацієнтів, у яких існує ризик розвитку контраст-індукованої нефропатії. Хоча у пацієнтів із ХХН прогнози при ГКС без елевації сегмента ST гірші, ніж у осіб з нормальною функцією нирок, вони рідше отримують науково обґрунтовану терапію, таку як прийом антитромботичних препаратів і раннє інвазивне втручання^{437,438}.

Діагностика ГКС без елевації сегмента ST у пацієнтів із ХХН може становити проблему, оскільки в них часто зустрічаються як незначні підвищення рівня серцевого тропоніну, так і відхилення на ЕКГ (наприклад, пов'язані з порушенням електролітного балансу або гіпертензивною хворобою серця). Отже, нові зміни на ЕКГ слід відрізнити від раніше існуючих порушень, а також необхідно оцінювати абсолютні зміни рівня серцевого тропоніну (підвищення та/або зниження), щоб диференціювати ІМ від медичних станів, асоційованих із

хронічним ураженням міокарда.

Тести на hs-cTn забезпечують високу діагностичну та прогностичну точність та, відповідно, клінічну користь у пацієнтів із дисфункцією нирок^{35,89,439}. Порогове значення <5 нг/л у цій популяції може бути підставою для виключення ураження міокарда⁸⁹. Крім того, у пацієнтів із концентрацією тропоніну вище 99-го перцентилу ризик кардіальних явищ протягом 1 року є вдвічі вищим незалежно від діагнозу⁸⁹.

До пацієнтів із прогресуючою хворобою нирок рідше застосовується стратегія інвазивного втручання⁴⁴⁰. Хоча загальна 1-річна смертність при проведенні інвазивного втручання є нижчою, його користь зменшується у міру погіршення функції нирок. Крім того, не виявлено впливу на показники смертності серед пацієнтів із ШКФ <15 мл/хв/1,73 м² та тих, хто перебуває на діалізі.

Якщо обирається стратегія інвазивного втручання, слід вжити заходів для того, щоб запобігти розвитку контраст-індукованої нефропатії, при цьому основною умовою є адекватна гідратація⁴⁴¹⁻⁴⁴⁶. Для вторинної профілактики показані статини у високих дозах, незалежно від ризику контраст-індукованої нефропатії⁴⁴². Докладні рекомендації щодо профілактики контраст-індукованої нефропатії містяться в Рекомендаціях ESC/EACTS 2018 р. щодо реваскуляризації міокарда, розділ 10.2²⁰⁵.

Слід ретельно підбирати антитромботичні препарати та їх дози для пацієнтів із ССЗ, оскільки вони мають підвищений ризик кровотечі. Більшість антикоагулянтів потребують коригування дози у разі їх застосування пацієнтам із нирковою недостатністю, але це не стосується оральних антитромбоцитарних препаратів⁴⁴⁷. Проте, даних щодо безпеки та ефективності застосування інгібіторів рецепторів P2Y₁₂ у пацієнтів із ХХН 5-ї стадії (ШКФ <15 мл/хв/1,73 м²) недостатньо.

Рекомендації для пацієнтів із хронічною хворобою нирок і гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Стратифікація ризиків при ХХН		
До пацієнтів із ХХН рекомендується застосовувати такі самі стратегії діагностики та лікування (може бути необхідним коригування дози), що й до пацієнтів із нормальною функцією нирок.	I	C
В усіх пацієнтів рекомендується визначати ШКФ для оцінки функції нирок.	I	C
Реваскуляризація міокарда у пацієнтів із ХХН		
При інвазивному втручанні рекомендується застосовувати низько- або ізосмолярні контрастні речовини (у якомога нижчому об'ємі) ^{205,441,442,445,446} .	I	A
Слід розглянути доцільність пре- та постгідратації ізотонічним фізрозчином, якщо очікуваний об'єм контрастної речовини при	IIa	C

інвазивному втручанні становить >100 мл.

Як альтернативу режиму пре- та постгідратації можна розглянути індивідуальні режими гідратації^{441,448}.

У пацієнтів із багатосудинною ІХС, у яких профіль хірургічного ризику є прийнятним, а прогнозована тривалість життя перевищує 1 рік, слід віддавати перевагу АКШ, а не ПКВ^{449,450}.

АКШ - аортокоронарне шунтування; ІХС - ішемічна хвороба серця; ХХН - хронічна хвороба нирок; ШКФ - розрахована швидкість клубочкової фільтрації; ПКВ - перкутанне коронарне втручання.

^aКлас рекомендації.

^bРівень доказовості.

8.4 Анемія

У пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST часто відзначається анемія⁴⁵¹. Персистентна або прогресуюча анемія у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST асоційована з підвищеною частотою випадків смерті, рецидивуючого ІМ та масивної кровотечі⁴⁵². Проте не встановлено, чи анемія сама по собі є детермінантою гіршого результату, чи лише маркером супутнього захворювання. Враховуючи, що лікування ГКС без елевації сегмента ST включає антитромботичну терапію (що може ускладнити кровотечу), важливо виявити причину анемії та, зокрема, прихованих кровотеч у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST. Щоб уникнути подальшої крововтрати, слід ретельно проаналізувати показання до проведення інвазивної коронарної ангіографії, вибір місця доступу (перевага віддається радіальному доступу) та необхідність реваскуляризації^{453,454}. Аналогічно, вибір антитромботичного препарату вимагає оцінки ішемічних і геморагічних ризиків, при цьому перевагу слід віддавати препаратам, які мають коротший період напіввиведення або зворотну дію. У разі анемії, пов'язаної з невстановленим/невиліковним станом, застосування DES слід обмежити пристроями нового покоління з доведеними профілями безпеки на фоні короткострокової ДАРТ⁴⁵⁵. Питання переливання крові обговорюються в розділі 5.4.9.

8.5 Тромбоцитопенія (додаткові дані)

8.5.1 Тромбоцитопенія, пов'язана з інгібіторами глікопротеїну Пб/Ша (додаткові дані)

8.5.2 Гепарин-індукована тромбоцитопенія (додаткові дані)

8.6 Пацієнти похилого віку

Клінічна картина ГКС без елевації сегмента ST у пацієнтів похилого віку частіше буває нетиповою. Серед нетипових ознак основним симптомом є задишка, тоді як синкопе, погане самопочуття та сплутаність свідомості зустрічаються рідше⁴⁵⁶. Елевація сегмента ST на електрокардіограмі рідше зустрічається у пацієнтів похилого віку, ніж у молодих⁴⁵⁷. Тести на hs-cTn мають високу діагностичну точність при виявленні раннього ІМ у людей літнього віку. Однак специфічність аналізу є нижчою, ніж у молодших пацієнтів, а підвищені рівні тропоніну частіше асоційовані зі станами, які не належать до ГКС⁴⁵⁸.

При ГКС без елевації сегмента ST вік є прогностичним фактором лікарняної та 6-місячної смертності^{140,457}. Приймаючи рішення щодо ведення пацієнтів похилого віку, необхідно враховувати ішемічні та геморагічні ризики,

прогнозовану тривалість життя, супутні захворювання, необхідність некардіального хірургічного втручання, якість життя, ступінь астенії, когнітивні та функціональні порушення, цінності та бажання пацієнта, а також очікувані ризики та користь реваскуляризації^{459,460}.

Антитромботичний препарат і його дозу слід підбирати з урахуванням функції нирок, а також конкретних протипоказань⁴⁶¹.

Незважаючи на те, що людям похилого віку реваскуляризація проводиться рідше, її користь зберігається навіть у похилому віці^{462,463}. Проте ефективність інвазивного втручання в контексті особливостей пацієнтів похилого віку із ГКС без елевації сегмента ST є предметом поточних досліджень, у тому числі РКД SENIOR-RITA (NCT03052036). Останні дані показали, що для пацієнтів віком від 80 років із ГКС без елевації сегмента ST стратегія інвазивного втручання ефективніша за стратегію консервативного лікування з точки зору зниження частоти випадків ІМ, ургентної реваскуляризації, інсульту та смерті, при цьому не підвищується частота геморагічних ускладнень⁴⁶⁴. У зазначеному РКД первинна комбінована кінцева точка була передусім обумовлена меншою кількістю випадків ІМ та ургентної реваскуляризації, а статистична потужність була недостатньою для визначення ефективності щодо окремих кінцевих точок. Крім того, що стосується реваскуляризації, у літніх пацієнтів частіше зустрічаються процедурні ускладнення (як при ПКВ, так і при АКШ), у тому числі ІМ, серцева недостатність, інсульт, ниркова недостатність та кровотечі^{457,465}.

Для вторинної профілактики показана високоінтенсивна модифікація ліпідів⁴⁶⁶.

Рекомендації щодо осіб похилого віку з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
До пацієнтів похилого віку рекомендується застосовувати такі самі діагностичні стратегії, як і до молодших пацієнтів ⁴⁵⁸ .	I	B
До пацієнтів похилого віку рекомендується застосовувати такі самі інтервенційні стратегії, як і до молодших пацієнтів ^{463,467} .	I	B
Антитромботичний препарат і його дозу, а також вторинну профілактику слід обирати з урахуванням функції нирок і конкретних протипоказань ⁴⁶¹ .	I	B

^aКлас рекомендації.

^bРівень доказовості.

8.7 Астенія

Астенія — це синдром, який характеризується зниженням біологічних резервів, що призводить до неефективності гемостатичних механізмів після стресогенних подій^{468,469}. Комбінація таких чинників як старіння населення, покращена виживаність після захворювань, виліковність медичних станів і більша обізнаність підвищили поширеність астенії⁴⁷⁰. До ослаблених пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST рідше застосовуються фармакотерапія та інвазивна стратегія, у них більш складні випадки ІХС^{471,472}, довша тривалість госпіталізації

та вищий ризик смерті^{459,473}. Зокрема, повідомляється, що серед таких пацієнтів вищою є частота комбінованих показників смертності з будь-якої причини, ІМ, інсульту, незапланованої реваскуляризації та масивної кровотечі протягом 1 року⁴⁷⁴. Оскільки достовірні дані для медпрацівників щодо ведення ослаблених пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST відсутні⁴⁷⁵, рекомендується зважувати ризик індивідуально підбраного лікування та ризик спричинення шкоди, а також пам'ятати про можливість небажання медпрацівника застосовувати препарат через хибне сприйняття ризику. Після стратифікації ризиків було б доцільно запропонувати оптимальне консервативне лікування в комбінації з інвазивним втручанням для ослаблених пацієнтів із високим ризиком подальших серцево-судинних явищ і низьким ризиком ускладнень, а також запропонувати оптимальне консервативне лікування тим, у кого низький ризик подальших явищ і високий ризик розвитку процедурних ускладнень. У систематичному огляді, здійсненому de Vries et al., було виявлено низку інструментів для оцінки ступеня астенії (додаткова таблиця 7)⁴⁷⁶.

8.8 Статеві відмінності

Дані реєстрів та досліджень демонструють суперечливі результати щодо відмінностей у доступі до медичної допомоги, отриманні науково обґрунтованої терапії та клінічних результатах між чоловіками і жінками із ГКС⁴⁷⁷⁻⁴⁸³. До того ж, у багатьох РКД жінки представлені недостатньо.

Хоча існує кілька неінвазивних методів обстеження, які можуть бути більш інформативними для виявлення мікросудинної ІХС у жінок⁴⁸⁴, референтним стандартом при ГКС без елевації сегмента ST із високим ризиком залишається катетеризація, при цьому слід застосовувати одні й ті самі рекомендації до представників обох статей. Зокрема, жінкам, у яких при першому обстеженні виявляється ГКС без елевації сегмента ST, слід забезпечити такий самий доступ до надання допомоги, належну діагностику і лікування з такою самою частотою та інтенсивністю, як і пацієнтам чоловічої статі. Слід зазначити, що жінки зі NSTEMI можуть отримувати вищі дози антитромботичних препаратів, ніж рекомендовано, з огляду на їхню вагу або функцію нирок (або те й інше), і це частково пояснює більш високий ризик лікарняних кровотеч і пов'язаних із доступом ускладнень після ПКВ у жінок⁴⁸⁵. Що стосується рекомендацій стосовно ведення вагітних жінок із ГКС без елевації сегмента ST, вони містяться в Рекомендація ESC 2018 р. щодо ведення ССЗ під час вагітності⁴⁸⁶.

9 Довгострокове лікування гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST

9.1 Модифікація стилю життя (додаткові дані)

9.1.1 Паління (додаткові дані)

9.1.2 Режим харчування та вживання алкоголю (додаткові дані)

9.1.3 Контроль ваги (додаткові дані)

9.1.3 Фізична активність (додаткові дані)

9.1.4 Кардіореабілітація (додаткові дані)

9.1.5 Соціально-психологічні чинники (додаткові дані)

9.1.6 Вплив довколишнього середовища (додаткові дані)**9.1.7 Статева активність (додаткові дані)****9.1.8 Дотримання режиму лікування та раціональне використання ресурсів (додаткові дані)****9.1.9 Вакцинація проти грипу (додаткові дані)****9.2 Фармакологічне лікування (додаткові дані)****9.2.1 Антиішемічні препарати**

Часто після NSTEMI та реваскуляризації пацієнти більше не відчувають болю в грудях. Інформація щодо застосування антиішемічних препаратів міститься в Рекомендаціях ESC 2019 р. щодо ХКС²³¹.

9.2.1.1 Бета-блокатори (додаткові дані)**9.2.2 Антитромботичні препарати**

Тривалість антитромбоцитарної терапії та/або антикоагуляції обговорюється в розділі 5.1.4.

9.2.3 Інгібітори протонної помпи (додаткові дані)**9.2.4 Статини та інші ліпідознижувальні препарати**

Ведення дисліпідемії слід здійснювати згідно з відповідними рекомендаціями, шляхом застосування фармакологічних засобів та модифікації способу життя⁵¹². Вважається, що у пацієнтів зі встановленою ІХС дуже високий ризик серцево-судинних явищ, отже, необхідно розглянути доцільність терапії статинами незалежно від рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ). Мета терапії — знизити рівень ХС-ЛПНЩ до <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) та зменшити його щонайменше на 50 %, якщо вихідний рівень ХС-ЛПНЩ становив 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл). Було продемонстровано, що у разі неможливості досягти цього рівня у пацієнтів після ГКС та у пацієнтів із діабетом, додатково застосовують езетиміб, в результаті чого знижується рівень холестерину та частота серцево-судинних явищ⁵¹³ без подальшого впливу на показники смертності⁵¹⁴. Окрім фізичних вправ, правильного харчування та контролю ваги, які слід рекомендувати всім пацієнтам, прийом харчових добавок, які містять фітостероли, може знизити рівень ХС-ЛПНЩ, але це не покращує клінічні результати⁵¹⁵. Їх можна розглядати (клас ІІb) як додатковий засіб до фармакологічного лікування у пацієнтів із високим і дуже високим ризиком, у яких не вдалося досягти цільового рівня ХС-ЛПНЩ на фоні прийому статинів, а також у тих, кому не можна приймати статини⁵¹⁶.

Рекомендації щодо модифікації стилю життя після гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Модифікація стилю життя додатково до відповідного фармакологічного лікування рекомендується з метою зниження смертності з будь-якої причини та серцево-судинної смертності, а також для зменшення захворюваності та покращення якості життя, обумовленої станом здоров'я ^{487–497} .	I	A
Когнітивно-поведінкова терапія рекомендується з метою	I	A

допомогти пацієнтам вести здоровий спосіб життя^{498–500}.

Багатопрофільна кардіореабілітація на основі фізичних вправ I A
рекомендується для пацієнтів із ІХС як ефективний метод досягти
здорового способу життя та управляти факторами ризику з метою
зниження смертності з будь-якої причини та серцево-судинної
смертності, а також для зменшення захворюваності та покращення
якості життя, обумовленої станом здоров'я^{487,497,501}.

Рекомендується залучення медпрацівників різних спеціалізацій I A
(кардіологів, терапевтів, медсестер, дієтологів, фізіотерапевтів,
психологів, фармацевтів) з метою зниження смертності з будь-
якої причини та серцево-судинної смертності, а також для
зменшення захворюваності та покращення якості життя,
обумовленої станом здоров'я^{492,499,502,503}.

Психологічні втручання рекомендуються для зменшення I B
симптомів депресії у пацієнтів із ІХС з метою покращення якості
життя, обумовленої станом здоров'я^{504,505}.

Пацієнтам із ІХС, особливо людям похилого віку, рекомендується I B
щорічна вакцинація від грипу з метою покращення показників
захворюваності^{505–511}.

ІХС - ішемічна хвороба серця.

^aКлас рекомендації.

^bРівень доказовості.

Дослідження, опубліковані з 2015 року, продемонстрували, що інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізін-кексинового типу 9 (PCSK9) (еволокумаб⁵¹⁷ та алірокумаб^{518–520}) є дуже ефективними для зниження рівня холестерину. Вони стабільно зменшують концентрацію ХС-ЛПНЩ майже до 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) або нижче⁵²¹. У дослідженнях кінцевих результатів було продемонстровано, що застосування цих препаратів зменшує частоту серцево-судинних явищ, а їх вплив на показники смертності незначний або відсутній⁵²². Дуже низькі рівні холестерину, як правило, добре переносяться та асоційовані з меншою кількістю явищ⁵²³, але висока вартість інгібіторів PCSK9, їх недоступність у системах охорони здоров'я багатьох країн⁵²⁴ та невстановлена довгострокова безпека наразі обмежують їх широке застосування. Аферез LDL та нові препарати, такі як міпомерсен та ломітапід, потребують подальшого дослідження. Було встановлено, що у пацієнтів, яким виконується ПКВ, аторвастатин у високій дозі зменшує частоту перипроцедурних явищ як у пацієнтів, які раніше не приймали статини, так і у тих, хто отримував тривалу терапію статинами⁵²⁵. Нещодавнє дослідження *Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial (REDUCE-IT)*⁵²⁶, у якому брали участь 8179 пацієнтів (70,7% з приводу вторинної профілактики серцево-судинних явищ), а середня тривалість подальшого спостереження становила 4,9 роки, продемонструвало суттєвий вплив високоочищеної омега-3 жирної ейкозапентаєнової кислоти (ікосапент етилу) на комбіновану частоту серцево-судинної смерті, нелетального ІМ, нелетального інсульту, реваскуляризації

коронарних судин та нестабільної стенокардії порівняно з плацебо (17,2% проти 22,0%, ВР 0,75, 95% ДІ 0,68–0,83). Слід зазначити, що ікосапент етил застосовувався у високих дозах (по 2 г двічі на добу)⁵²⁶. У Рекомендаціях ESC/EAS 2019 р. щодо ведення дисліпідемій ікосапент етилу присвоєно клас рекомендації Іа⁵¹².

Коментар робочої групи: станом на 01.06.2021 лікарські засоби міпомерсен, ломітапід, алірокумаб та ікосапент етил в Україні незареєстровані.

9.2.5 Глюкозознижувальна терапія у пацієнтів із діабетом

Зазначене питання виходить за межі цього документа, воно обговорювалося в нещодавніх рекомендаціях²³¹. Загальне правило таке: чим тяжче ССЗ, старіший пацієнт, довша тривалість діабету та більша кількість наявних супутніх захворювань, тим менш жорстким має бути контроль рівня глюкози.

Уперше в історії цукрового діабету під час кількох РКД було отримано дані, які свідчать про користь застосування глюкозознижувальних препаратів для серцево-судинної системи у пацієнтів із ССЗ або з дуже високим/високим серцево-судинним ризиком. Результати, отримані з цих досліджень, де застосовувалися антагоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1^{527–529} та інгібітори натрій-залежного котранспортеру глюкози 2-го типу^{530–532}, переконливо свідчать, що ці препарати слід рекомендувати пацієнтам із цукровим діабетом 2-го типу, які мають переважно атеросклеротичне ССЗ.

9.2.6 Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (додаткові дані)

9.2.7 Терапія антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (додаткові дані)

9.2.8 Антигіпертензивна терапія (додаткові дані)

9.2.9 Гормонозамісна терапія (додаткові дані)

Рекомендації щодо довгострокового фармакологічного лікування після гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST (за винятком антитромботичних препаратів)

Рекомендації	Клас ^a Рівень ^b	
Ліпідознижувальні препарати		
Статини рекомендовані всім пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST. Метою є зниження рівня ХС-ЛПНЩ на $\geq 50\%$ від вихідного значення та/або досягнення концентрації ХС-ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл) ^{533,534} .	I	A
Якщо цільове значення ХС-ЛПНЩ ^c не досягається через 4–6 тижнів при максимально переносимій дозі статину, рекомендується комбінація з езетимібом ^{514,535} .	I	B
Якщо цільове значення ХС-ЛПНЩ ^c не досягається через 4–	I	B

6 тижнів незважаючи на терапію статинами та езетимібом у максимально переносимій дозі, рекомендується додати інгібітор PCSK9^{520,535}.

Якщо поточний епізод ГКС без елевації сегмента ST є рецидивом, що стався менше ніж через 2 роки після першого ГКС, незважаючи на терапію статинами в максимально переносимій дозі, можна розглянути цільове значення ХС-ЛПНЩ <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл)^{520,535}.

IIb

B

Інгібітори АПФ або препарати групи БРА

Інгібітори АПФ (або БРА у разі непереносимості інгібіторів АПФ) рекомендовані пацієнтам із серцевою недостатністю зі зниженою ФВЛШ (<40%), діабетом або ХХН, якщо немає протипоказань (наприклад, тяжкої ниркової недостатності, гіперкаліємії тощо) з метою зниження смертності з будь-якої причини та внаслідок серцево-судинних захворювань, а також зменшення частоти серцево-судинних ускладнень^{536–538}.

I

A

Бета-блокатори

Бета-блокатори рекомендовані пацієнтам із порушенням систолічної функції ЛШ або серцевою недостатністю зі зниженою ФВЛШ (<40%)^{539–541}.

I

A

У пацієнтів із перенесеним ІМ слід розглянути можливість довгострокової терапії оральними бета-блокаторами з метою зниження смертності з будь-якої причини та внаслідок серцево-судинних захворювань, а також зменшення частоти серцево-судинних ускладнень^{542–547}.

IIa

B

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів рекомендовані пацієнтам із серцевою недостатністю зі зниженою ФВЛШ (<40%) з метою зниження смертності з будь-якої причини та внаслідок серцево-судинних захворювань, а також зменшення частоти серцево-судинних ускладнень^{548,549}.

I

A

Інгібітори протонної помпи

Пацієнтам, які отримують монотерапію АСК, DAPT, DAT, TAT або монотерапію ОАК, та мають високий ризик шлунково-кишкової кровотечі, рекомендується супутнє застосування інгібітора протонної помпи з метою зменшення ризику шлункових кровотеч¹⁶⁹.

I

A

АПФ - ангіотензинперетворювальний фермент; БРА - блокатор рецепторів ангіотензину; ГКС - гострі коронарні синдроми; ІМ = інфаркт міокарда; ЛШ - лівий шлуночок; ХС-ЛПНЩ - холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ОАК - оральна антикоагуляція/оральний антикоагулянт; ХХН - хронічна хвороба нирок; ФВЛШ - фракція викиду лівого шлуночка; DAPT - подвійна антитромбоцитарна терапія; DAT - подвійна антитромботична терапія; PCSK9 - пропротеїнова конвертаза субтилізин-кексинового типу 9; TAT - потрійна антитромботична терапія.

^aКлас рекомендації.

^bРівень доказовості.

^cДля пацієнтів із дуже високим серцево-судинним ризиком (наприклад, пацієнти із ГКС) рекомендується зниження рівня ХС-ЛПНЩ щонайменше на 50% від вихідного значення, причому цільове значення ХС-ЛПНЩ становить <1,4 ммоль/л

(<55 мг/дл)⁵¹².

10 Показники якості

Показники якості (ПЯ) — це набори параметрів, які дають можливість кількісно визначити дотримання практичних рекомендацій. Вони забезпечують механізм виявлення можливостей для вдосконалення медичної допомоги та оцінки результатів при серцево-судинних захворюваннях⁵⁵⁰. ПЯ визначаються на підставі наявних даних і мають бути обґрунтованими, точно інтерпретованими та придатними для застосування⁵⁵¹. Вони допомагають вдосконалити якість шляхом визначення практик, які можуть забезпечити високоякісну медичну допомогу, ілюструють спосіб надання такої допомоги та все частіше застосовуються органами охорони здоров'я, професійними організаціями, медичними страховими компаніями, а також суспільством⁵⁵²⁻⁵⁵⁵.

Зазвичай ПЯ поділяються на параметри для оцінки структури, процесів та результатів, залежно від того, який аспект надання допомоги оцінюється⁵⁵⁶. Хоча високоякісні дані виявляють тенденцію до підтвердження ефективності ПЯ для оцінки процесу⁵⁵⁷, комбінована оцінка результатів і процесів дозволяє провести більш глибокий аналіз⁵⁵⁸. Крім того, результати, повідомлені пацієнтами (PROM), які не обов'язково обумовлені відповідними рекомендаціями високої сили, можна розглядати як такі, що відіграють допоміжну роль додатково до інших ПЯ⁵⁵⁹.

У 2016 році Асоціація з невідкладної серцево-судинної допомоги (ACVC) у межах ESC розробила модуль ПЯ для ведення ГІМ з елевацією та без елевації сегмента ST⁵⁶⁰. Ці ПЯ пройшли зовнішню валідацію в міжнародних клінічних реєстрових дослідженнях, причому в більшості з них було продемонстровано зворотний зв'язок зі смертністю⁵⁶¹⁻⁵⁶³. Стосовно наведених Рекомендацій 2020 р. щодо ведення ГКС у пацієнтів без стійкої елевації сегмента, ПЯ було оновлено таким чином, щоб вони узгоджувалися з сучасними рекомендаціями, але також щоб були враховані розширені варіанти надання допомоги при ГКС без елевації сегмента ST. Стисло кажучи, показники якості при ГІМ, згідно з ESC ACVC, охоплюють сім категорій для оцінки таких показників: (1) організація медичного центру, (2) стратегія реперфузії / інвазивного втручання, (3) оцінка внутрішньолікарняних ризиків, (4) антитромботична терапія під час госпіталізації, (5) вторинна профілактика після виписки з лікарні, (6) задоволеність пацієнтів, (7) комбіновані ПЯ для оцінки 30-денної смертності з урахуванням ризиків. Комбіновані ПЯ — це об'єднання окремих балів в один показник, який підсумовує кілька визначень і полегшує порівняння та категоризацію медичних центрів, отже, може використовуватися фахівцями для прийняття рішень та порівняльного аналізу. Проте в цьому документі зазначено лише ПЯ, значущі для ведення ГКС без елевації сегмента ST. Вони зазначені в *Таблиці 15*.

Наведені ПЯ призначені для вдосконалення якості та визначення результативності медичної допомоги шляхом цілеспрямованого спостереження, а також для інтеграції в реєстрові дослідження, спеціально розроблені з метою виявлення можливостей для вдосконалення в клінічній практиці. Основні та

додаткові ПЯ відповідають первинним і вторинним компонентам якості надання допомоги при ГКС без елевації сегмента ST і не застосовуються для класифікації медпрацівників/медичних закладів або преміальних систем. Вимагатиметься постійний моніторинг та оновлення цих ПЯ на підставі зворотного зв'язку та даних, які будуть отримані в майбутніх клінічних реєстрових дослідженнях, а також з урахуванням змін у даних та практичних рекомендаціях.

Таблиця 15. Показники якості при лікуванні гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST

1. Організація медичного центру	Клас^a Рівень^b	
Основний ПЯ: проведення тесту на hs-cTn у лікарні.		
ПЯ: у медичному центрі наявний hs-cTn для проведення тесту.		
Відповідна рекомендація настанови ESC: рекомендується одразу після госпіталізації визначити рівень серцевих тропонінів за допомогою високочутливих тестів та отримати результати протягом 60 хв після забору зразка крові.	I	B
Додатковий ПЯ: центр має брати участь у регулярних реєстрових дослідженнях або програмах з оцінки якості.		
ПЯ: участь медичного центру в реєстровому дослідженні.		
Відповідна рекомендація настанови ESC: відсутня.	N3	N3
2. Стратегія інвазивного втручання		
Основний ПЯ (1): частка пацієнтів із NSTEMI, яким проводиться інвазивна коронарна ангіографія протягом 24 годин після постановки діагнозу.		
Чисельник: кількість пацієнтів із NSTEMI, яким проводиться інвазивна коронарна ангіографія протягом 24 годин після постановки діагнозу.		
Знаменник: усі пацієнти зі NSTEMI, які не мають протипоказань.		
Відповідна рекомендація настанови ESC: рання інвазивна стратегія (протягом 24 год) рекомендується для пацієнтів, у яких задовольняється будь-який критерій високого ризику, в тому числі підозра на NSTEMI за діагностичним алгоритмом.	I	A
Основний ПЯ (2): застосування радіального доступу при інвазивному втручанні.		
Чисельник: кількість пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, яким проводиться інвазивна коронарна ангіографія з радіальним доступом.		
Знаменник: кількість пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, яким проводиться інвазивна коронарна ангіографія без вирішальних процедурних міркувань проти застосування радіального доступу.		
Відповідна рекомендація настанови ESC: радіальний доступ	I	A

рекомендується як стандартний метод, якщо немає вирішальних процедурних міркувань.

3. Оцінка внутрішньолікарняних ризиків:

Основний ПЯ (1): частка пацієнтів, у яких перед випискою з лікарні визначають ФВЛШ. В усіх пацієнтів, госпіталізованих із приводу ГКС без елевації сегмента ST, слід визначати ФВЛШ та реєструвати числове значення.

Чисельник: кількість пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, у яких перед випискою з лікарні було визначено ФВЛШ.

Знаменник: кількість пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST.

Відповідна рекомендація настанови ESC: ехокардіографія I C
рекомендується для оцінки регіонарної та глобальної функції ЛШ та для підтвердження або виключення диференціальних діагнозів.

Основний ПЯ (2): Під час госпіталізації слід визначити рівень ХС-ЛПНЩ.

Чисельник: кількість пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, у яких протягом госпіталізації було визначено рівень ХС-ЛПНЩ.

Знаменник: кількість пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST.

Відповідна рекомендація настанови ESC: статини I A
рекомендуються всім пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST. Метою є зниження рівня ХС-ЛПНЩ щонайменше на 50% від вихідного значення та/або досягнення концентрації ХС-ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл).

4. Антитромботична терапія протягом госпіталізації

Основний ПЯ: частка пацієнтів із «адекватним пригніченням рецепторів P2Y₁₂».

Чисельник: кількість пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, яким на момент виписки з лікарні було призначено інгібітори рецепторів P2Y₁₂.

Знаменник: Пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST, які вижили та яким на момент виписки з лікарні призначено прасугрель, тикагрелор або клопідогрель.

Відповідна рекомендація настанови ESC: Інгібітор рецепторів P2Y₁₂ I A
рекомендується додатково до АСК та застосовується протягом 12 місяців, за винятком випадків, коли є протипоказання або надмірний ризик кровотечі.

5. Вторинна профілактика після виписки

Основний ПЯ: частка пацієнтів, які на момент виписки з лікарні отримують високоінтенсивну терапію статинами (аторвастатин ≥ 40 мг або розувастатин ≥ 20 мг), якщо немає протипоказань.

Чисельник: кількість пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, які на момент виписки з лікарні отримують високоінтенсивну

терапію статинами.

Знаменник: кількість пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, які вижили та на момент виписки з лікарні не мають протипоказань, відхилень, побічних ефектів, алергії або непереносимості високоінтенсивної терапії статинами.

Відповідна рекомендація настанови ESC: статини I A
рекомендуються всім пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST. Метою є зниження рівня ХС-ЛПНЩ щонайменше на 50% від вихідного значення та/або досягнення концентрації ХС-ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл).

Додатковий ПЯ (1): частка пацієнтів із ФВЛШ <40%, які на момент виписки з лікарні приймають інгібітор АПФ (або БРА у разі непереносимості інгібіторів АПФ).

Чисельник: кількість пацієнтів із ФВЛШ <40%, яким на момент виписки з лікарні призначено інгібітор АПФ/БРА.

Знаменник: кількість пацієнтів із ФВЛШ <40%, які вижили та на момент виписки з лікарні відповідають критеріям відбору для застосування інгібітора АПФ/БРА (відсутність тяжкої ниркової недостатності, гіперкаліємії, інших протипоказань, відхилень, побічних ефектів або алергії).

Відповідна рекомендація настанови ESC: Інгібітори АПФ (або БРА у випадках непереносимості) рекомендуються пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST із супутньою гіпертензією, ФВЛШ <40%, діабетом або ССЗ, якщо немає протипоказань (наприклад, тяжкої ниркової недостатності, гіперкаліємії тощо).

Додатковий ПЯ (2): частка пацієнтів із ФВЛШ <40%, які на момент виписки з лікарні приймають бета-блокатори.

Чисельник: кількість пацієнтів із ФВЛШ <40%, яким на момент виписки з лікарні призначено бета-блокатори.

Знаменник: пацієнти з ФВЛШ <40%, які вижили та на момент виписки з лікарні відповідають критеріям відбору для застосування бета-блокаторів.

Відповідна рекомендація настанови ESC: бета-блокатори I A
рекомендуються пацієнтам із порушенням систолічної функції ЛШ або серцевою недостатністю зі зниженою ФВЛШ (<40%).

6. Задоволеність пацієнтів

Основний ПЯ: в усіх пацієнтів слід систематично та організовано отримувати відгуки стосовно якості обслуговування. Вони мають включати такі пункти:

роз'яснення, надані лікарями та медсестрами (щодо хвороби коронарних артерій, користі/ризиків терапії після виписки та подальшого медичного спостереження).

Інформація, яка надається при виписці, стосовно того, що необхідно робити у разі повторної появи симптомів та коли приходити до лікаря.

Чисельник: кількість пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, які вижили та на момент виписки з лікарні дали відгук щодо якості обслуговування.

Знаменник: кількість пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, які вижили та були виписані з лікарні.

Відповідна рекомендація настанови ESC (1): відсутня. НЗ НЗ

Додатковий ПЯ: систематичне визначення в усіх пацієнтів якості життя, обумовленої станом здоров'я, із застосуванням валідованого інструменту оцінки.

Чисельник: кількість пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, які вижили та у яких на момент виписки з лікарні було визначено якість життя, обумовлену станом здоров'я, протягом госпіталізації, із застосуванням валідованого інструменту оцінки.

Знаменник: кількість пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, які вижили та були виписані з лікарні.

Відповідна рекомендація настанови ESC: відсутня. НЗ НЗ

7. КПЯ

Основні КПЯ (з урахуванням можливостей): комбінація окремих ПЯ, зазначених нижче (усі показники оцінюються однаково)

Медичний центр має брати участь у регулярних реєстрових дослідженнях або програмах з оцінки якості.

Частка пацієнтів із NSTEMI, яким проводиться інвазивна коронарна ангіографія протягом 24 годин після постановки діагнозу.

Частка пацієнтів, у яких перед випискою з лікарні визначають ФВЛШ.

Частка пацієнтів із «адекватним пригніченням рецепторів P2Y₁₂».

Частка пацієнтів, які на момент виписки з лікарні отримують високоінтенсивну терапію статинами.

Частка пацієнтів із ФВЛШ <40%, які на момент виписки з лікарні приймають інгібітор АПФ/БРА.

Частка пацієнтів із ФВЛШ <40, які на момент виписки з лікарні приймають бета-блокатори.

Систематичне та організоване отримання в усіх пацієнтів відгуків стосовно якості обслуговування.

Чисельник: усі пацієнти із ГКС без елевації сегмента ST, які вижили та були виписані з лікарні: сума балів (по одному балу за кожен окремий показник).

Знаменник: усі пацієнти із ГКС без елевації сегмента ST, які

вижили та були виписані з лікарні: сума балів (по одному балу за кожен застосований показник, згідно з характеристиками пацієнта та медичного центра).

Відповідна рекомендація настанови ESC: відсутня.

НЗ НЗ

Додаткові КПЯ (усі або жодного): на підставі трьох або п'яти компонентів, залежно від ФВЛШ:

- Розраховується за трьома окремими ПЯ у пацієнтів із ФВЛШ $\geq 40\%$:

(1) Частка пацієнтів із NSTEMI, яким проводиться інвазивна коронарна ангіографія протягом 24 годин після постановки діагнозу.

(2) Частка пацієнтів із «адекватним пригніченням рецепторів P2Y₁₂».

(3) Частка пацієнтів, які на момент виписки з лікарні отримують високоінтенсивну терапію статинами.

- Розраховується за п'ятьма окремими ПЯ у пацієнтів із ФВЛШ $< 40\%$:

(1) Частка пацієнтів із NSTEMI, яким проводиться інвазивна коронарна ангіографія протягом 24 годин після постановки діагнозу.

(2) Частка пацієнтів із «адекватним пригніченням рецепторів P2Y₁₂».

(3) Частка пацієнтів, які на момент виписки з лікарні отримують високоінтенсивну терапію статинами.

(4) Частка пацієнтів із ФВЛШ $< 40\%$, які на момент виписки з лікарні приймають інгібітор АПФ/БРА.

(5) Частка пацієнтів із ФВЛШ $< 40\%$, які на момент виписки з лікарні приймають бета-блокатори.

Чисельник: усі пацієнти із ГКС без елевації сегмента ST, які вижили та були виписані з лікарні: сума балів (по одному балу за кожен окремий показник).

Знаменник: усі пацієнти із ГКС без елевації сегмента ST, які вижили та були виписані з лікарні: сума балів (по одному балу за кожен застосований показник, згідно з характеристиками пацієнта та медичного центра).

8. ПЯ, пов'язані з кінцевими результатами

Додатковий ПЯ: коефіцієнт 30-денної смертності з поправкою на ступінь ризику^c

Чисельник: усі пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST, які померли протягом 30 днів після госпіталізації.

Знаменник: усі пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST, які перебувають під 30-денним подальшим спостереженням.

Відповідна рекомендація настанови ESC: відсутня.

НЗ НЗ

АПФ - ангіотензинперетворювальний фермент; БРА - блокатор рецепторів ангіотензину; ІХС - ішемічна хвороба серця; КПЯ - комбінований показник якості; ЛШ - лівий шлуночок; ПЯ = показник якості; ХКС - хронічні коронарні синдроми; ХХН - хронічна хвороба нирок; ХС-ЛПНЦ - холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ФВЛШ - фракція викиду лівого шлуночка; ESC - Європейське товариство кардіологів; hs-cTn - високочутливий серцевий тропонін; NSTEMI = інфаркт міокарда без елевації сегмента ST.

^aКлас рекомендації.

^bРівень доказовості.

^cКоефіцієнт 30-денної смертності з поправкою на ступінь ризику (тобто з застосуванням логістичної регресійної моделі, скоригованої за показником ризику (на підставі валідованої шкали оцінки ризиків), де 30-денна смертність є залежною змінною.

11 Стратегія ведення пацієнтів

На *Рисунку 13* наведено загальний огляд і плани ведення пацієнтів із ГКС без елевації сегмента.

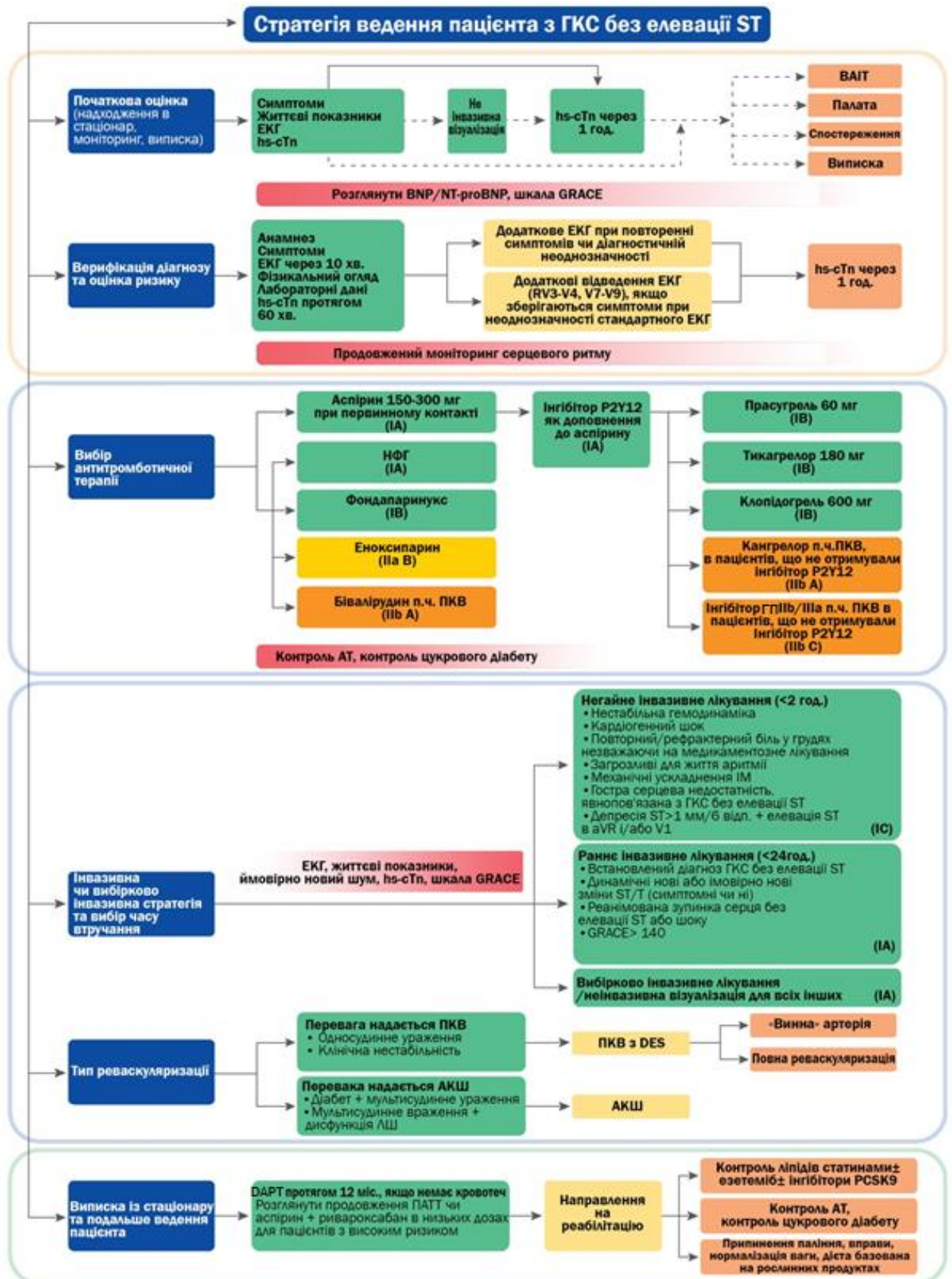


Рисунок 13. Основна ілюстрація. Стратегія ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST.

АКШ - аортокоронарне шунтування; ВАІТ – відділення анестезіології та інтенсивної терапії; ГКС - гострий коронарний синдром; ГП - глікопротеїн; ЕКГ - електрокардіограма/електрокардіографія; НФГ - нефракціонований гепарин; ПКВ - перкутанне коронарне втручання; BNP - натрійуретичний пептид В-типу; DAPT - подвійна антитромбоцитарна терапія; DES - стент із лікарським покриттям; GRACE – Глобальний реєстр гострих коронарних подій; hs-cTn - високочутливий серцевий тропонін; NSTEMI - інфаркт міокарда без елевації сегмента ST; NT-proBNP - N-кінцевий фрагмент натрійуретичного пептиду pro-B-типу; PCSK9 - пропротеїнова конвертаза субтилізин-кексинового типу 9.

Прослухайте аудіороз'яснення до цього рисунка онлайн.

12 Ключові тези

- **Діагноз.** Дискомфорт у грудях без стійкої елевації сегмента ST (ГКС без елевації сегмента ST) є основним симптомом, що ініціює каскад діагностики та лікування. Корелятом патології на рівні міокарда є некроз кардіоміоцитів (ІМ без елевації сегмента ST) або, рідше, ішемія міокарда без пошкодження клітин (нестабільна стенокардія). У пацієнтів із нестабільною стенокардією значно нижчий ризик смерті та вони отримують меншу користь від агресивного фармакологічного лікування та інвазивного втручання.

- **Тести на тропонін.** Рекомендується віддавати перевагу високочутливим тестам на тропонін перед менш чутливими, оскільки вони забезпечують вищу діагностичну точність при однаково низькій вартості. Слід зазначити, що окрім ІМ, багато які серцеві патології спричиняють пошкодження кардіоміоцитів та, відповідно, підвищення рівня серцевого тропоніну.

- **Інші біомаркери.** Інші біомаркери можуть бути клінічно значущими в особливих клінічних ситуаціях, якщо застосовуються в комбінації з не високочутливими тестами на сTn T/I. Рівень СК-МВ швидше знижується після ІМ та може мати додаткову цінність для виявлення раннього повторного інфаркту. Рутинне застосування копептину як додаткового біомаркера для виключення ІМ на ранньому етапі рекомендується у разі відсутності тестів на hs-cTn, що зустрічається все рідше.

- **Швидкі алгоритми підтвердження та виключення.** Враховуючи вищу чутливість та діагностичну точність тестів на hs-cTn для виявлення ІМ під час першого обстеження, їх застосування може скоротити час до другого визначення рівня сTn. Рекомендується застосовувати алгоритм 0 год/1 год (найкращий варіант, забір крові через 0 год та 1 год) або алгоритм 0 год/2 год (другий з найкращих варіантів, забір крові через 0 год та 2 год). Оптимальні порогові значення для виключення та підтвердження було обрано таким чином, щоб мінімальна чутливість та ПЦНР становили 99%, а мінімальна ПЦПР — 70%. В поєднанні з клінічними даними та результатами ЕКГ алгоритми 0 год/1 год та 0 год/2 год дозволяють виявити кандидатів для ранньої виписки та амбулаторного лікування.

- **Чинники, що ускладнюють визначення hs-cTn.** Окрім наявності або відсутності ІМ, на концентрацію hs-cTn впливають чотири клінічні показники. Вплив віку (різниця в концентрації у здорових людей дуже молодого віку та дуже похилого віку становить до 300%), дисфункції нирок (різниця в концентрації у пацієнтів із дуже високою та дуже низькою ШКФ, які не мають інших захворювань, становить до 300%) та початку болю в грудях (>300%) є

суттєвим, а вплив статі — помірним ($\approx 40\%$)

- **Оцінка ризику ішемії.** Початкові рівні cTn надають прогностичну інформацію щодо смертності в коротко- та довгостроковій перспективі додатково до клінічних даних і показників ЕКГ. Чим вищі рівні hs-cTn, тим більший ризик смерті. В усіх пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST слід також визначати сироватковий креатинін та ШКФ, оскільки ці показники впливають на прогнози та є основними елементами оцінки ризику за шкалою GRACE, що є більш ефективною, ніж (суб'єктивна) оцінка лікарем ризику смерті або ІМ. Натрійуретичні пептиди можуть надати додаткову прогностичну інформацію та допомогти у стратифікації ризиків.

- **Оцінка ризику кровотечі.** Оцінка ризику за критеріями ARC-HBR являє собою прагматичний підхід з урахуванням сучасних досліджень, проведених за участю пацієнтів із ВРК, які раніше не включалися в клінічні дослідження з оцінки тривалості або інтенсивності DAPT. Показник шкали PRECISE-DAPT можна застосовувати при прийнятті інформованого рішення щодо тривалості DAPT, він має помірну прогностичну цінність для визначення ризику великої кровотечі. Значення цих показників для покращення кінцевих результатів у пацієнтів залишається невстановленим.

- **Неінвазивна візуалізація.** Навіть після виключення ІМ може бути показана планова неінвазивна або інвазивна візуалізація, залежно від клінічної оцінки. КТКА може бути варіантом для пацієнтів із низькою та помірною клінічною імовірністю нестабільної стенокардії, оскільки нормальні результати сканування виключають ІХС. КТ-коронаграфія має високу ПЦНР для виключення ГКС (за рахунок виключення ІХС) та забезпечує чудові результати у пацієнтів, які потрапляють до відділення невідкладної допомоги з низькою або проміжною передтестовою ймовірністю ГКС та нормальними результатами КТКА. Крім того, попередня візуалізація методом КТКА знижує потребу в проведенні інвазивної коронарної ангіографії у пацієнтів із високим ризиком. Стрес-візуалізація за допомогою серцевого магнітного резонансу, стрес-ехокардіографія або ядерна візуалізація також є можливими варіантами, залежно від оцінки ризиків.

- **Стратифікація ризиків при застосуванні інвазивної стратегії.** Раннє рутинне інвазивне втручання протягом 24 год після госпіталізації рекомендується пацієнтам із NSTEMI на підставі результатів тесту на hs-cTn, показника ризику за шкалою GRACE >140 та динамічних нових або імовірно нових змін сегмента ST, оскільки це покращує показники ТНКП та, можливо, ранньої виживаності. Негайна інвазивна ангіографія необхідна пацієнтам із високим ступенем нестабільності, враховуючи гемодинамічний статус, аритмії, гостру серцеву недостатність або стійкий біль у грудях. При всіх інших клінічних проявах можна застосовувати стратегію селективного інвазивного втручання, враховуючи результати неінвазивного обстеження або клінічної оцінки ризиків.

- **Стратегії реваскуляризації.** Основні технічні аспекти проведення ПКВ пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST не відрізняються від стратегій інвазивного обстеження та реваскуляризації при інших проявах ІХС. У пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, яким проводиться інвазивне обстеження з ПКВ

або без нього перевагу слід віддавати застосуванню радіального доступу. При ГКС без елевації сегмента ST часто відзначається багатосудинне ураження. Рішення щодо часу проведення та повноти реваскуляризації слід приймати з урахуванням функціональної значущості всіх стенозів, віку, загального стану пацієнта, супутніх захворювань та функції лівого шлуночка.

- **Інфаркт міокарда без обструкції коронарних артерій.** MINOCA обумовлений різномірною групою глибинних причин, які можуть включати як коронарні, так і некоронарні патологічні стани, причому останні охоплюють кардіальні та екстракардіальні порушення. За узгодженою думкою експертів, з цієї групи виключаються міокардит і синдром Такоцубо. Серцевий магнітний резонанс є одним із ключових візуалізаційних діагностичних інструментів, оскільки у понад 85% пацієнтів він допомагає виявити глибинну причину та визначити відповідне подальше лікування.

- **Спонтанне розшарування коронарної артерії.** Визначається як неатеросклеротичне, нетравматичне або ятрогенне розділення оболонок коронарних артерій внаслідок крововиливу у ваза-вазурум або розриву інтими. Становить до 4% усіх випадків ГКС, але набагато вища захворюваність (22–35% усіх випадків ГКС) реєструється серед жінок віком <60 років. Внутрішньокоронарна візуалізація є дуже інформативною для постановки діагнозу та визначення лікування. Варіанти консервативного лікування залишаються невстановленими.

- **Попереднє лікування інгібіторами рецепторів P2Y₁₂.** Рутинне попереднє лікування інгібітором рецепторів P2Y₁₂ у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, у яких невідома анатомія коронарних судин та планується раннє інвазивне втручання, не рекомендується з огляду на відсутність підтверженої користі. Однак його доцільність можна розглянути в окремих випадках з урахуванням ризику кровотечі в пацієнта.

- **Антитромбоцитарна терапія після лікування.** Зазвичай рекомендується 12-місячна DAPT, що складається з потужного інгібітора рецепторів P2Y₁₂ додатково до АСК, незалежно від типу стенту (якщо немає протипоказань). Наразі запроваджуються нові варіанти. Тривалість DAPT може бути скорочено (<12 місяців), подовжено (>12 місяців) або модифіковано шляхом заміни компонентів або деескалації DAPT. Такі рішення залежать від індивідуальної клінічної оцінки та обумовлені ішемічним і геморагічним ризиком пацієнта, виникненням небажаних явищ, наявністю супутніх захворювань, прийомом супутніх лікарських засобів та доступністю відповідних препаратів.

- **Трикомпонентна антитромботична терапія.** Щонайменше у 6–8% пацієнтів, яким виконується ПКВ, довгострокова оральна антикоагуляція показана та має тривати. З міркувань безпеки слід віддавати перевагу не АВК, а НОАК, якщо пацієнти відповідають критеріям щодо їх застосування. DAT із прийомом НОАК у рекомендованій дозі для профілактики інсульту та SAPT (бажано клопідогрелем, який у проведених дослідженнях обирали у понад 90% випадків) рекомендується як стандартна стратегія тривалістю до 12 місяців після короткого періоду (до 1 тижня) ТАТ (із прийомом НОАК та отриманням DAPT).

ТАТ може бути подовжена до 1 місяця, якщо ішемічний ризик є вищим, ніж ризик кровотечі.

13 Недостатність даних щодо надання допомоги при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента ST та подальші дослідження

Недостатність даних щодо надання допомоги при ГКС без елевації сегмента ST

Необхідні РКД

МОДЕЛЮВАННЯ ПРОГНОЗУ РИЗИКІВ

Не встановлено, чи дійсно стратифікація ризиків із застосуванням багатофакторних моделей прогнозування ризиків покращує клінічні результати у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST.

Рандомізація пацієнтів до групи застосування алгоритмів лікування на підставі показників, розрахованих за місцем надання допомоги, або до групи звичайного лікування.

Відсутні спеціалізовані РКД з оцінки значення стратегії ведення пацієнтів на підставі моделі прогнозування ризиків (показник за шкалою PRECISE-DAPT, критерії ARC-HBR) для визначення тривалості DAPT після ПКВ з приводу ГКС без елевації сегмента ST.

Рандомізація пацієнтів до групи застосування стратегії ведення на підставі моделей прогнозування ризиків для визначення тривалості DAPT, або до групи звичайного лікування.

СТРАТЕГІЇ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ

Не встановлено ефективність і безпеку застосування пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST оральних інгібіторів рецепторів P2Y₁₂ перед проведенням інвазивної коронарної ангіографії.

Спеціалізовані РКД з оцінки попереднього лікування тикагрелором (та, окремо, клопідогрелем) порівняно з плацебо, на відміну від навантаження після ангіографії у пацієнтів, яким виконується ПКВ.

Ефективність і безпека раннього застосування в/в бета-блокаторів перед раннім або пізнім інвазивним втручанням у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST залишається під питанням.

Рандомізація пацієнтів до групи застосування в/в бета-блокаторів або до групи звичайного лікування перед інвазивною коронарною ангіографією.

Подальшої оцінки потребує користь довгострокової терапії бета-блокаторами для пацієнтів із ФВЛШ >40%.

Рандомізація пацієнтів із ФВЛШ >40%, які приймали бета-блокатори протягом 1 року після події, до груп, де застосовується або не застосовується довгострокова терапія.

БІОМАРКЕРИ

Необхідно дослідити значення оцінки функції тромбоцитів або генетичного аналізу для деескалації терапії оральними інгібіторами рецепторів P2Y₁₂ через

РКД із необхідною статистичною потужністю для визначення стратегії деескалації на підставі оцінки функції тромбоцитів або генетичного аналізу

місяць після ПКВ з приводу ГКС без елевації сегмента ST.

Якою є додаткова цінність біомаркерів, інших ніж hs-cTn, для швидкого виключення ГКС без елевації сегмента ST, порівняно зі звичайними методами?

порівняно зі звичайним лікуванням згідно з практичними рекомендаціями.

Рандомізація пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST до групи діагностики з визначенням біомаркерів додатково до звичайних методів або до групи без визначення біомаркерів.

ЧАС ПРОВЕДЕННЯ АНГІОГРАФІЇ ТА РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ

Яким є оптимальний час проведення інвазивної ангіографії пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST, які мають високий ризик?

Пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST, які мають низький ризик, слід проводити рутинне або селективне інвазивне обстеження?

Не встановлено оптимальну інвазивну стратегію для жінок із ГКС без елевації сегмента ST.

Яке значення має стрес-тестування з використанням КТКА або інших візуалізаційних методів для пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, які мають низький ризик, або для пацієнтів із сумнівним діагнозом NSTEMI?

Яке значення має FFR-КТ додатково до КТКА для оцінки ролі несприятливих характеристик бляшки та несприятливих гемодинамічних показників у визначенні ГКС?

Подальшого дослідження потребують порівняльні дослідження безпеки та ефективності рутинного і селективного інвазивного обстеження ослаблених пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST.

Переважно через труднощі з набором учасників, пацієнти літнього віку

Подальші РКД з різними інтервалами часу до ангіографії в межах 72 годин після госпіталізації.

Рандомізація пацієнтів, стратифікованих за категорією ризику, до груп застосування рутинної або селективної інвазивної стратегії.

РКД із достатньою статистичною потужністю для виявлення потенційних відмінностей, пов'язаних зі статтю, у стратегіях лікування пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST.

Діагностичні РКД, в яких оцінюються рутинні неінвазивні стратегії візуалізаційної анатомічної або функціональної оцінки перед ІСА, та які мають достатню статистичну потужність для оцінки клінічних кінцевих точок.

Діагностичні РКД з порівняння додаткової цінності FFR-КТ до стратегії неінвазивної анатомічної оцінки (КТ-коронарографія).

Ослаблені пацієнти, у яких при першому обстеженні виявляється ГКС без елевації сегмента ST без ішемії, що триває, або гемодинамічної нестабільності, мають бути рандомізовані до проведення рутинної або селективної інвазивної коронарної ангіографії.

Багатоцентрові РКД з оцінки безпеки та ефективності різних стратегій лікування

недостатньо представлені в клінічних дослідженнях з оцінки інвазивних стратегій у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST.

Невідомо, чи є додаткові критерії необхідності ургентного втручання в популяції пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, окрім тих, що зазначені в описі негайної інвазивної стратегії.

Не встановлено, чи слід пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST проводити реваскуляризацію лише інфаркт-опосередкованої судини, чи виконувати повну реваскуляризацію.

Не встановлено цінність оцінки гемодинаміки на підставі FFR інфаркт-неопосередкованих судин для прийняття рішення щодо повної реваскуляризації при ГКС без елевації сегмента ST.

У пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST при хворобі коронарних судин із багатосудинним ураженням слід віддавати перевагу ПКВ або АКШ?

Необхідно досягти повної реваскуляризації під час індексного втручання або поетапно?

Не визначено роль і тип черезшкірних пристроїв для механічної підтримки кровообігу в пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST та КШ.

за участю достатньої кількості пацієнтів літнього віку з ГКС без елевації сегмента ST.

Заслуговують на належну оцінку варіанти стратифікації ризиків для виявлення уразливих популяцій, які можуть отримати найбільшу користь від раннього інвазивного обстеження (а також, можливо, від негайного інвазивного обстеження).

РКД з оцінки ПКВ лише на інфаркт-опосередкованої судини на підставі неінвазивної візуалізації та/або коронарографії порівняно з повною реваскуляризацією з проведенням ПКВ (або АКШ).

Рандомізація пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST та багатосудинним ураженням до проведення ПКВ за показаннями з урахуванням FFR інфаркт-опосередкованих судин або без нього.

Спеціалізовані дослідження за участю пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST на фоні хвороби з багатосудинним ураженням, рандомізованих до проведення ПКВ порівняно з АКШ, у тому числі з інвазивним та/або неінвазивним обстеженням.

Для порівняння негайної та поетапної повної реваскуляризації необхідно провести РКД за участю пацієнтів із багатосудинним ураженням.

Необхідно оцінити стратегії застосування черезшкірних пристроїв для механічної підтримки кровообігу в пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST та КШ у порівнянні зі стандартними методами.

ДОВГОСТРОКОВЕ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ

Необхідно визначити оптимальну схему навчальних програм після ГКС без

Рандомізація пацієнтів до застосування різних програм реабілітації після ГКС

елевації сегмента ST.

Слід визначити, чи покращуються клінічні результати та чи зменшується частота випадків госпіталізації при застосуванні інгібіторів неприлізину в особливій групі пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST з порушенням систолічної функції ЛШ.

Якою є цінність тривалої терапії бета-блокаторами та тривалої терапії інгібіторами АПФ/БРА у пацієнтів із нормальною функцією ЛШ та відсутністю інших показань до отримання такої терапії?

Яка довгострокова антитромботична терапія є оптимальною для пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, які перенесли перкутанну коронарну реваскуляризацію?

Вплив вад клапанів серця у пацієнтів із ІХС та ГКС без елевації сегмента ST не встановлений та підлягає дослідженню.

без елевації сегмента ST.

Пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST із порушенням систолічної функції ЛШ мають бути рандомізовані до отримання терапії інгібітором неприлізину порівняно зі стандартним лікуванням.

РКД із порівняння тривалої терапії бета-блокаторами та терапії інгібіторами АПФ/БРА до відміни у пацієнтів із нормальною функцією ЛШ за відсутності інших показань після ГКС без елевації сегмента ST.

Спеціалізовані РКД з порівняння різних комбінацій потужних антитромботичних препаратів та визначення співвідношення користі-ризиків з точки зору ішемічних/геморагічних явищ.

Необхідно оцінити стратегію із застосуванням лише реваскуляризації порівняно зі стратегією реваскуляризації та лікування вад клапанів серця (нетяжкі захворювання, в тому числі стеноз аорти та мітральна регургітація).

АПФ - ангіотензинперетворювальний фермент; АКШ - аортокоронарне шунтування; БРА - блокатор рецепторів ангіотензину; ГКС - гострі коронарні синдроми; ІХС - ішемічна хвороба серця; КШ - кардіогенний шок; ЛШ - лівий шлуночок; РКД - рандомізоване контрольоване дослідження; ФВЛШ - фракція викиду лівого шлуночка; ПКВ - перкутанне коронарне втручання; ARC-HBR - Академічний дослідницький консорціум – Високий ризик кровотечі; DAPT - подвійна антитромбоцитарна терапія; FFR - резерв фракційного кровотоку; FFR-КТ - резерв фракційного кровотоку-комп'ютерна томографія; hs-сТn - високочутливий серцевий тропонін; NSTEMI - інфаркт міокарда без елевації сегмента ST; PRECISE-DAPT - Попереднє прогнозування ускладнень кровотечі у пацієнтів, яким проводиться імплантація стента та наступна подвійна антитромбоцитарна терапія.

14 Що можна і чого не можна робити

Рекомендації щодо діагностики, стратифікації ризиків, Клас^a Рівень^b візуалізації та моніторингу серцевого ритму в пацієнтів із підозрою на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST

Діагностика та стратифікація ризиків

Під час діагностики та первинної короткострокової стратифікації ризиків рекомендується розглядати комбінацію клінічного анамнезу, симптомів, основних фізіологічних показників, інших даних фізикального обстеження, ЕКГ та результатів лабораторних

I В

аналізів, у тому числі тестів на hs-cTn³.

Рекомендується одразу після госпіталізації визначити рівень I B
серцевих тропонінів із застосуванням високочутливих тестів та
отримати результати протягом 60 хв після забору зразка крові<sup>3,10–
13,29–31,34</sup>

Рекомендується отримати ЕКГ у 12 відведеннях протягом 10 хв I B
після першого контакту з медпрацівником та забезпечити негайну
інтерпретацію її результатів досвідченим лікарем²¹.

У разі повторної появи симптомів або сумнівності діагнозу I C
рекомендується отримати додаткову ЕКГ у 12 відведеннях.

У разі наявності тесту на hs-cTn із валідованим алгоритмом I B
0 год/1 год рекомендується застосовувати алгоритм ESC 0 год/1 год
із забором крові через 0 годин та 1 годину^{30,33,35,36,39,68,69,75,76}

Додаткове тестування через 3 години рекомендується у випадках, I B
коли перші два визначення серцевого тропоніну за алгоритмом
0 год/1 год не дають змоги зробити остаточний висновок, а
клінічний стан все ще вказує на ГКС⁸⁵.

У разі наявності тесту на hs-cTn із валідованим алгоритмом I B
0 год/2 год, рекомендується застосовувати алгоритм ESC 0 год/2 год
із забором крові через 0 год та 2 год як альтернативу алгоритму ESC
0 год/1 год^{33,39,75,78,84}.

Додаткові ЕКГ у відведеннях V3R, V4R, V7–V9 рекомендуються у I C
разі підозри на ішемію, що триває, коли стандартні відведення не
дозволяють зробити остаточний висновок.

У цілях початкової діагностики не рекомендується рутинне III B
визначення таких біомаркерів як h-FABP або копептин, додатково до
hs-cTn^{47,48,51,52,54,118}

Візуалізація

Пацієнтам із серцевим нападом або гемодинамічною нестабільністю I C
імовірно серцево-судинної етіології рекомендується проведення
ехокардіографії досвідченими лікарями одразу після ЕКГ у
12 відведеннях.

Пацієнтам без рецидивуючого болю в грудях, з нормальними I B
результатами ЕКГ та нормальними рівнями серцевого тропоніну
(бажано високої чутливості), але все ще з підозрою на ГКС,
рекомендується перед прийняттям рішення про інвазивне втручання
провести неінвазивний стрес-тест на індуковану ішемію (бажано з
візуалізацією) або виконати КТ-коронарографію^{91,92,98,101,105–108}.

Ехокардіографія рекомендується для оцінки регіонарної та I C
глобальної функції ЛШ та для підтвердження або виключення
диференціальних діагнозів^c.

КТКА рекомендується як альтернатива інвазивній коронарній I A

ангіографії для виключення ГКС у тих випадках, коли ймовірність ІХС є низькою або проміжною та коли показники серцевого тропоніну та/або ЕКГ лежать у межах норми або не дозволяють зробити остаточний висновок ^{105,108,110-114}		
Моніторинг		
Рекомендується безперервний моніторинг серцевого ритму, доки не буде підтверджено або виключено діагноз NSTEMI.	I	C
Рекомендується госпіталізувати пацієнтів із NSTEMI до відділення з можливістю моніторингу.	I	C
Для пацієнтів із NSTEMI з низьким ризиком кардіоаритмій рекомендується моніторинг серцевого ритму протягом 24 годин або до проведення ПКВ (залежно від того, що відбудеться раніше) ^d .	I	C
Для пацієнтів із NSTEMI із підвищеним ризиком кардіоаритмій рекомендується моніторинг серцевого ритму протягом >24 годин ^e .	I	C
Рекомендації щодо визначення біомаркерів для прогностичної стратифікації		
Окрім діагностичної ролі hs-cTn, рекомендується періодично визначати його рівень для оцінки прогнозів ^{12,13,119,120} .	I	B
Для оцінки ризиків і прогнозів не рекомендується рутинне визначення додаткових біомаркерів, таких як серединний фрагмент натрійуретичного пептиду pro-A-типу, високочутливий С-реактивний білок, серединний фрагмент проадреномедуліну, GDF-15, копептин і h-FABP ^{50,127,129} .	III	B
Рекомендації щодо антитромботичної терапії у пацієнтів із гострим коронарним синдром без елевації сегмента ST, яким виконується перкутанне коронарне втручання		
Антитромбоцитарна терапія		
АСК рекомендується всім пацієнтам, які не мають протипоказань, у початковій оральній НД 150–300 мг (або 75–250 мг в/в) та ПД 75–100 мг 1 р/д. для довгострокового лікування ¹⁷⁹⁻¹⁸¹ .	I	A
Інгібітор рецепторів P2Y ₁₂ рекомендується додатково до АСК та застосовується протягом 12 місяців, за винятком випадків, коли є протипоказання або надмірний ризик кровотечі ^{170,171,182} .	I	A
Варіанти:		
• Прасугрель для пацієнтів, які раніше не застосовували інгібітори рецепторів P2Y ₁₂ та яким проводиться ПКВ (60 мг НД, 10 мг/д як стандартна доза, 5 мг/д для пацієнтів віком ≥75 років або з масою тіла <60 кг) ¹⁷¹ .	I	B
• Тикагрелор незалежно від запланованої стратегії лікування (інвазивна або консервативна) (180 мг НД, 90 мг 2 р/д.) ¹⁷⁰ .	I	B
• Клопідогрель (300–600 мг НД, 75 мг щоденна доза), лише у випадках, коли прасугрель або тикагрелор недоступні, погано	I	C

переносяться або протипоказані ^{182,183} .		
Застосування антагоністів ГП IIb/IIIa пацієнтам, у яких невідома анатомія коронарних судин, не рекомендується ^{188,189} .	III	A
Не рекомендується рутинно призначати попереднє лікування інгібітором рецепторів P2Y ₁₂ пацієнтам, у яких невідома анатомія коронарних судин та планується рання інвазивна терапія ^{174,177,190,191}	III	A
Периінтервенційна антикоагулянтна терапія		
Парентеральна антикоагуляція рекомендується для всіх пацієнтів додатково до антитромбоцитарної терапії при постановці діагнозу та, особливо, під час процедур реваскуляризації, з урахуванням ризику ішемії та кровотечі ^{192,193} .	I	A
Пацієнтам, яким виконується ПКВ, рекомендується застосовувати НФГ (в/в болюсне введення під час ПКВ у скоригованій за масою тіла дозі 70–100 МО/кг або 50–70 МО/кг у комбінації з інгібітором ГП IIb/IIIa; цільовий діапазон активованого часу згортання становить 250–350 с або 200–250 с, якщо застосовується інгібітор ГП IIb/IIIa).	I	A
У випадках консервативного лікування або логістичних обмежень, які не дають можливості провести пацієнту ПКВ в межах рекомендованого часового діапазону, рекомендується фондапаринукс та одноразове болюсне введення НФГ під час ПКВ ¹⁸³ .	I	B
Рекомендується обирати антикоагулянтний препарат з урахуванням як ішемічного, так і геморагічного ризику, а також з урахуванням профілю ефективності та безпеки обраного препарату.	I	C
Перехресне застосування НФГ та НМГ не рекомендується ¹⁹⁶ .	III	B
Рекомендації щодо постінтервенційної та підтримувальної терапії у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST		
Пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST, яким імплантовано коронарний стент, рекомендується 12-місячна DAPT із застосуванням інгібітора рецепторів P2Y ₁₂ додатково до АСК, якщо немає протипоказань, наприклад, надмірного ризику кровотечі ^{170,171,225} .	I	A
Рекомендації щодо застосування антиішемічних препаратів у гострій фазі гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST		
Сублінгвальні або в/в нітрати та ранній початок терапії бета-блокаторами рекомендуються для пацієнтів із тривалими ішемічними симптомами та без протипоказань.	I	C
Рекомендується продовжувати довгострокову терапію бета-блокаторами, якщо у пацієнта немає вираженої серцевої недостатності.	I	C
В/в нітрати рекомендуються для пацієнтів із неконтрольованою	I	C

гіпертензією або ознаками серцевої недостатності.

Рекомендації щодо комбінації антитромбоцитарних препаратів та антикоагулянтів у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST, які потребують тривалої оральної антикоагуляції

Профілактику інсульту слід застосовувати в пацієнтів із ФП, які мають ≥ 1 незалежних від статі факторів ризику інсульту CHA₂DS₂-VASc (≥ 1 бал у чоловіків або ≥ 2 бали у жінок). Пацієнтам із ≥ 2 незалежними від статі факторами ризику інсульту рекомендуються ОАК^{255–259}.

I A

Пацієнти, яким виконується коронарне стентування

Антикоагуляція

Пацієнтам, які отримували АВК, під час ПКВ рекомендується додаткова парентеральна антикоагуляція, незалежно від часу прийому останньої дози всіх НОАК та за умови що МНВ становить $< 2,5$.

I C

Антитромбоцитарна терапія

У пацієнтів із ФП (CHA₂DS₂-VASc — ≥ 1 бал у чоловіків та ≥ 2 бали у жінок) після короткого періоду ТАТ (до 1 тижня з моменту гострого явища) ДАТ рекомендується як стандартна стратегія із застосуванням НОАК у рекомендованій дозі для профілактики інсульту та одного орального антитромбоцитарного препарату (бажано клопідогрелю)^{238–241,244,245}.

I A

Рекомендується перипроцедурне застосування ДАРТ, що складається з АСК та клопідогрелю, тривалістю до 1 тижня^{238–241,244,245}.

I A

Пацієнтам, які приймають ОАК, рекомендується припинити антитромбоцитарну терапію через 12 місяців^{236–239,246}.

I B

Застосування тикагрелору або прасугрелю як складової частини ТАТ не рекомендоване.

III C

Рекомендації щодо коронарної реваскуляризації

Часові межі інвазивного втручання

Стратегія негайного інвазивного втручання (< 2 год) рекомендується для пацієнтів, у яких задовольняється хоча б один із перелічених критеріїв високого ризику:

I C

- Гемодинамічна нестабільність або КШ.
- Рецидивуючий або рефрактерний біль у грудях незважаючи на консервативне лікування.
- Небезпечні для життя аритмії.
- Механічні ускладнення ІМ.
- Серцева недостатність, чітко пов'язана з ГКС без елевації сегмента ST.
- Наявність депресії сегмента ST > 1 мм у ≥ 6 відведеннях

<p>додатково до елевації сегмента ST у відведеннях aVR та/або V1.</p> <p>Стратегія раннього інвазивного втручання протягом 24 годин I</p> <p>рекомендується для пацієнтів, у яких задовольняється будь-який із перелічених критеріїв високого ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Диагноз NSTEMI, який підозрюється на підставі діагностичного алгоритму, рекомендованого в розділі 3. • Динамічні або ймовірно нові зміни в суміжному сегменті ST/T, що може свідчити про ішемію, що триває. • Транзиторна елевація сегмента ST^{273,362}. • Показник ризику за шкалою GRACE >140^{271,272,277}. <p>Для пацієнтів із низьким ризиком рекомендується селективна I</p> <p>інвазивна стратегія після належного обстеження на ішемію або виявлення обструктивної ІХС методом КТКА^{267,268,363}.</p>	I	A
Технічні аспекти		
<p>Радіальний доступ рекомендується як стандартний підхід, якщо I</p> <p>немає вирішальних процедурних міркувань^{336,337}.</p> <p>При будь-якому ПКВ рекомендується віддавати перевагу DES, а не I</p> <p>металічним стентам без покриття, незалежно від перелічених чинників:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Клінічна картина. • Тип ураження. • Заплановане некардіальне хірургічне втручання. • Очікувана тривалість DAPT. • Супутня антикоагулянтна терапія^{354,365,366} <p>Рекомендується обирати стратегію реваскуляризації (ситуативне I</p> <p>ПКВ інфаркт-опосередкованої судини/багатосудинне ПКВ/ АКШ) з врахуванням клінічного статусу пацієнта, супутніх захворювань та тяжкості медичного стану [тобто розповсюдження та ангіографічних характеристик ураження (наприклад, показник шкали оцінки SYNTAX)], згідно з принципами, застосовними при стабільній ІХС³⁵⁰. Однак рішення щодо негайного ПКВ з приводу стенозу, що спричинив гострий стан, не вимагає консиліуму кардіологів.</p>	I	A
Рекомендації щодо інфаркту міокарда без обструкції коронарних артерій		
<p>До всіх пацієнтів із початковим робочим діагнозом MINOCA I</p> <p>рекомендується застосовувати алгоритм діагностики, щоб відрізнити справжній MINOCA від альтернативних діагнозів.</p> <p>Рекомендується проводити CMR всім пацієнтам із MINOCA без I</p> <p>очевидних глибинних причин³⁷⁰.</p> <p>Ведення пацієнтів із початковим діагнозом MINOCA та остаточно I</p> <p>встановленою глибинною причиною рекомендується здійснювати згідно з протоколами лікування конкретного захворювання.</p>	I	C
Рекомендації щодо пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST, які мають серцеву недостатність або кардіогенний шок		

Екстрена коронарографія рекомендована для пацієнтів із КШ як ускладненням ГКС ^{205,416,417} .	I	B
Для пацієнтів із КШ внаслідок ГКС без елевації сегмента ST, незалежно від часу, що минув від появи симптомів, рекомендується екстрене проведення ПКВ на судині, що спричинила гострий стан, якщо анатомія коронарних судин дозволяє виконати ПКВ ^{205,417} .	I	B
Екстрене АКШ рекомендується для пацієнтів із КШ, якщо анатомія коронарних судин не дозволяє виконати ПКВ ^{205,417} .	I	B
Рекомендується без затримок виконати екстрену ехокардіографію, щоб оцінити функцію ЛШ і клапанів серця та виключити механічні ускладнення.	I	C
У разі гемодинамічної нестабільності рекомендується екстрене усунення механічних ускладнень ГКС шляхом хірургічного втручання або встановлення катетеру, за рішенням бригади кардіологів.	I	C
Не рекомендується рутинне застосування ВАБКП у пацієнтів із КШ та відсутністю механічних ускладнень внаслідок ГКС ^{413,414,415} .	III	B
Рутинна невідкладна реваскуляризація інфаркт-неопосередкованих судин у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST з багатосудинним ураженням, у яких відзначається КШ, не рекомендується ^{346,408} .	III	B
Рекомендації щодо цукрового діабету в пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST		
Рекомендується проводити скринінг усіх пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST на діабет та періодично відстежувати рівні глюкози в крові у пацієнтів із підтвердженим діабетом або гіперглікемією на момент госпіталізації.	I	C
Рекомендується уникати гіпоглікемії ⁴²⁴⁻⁴²⁷ .	I	B
Рекомендації для пацієнтів із хронічною хворобою нирок і гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST		
Стратифікація ризиків при ХХН		
До пацієнтів із ХХН рекомендується застосовувати такі самі стратегії діагностики та лікування (може бути необхідним коригування дози), що й до пацієнтів із нормальною функцією нирок.	I	C
В усіх пацієнтів рекомендується визначати ШКФ для оцінки функції нирок.	I	C
Реваскуляризація міокарда у пацієнтів із ХХН		
При інвазивному втручанні рекомендується застосовувати низько- або ізоосмолярні контрастні речовини (у якомога нижчому об'ємі) ^{205,441,442,445,446} .	I	A
Рекомендації щодо осіб похилого віку з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST		

До пацієнтів літнього віку рекомендується застосовувати такі самі діагностичні стратегії, як і до молодших пацієнтів ⁴⁵⁸ .	I	B
До пацієнтів літнього віку рекомендується застосовувати такі самі інтервенційні стратегії, як і до молодших пацієнтів ^{463,467} .	I	B
Антитромботичний препарат і його дозу, а також вторинну профілактику слід обирати з урахуванням функції нирок і конкретних протипоказань ⁴⁶¹ .	I	B
Рекомендації щодо модифікації стилю життя після гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST		
Модифікація стилю життя додатково до відповідного фармакологічного лікування рекомендується з метою зниження смертності з будь-якої причини та серцево-судинної смертності, а також для зменшення захворюваності та покращення якості життя, обумовленої станом здоров'я ⁴⁸⁷⁻⁴⁹⁷ .	I	A
Когнітивно-поведінкова терапія рекомендується з метою допомогти пацієнтам вести здоровий спосіб життя ⁴⁹⁸⁻⁵⁰⁰ .	I	A
Багатопрофільна кардіореабілітація на основі фізичних вправ рекомендується для пацієнтів із ІХС як ефективний метод досягти здорового способу життя та управляти факторами ризику з метою зниження смертності з будь-якої причини та серцево-судинної смертності, а також для зменшення захворюваності та покращення якості життя, обумовленої станом здоров'я ^{487,497,501} .	I	A
Рекомендується залучення медпрацівників різних спеціалізацій (кардіологів, терапевтів, медсестер, дієтологів, фізіотерапевтів, психологів, фармацевтів) з метою зниження смертності з будь-якої причини та серцево-судинної смертності, а також для зменшення захворюваності та покращення якості життя, обумовленої станом здоров'я ^{492,499,502,503} .	I	A
Психологічні втручання рекомендуються для зменшення симптомів депресії у пацієнтів із ІХС з метою покращення якості життя, обумовленої станом здоров'я ^{504,505} .	I	B
Пацієнтам із ІХС, особливо людям літнього віку, рекомендується щорічна вакцинація від грипу з метою покращення показників захворюваності ⁵⁰⁵⁻⁵¹¹ .		
Рекомендації щодо довгострокового фармакологічного лікування після гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST (за винятком антитромботичних препаратів)		
Ліпідознижувальні препарати		
Статини рекомендовані всім пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST. Метою є зниження рівня ХС-ЛПНЩ на $\geq 50\%$ від вихідного значення та/або досягнення концентрації ХС-ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл) ^{533,534} .	I	A

Якщо цільове значення ХС-ЛПНЩ ^f не досягається через 4–6 тижнів при максимально переносимій дозі статину, рекомендується комбінація з езетимібом ^{514,535} .	I	B
Якщо цільове значення ХС-ЛПНЩ ^f не досягається через 4–6 тижнів незважаючи на терапію статином та езетимібом у максимально переносимій дозі, рекомендується додати інгібітор PCSK9 ^{520,535} .	I	B
Інгібітори АСЕ або препарати групи ARB		
Інгібітори АПФ (або БРА у разі непереносимості АПФ) рекомендовані пацієнтам із серцевою недостатністю зі зниженою ФВЛШ (<40%), діабетом або ХХН, якщо немає протипоказань (наприклад, тяжкої ниркової недостатності, гіперкаліємії тощо) з метою зниження смертності з будь-якої причини та внаслідок серцево-судинних захворювань, а також зменшення частоти серцево-судинних ускладнень ^{536–538} .	I	A
Бета-блокатори		
Бета-блокатори рекомендовані пацієнтам із порушенням систолічної функції ЛШ або серцевою недостатністю зі зниженою ФВЛШ (<40%) ⁵³⁹⁻⁵⁴¹ .	I	A
АМР		
АМР рекомендовані пацієнтам із серцевою недостатністю зі зниженою ФВЛШ (<40%) з метою зниження смертності з будь-якої причини та внаслідок серцево-судинних захворювань, а також зменшення частоти серцево-судинних ускладнень ^{548,549} .	I	A
Інгібітори протонної помпи		
Пацієнтам, які отримують монотерапію АСК, DAPT, DAT, TAT або монотерапію ОАК, та мають високий ризик шлунково-кишкової кровотечі, рекомендується супутнє застосування інгібітора протонної помпи з метою зменшення ризику шлункових кровотеч ¹⁶⁹ .	I	A

АВК - антагоніст вітаміну К; АКШ - аортокоронарне шунтування; АМР - антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів; АПФ - ангіотензинперетворювальний фермент; БРА - блокатор рецепторів ангіотензину; ВАБК - внутрішньоаортальна балонна контрпульсація; ГКС - гострі коронарні синдроми; ГП - глікопротеїн; ЕКГ - електрокардіограма/електрокардіографія; ІМ - інфаркт міокарда; ІХС - ішемічна хвороба серця; КШ - кардіогенний шок; МНВ - міжнародний коефіцієнт нормалізації; ЛШ - лівий шлуночок; НМГ - низькомолекулярний гепарин; НД - навантажувальна доза; НОАК - оральний антикоагулянт, що не належить до антагоністів вітаміну К; НФГ = нефракціонований гепарин; ОАК - оральна антикоагуляція/оральний антикоагулянт; ПД - підтримувальна доза; СМР - серцевий магнітний резонанс; ФВЛШ - фракція викиду лівого шлуночка; ФП - фібриляція передсердь; ХС-ЛПНЩ - холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ХХН - хронічна хвороба нирок; ШКФ - розрахована швидкість клубочкової фільтрації; ПКВ - перкутанне коронарне втручання; СНА2DS2-VASc - застійна серцева недостатність, гіпертензія, вік ≥ 75 років (2 бали), діабет, інсульт (2 бали) Судинне захворювання, вік 65–74, стать (жіноча); DAPT - подвійна антитромбоцитарна терапія; DAT - подвійна антитромботична терапія; DES - стент із лікарським покриттям; ESC - Європейське товариство кардіологів; FFR - резерв фракційного кровотоку; GDF-15 - фактор росту та диференціювання 15; GRACE - Глобальний реєстр гострих коронарних подій; h-FABP - серцева форма білка, що зв'язує жирні кислоти; hs-cTn - високочутливий серцевий тропонін; MINOCA - інфаркт міокарда без обструкції коронарних артерій; NSTEMI - інфаркт міокарда без елевачії сегмента ST; PCSK9 - пропротеїнова конвертаза субтилізин-кексинового типу 9; TAT - потрійна антитромботична терапія.

^aКлас рекомендації.

^bРівень доказовості.

^cНе застосовується до пацієнтів, у яких було виключено NSTEMI, виписаних у той самий день

^dЯкщо не задовольняється жоден із перелічених критеріїв: гемодинамічна нестабільність, серйозні аритмії, ФВЛШ <40%, неефективна реперфузія, додаткові критичні стенози коронарних судин, ускладнення, пов'язані з перкутанною ревазуляризацією, показник ризику за шкалою GRACE >140 (якщо визначався).

^eЯкщо задовольняється один або кілька з перелічених вище критеріїв.

^fДля пацієнтів із дуже високим серцево-судинним ризиком (наприклад, пацієнти із ГКС) рекомендується зниження рівня ХС-ЛПНШ щонайменше на 50% від вихідного значення, причому цільове значення ХС-ЛПНШ становить <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл)⁵¹².

15 Додаткові дані

Додаткові дані з додатковими рисунками, таблицями та даними, які доповнюють основний текст, містяться на сайті *European Heart Journal* та на сайті ESC за адресою www.escardio.org/guidelines.

16 Додаток

Афіліації авторів/членів Робочої групи: Емануеле Барбатто, передові медико-біологічні науки, Університет ім. Федеріко II, Неаполь, Італія; Олів'є Бартелемі, Париж, Франція; Йоханн Бауерсакс, відділення кардіології та ангіології, Ганноверська медична школа, Ганновер, Німеччина; Діпак Л. Бхатт, Жіноча лікарня Брігама та Гарвардська медична школа, Бостон, США; Пол Дендаль, факультет медицини та природничих наук, Університет Хассельта, Хассельт, Бельгія; Марія Доробанту, кардіологія, Університет медицини та фармації ім. Карла Давіла, Бухарест, Румунія; Тор Едвардсен, кардіологія, Університетська лікарня Осло, Осло, Норвегія; Тьєррі Фолліге, UPEC, кардіохірургія, лікарня ім. Анрі Мондора (Assistance Publique Hôpitaux de Paris), Кретеї, Франція; Кріс П. Гейл, Лідський інститут серцево-судинних та метаболічних захворювань, Лідський університет, Лідс, Великобританія; Мартін Жілар, кардіологія, університетська лікарня Cavale Blanche, Брест, Франція; Александер Джобс, відділення внутрішньої медицини/кардіології, Лейпцизький кардіологічний центр при Лейпцизькому університеті, Лейпциг, Німеччина; Пітер Джуні, Науково-дослідницький інститут Li Ka Shing лікарні Сент-Майкла, Торонто, Канада; Єкатеріні Ламбрину, факультет сестринської справи, школа медико-санітарних дисциплін, Кіпрський університет технологій, Лімасол, Кіпр; Безіл С. Льюїс, Інститут клінічних досліджень у галузі серцево-судинних захворювань, Медичний центр «Кармель» ім. Леді Девіс та медичний факультет ім. Рут та Брюса Раппопортів, Хайфа, Ізраїль; Джулінда Мехіллі, Університетська лікарня Мюнхена, Університет Людвіга-Максиміліана, Мюнхен, Німеччина; Емануеле Меліга, інтервенційна кардіологія, АО Мауріціано Умберто I, Турин, Італія; Бела Мерклі, Центр серцево-судинних захворювань, Університет Земмельвайса, Будапешт, Угорщина; Крістіан Муеллер, Базельський науково-дослідницький інститут серцево-судинних захворювань (CRIB) та кардіології, Базельська університетська лікарня, Базельський університет, Базель, Швейцарія; Марко Роффі, лікарні Женевського університету, Женева, Швейцарія; Франс Г. Руттен, загальна практика, Центр Юліуса в галузі медичних наук і медицини первинної ланки, Медичний центр Утрехтського університету, Утрехт, Нідерланди; Дірк Сіббінг, приватна клініка Lauterbacher Muhle am Ostersee, Мюнхен, Німеччина; Мюнхенський університет Людвіга-Максиміліана, Мюнхен, Німеччина; Джордж К. М. Сіонтіс, відділення кардіології, лікарня Бернського університету Inselspital, Берн, Швейцарія.

Комітет ESC з розробки практичних клінічних рекомендацій (CPG): Стефан Уіндекер (Stephan Windecker) (голова) (Швейцарія), Віктор Абойан (Франція), Колін Бейджент (Colin Baigent) (Великобританія), Жан-Філіпп Кольє (Франція), Вероніка Дін (Veronica Dean) (Франція), Вікторія Дельгадо (Нідерланди), Донна Фітцсімонс (Donna Fitzsimons) (Великобританія), Кріс П. Гейл (Великобританія), Дідерік Е. Гроббе (Diederick E. Grobbee) (Нідерланди), Сігун Хальворсен (Норвегія), Герхард Хіндрікс (Gerhard Hindricks) (Німеччина), Бернард Юнг (Bernard Jung) (Франція), Пітер Джуні (Peter Juni) (Канада), Хуго А. Катус (Німеччина), Ульф Ландмессер (Німеччина), Крістоф Леклерк (Франція), Маддалена Леттіно (Італія), Безіл С. Льюїс (Ізраїль), Бела Мерклі (Угорщина), Крістіан Мюллер (Швейцарія), Стеффен Е. Петерсен (Великобританія), Анна Сонія Петроніо (Італія), Дімітріос Дж. Ріхтер (Греція), Marco Roffi (Switzerland), Evgeny Shlyakhto (Russian Federation), Айен А. Сімпсон (Великобританія), Мігель Соуса-Ува (Португалія), Райан М. Туйз (Великобританія).

Національні товариства кардіологів у межах ESC, які брали активну участь у розгляді Рекомендацій ESC 2020 року щодо ведення гострих коронарних синдромів у пацієнтів без стійкої елевації сегмента ST.

Алжир: Алжирське товариство кардіологів, Мохаммед Четтібі (Mohammed Chettibi); **Вірменія:** Вірменська асоціація кардіологів, Гамлет Дж. Гайрапетян (Hamlet G. Hayrapetyan); **Австрія:** Австрійське товариство кардіологів, Бернхард Метцлер (Bernhard Metzler); **Азербайджан:** Азербайджанське товариство кардіологів, Руслан Наджафов (Ruslan Najafov); **Білорусь:** Білоруське наукове товариство кардіологів, Валерій І. Стельмашок (Valeriy I. Stelmashok); **Бельгія:** Бельгійське товариство кардіологів, Марк Клайс (Marc Claeys); **Боснія і Герцеговина:** Асоціація кардіологів Боснії та Герцеговини, Зумрета Кушлюгіч (Zumreta Kušljugić); **Болгарія:** Болгарське товариство кардіологів, Пламен Маринов Гацов (Plamen Marinov Gatzov); **Хорватія:** Хорватське товариство кардіологів, Боско Скорік (Bosko Skoric); **Кіпр:** Кіпрське товариство кардіологів, Георгіос Панайі (Georgios Panayi); **Чеська Республіка:** Чеське товариство кардіологів, Мартін Матес (Martin Mates); **Данія:** Данське товариство кардіологів, Рікке Соренсен (Rikke Sorensen); **Єгипет:** Єгипетське товариство кардіологів, Халед Шокрі (Khaled Shokry); **Естонія:** Естонське товариство кардіологів, Томас Маранді (Toomas Marandi); **Фінляндія:** Фінське товариство кардіологів, Оллі А. Каяндер (Olli A. Kajander); **Франція:** Французьке товариство кардіологів, Філіпп Коммо (Philippe Commeau); **Грузія:** Грузинське товариство кардіологів, Александер Аладашвілі (Alexander Aladashvili); **Німеччина:** Німецьке товариство

кардіологів, Стеффен Массберг (Steffen Massberg); **Греція:** Грецьке товариство кардіологів, Дімітріос Нікас (Dimitrios Nikas); **Угорщина:** Угорське товариство кардіологів, Давід Бекер (Dávid Becker); **Ісландія:** Ісландське товариство кардіологів, Інгібьорг Дж. Гудмундсдоттір (Ingibjörg J. Guðmundsdóttir); **Ірландія:** Ірландське товариство кардіологів, Аарон Дж. Піс (Aaron J. Pease); **Ізраїль:** Ізраїльське товариство кардіологів, Рой Бейгель (Roy Beigel); **Італія:** Італійська федерація кардіологів, Чіро Індольфі (Ciro Indolfi); **Казахстан:** Асоціація кардіологів Казахстану, Назіпа Айдаргалієва (Nazipa Aidargaliyeva); **Республіка Косово:** Товариство кардіологів Республіки Косово, Шпенд Елезі (Shpend Elezi); **Киргизстан:** Киргизьке товариство кардіологів, Медет Бейшенкулов (Medet Beishenkulov); **Латвія:** Латвійське товариство кардіологів, Айя Мака (Aija Masa); **Литва:** Литовське товариство кардіологів, Олівія Густієне (Olivija Gustiene); **Люксембург:** Люксембурзьке товариство кардіологів, Філіпп Дегрелл (Philippe Degrell); **Мальта:** Мальтійське товариство кардіологів, Ендрю Кассар Мемпел (Andrew Cassar Maempel); **Республіка Молдова:** Молдовське товариство кардіологів, Вікторія Іванов (Victoria Ivanov); **Нідерланди:** Нідерландське товариство кардіологів, Пітер Дамман (Peter Damman); **Північна Македонія:** Товариство кардіологів Північної Македонії, Саско Кедев (Sasko Kedev); **Норвегія:** Норвезьке товариство кардіологів, Тер'є К. Стейджен (Terje K. Steigen); **Польща:** Польське товариство кардіологів, Яцек Легутко (Jacek Legutko); **Португалія:** Португальське товариство кардіологів, Жуан Мораїш (Joao Morais); **Румунія:** Румунське товариство кардіологів, Драгос Вінереану (Dragos Vinereanu); **Російська Федерація:** Російське товариство кардіологів, Дмитрій Дупляков (Dmitry Duplyakov); **Сан-Марино:** Товариство кардіологів Сан-Марино, Марко Заватта (Marco Zavatta); **Сербія:** Сербське товариство кардіологів, Мілан Павлович (Milan Pavlovic); **Словакія:** Словацьке товариство кардіологів, Марек Орбан (Marek Orban); **Словенія:** Словенське товариство кардіологів, Матяш Бунк (Matjaz Bunc); **Іспанія:** Іспанське товариство кардіологів, Борха Ібанес (Borja Ibanez); **Швеція:** Шведське товариство кардіологів, Робін Хофманн (Robin Hofmann); **Швейцарія:** Швейцарське товариство кардіологів, Олівер Гемперлі (Oliver Gaemperli); **Сирійська Арабська Республіка:** Сирійська асоціація фахівців із серцево-судинних захворювань, Яссін Бані Марджех (Yassin Bani Marjeh); **Туніс:** Туніське товариство кардіологів та серцево-судинних хірургів, Фаузі Аддад (Faouzi Addad); **Туреччина:** Турецьке товариство кардіологів, Ералп Тутар (Eralp Tutar); **Україна:** Українська асоціація кардіологів, Александер Пархоменко (Alexander Parkhomenko); **Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії:** Британське товариство фахівців із серцево-судинних захворювань, Ніна Карія (Nina Karia).

17 Список використаної літератури

01. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
02. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-177.
03. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;40:237-269.
04. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, Simoons ML, Akkerhuis M, Ohman EM, Kitt MM, Vahanian A, Ruzyllo W, Karsch K, Califf RM, Topol EJ. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation* 2000;102:1101-1106.
05. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, Pena-Sing I, Axel L, Attubato MJ, Yatskar L, Kalhorn RT, Wood DA, Lobach IV, Hochman JS. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2011;124:1414-1425.
06. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, McAllister DA, Strachan FE, Newby DE, Mills NL. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation* 2018;137:1236-1245.
07. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Badertscher P, Twerenbold R, Wildi K, Breitenbucher D, Sabti Z, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Kozhuharov N, Strebel I, Szargary L, Schneider D, Jann J, du Fay de Lavallaz J, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Kawecki D, Muzyk P, Keller DI, Geigy N, Osswald S, Reichlin T, Mueller C, APACE Investigators. Effect of definition on incidence and prognosis of type 2 myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1558-1568.
08. Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamen N, Ojeda F, Renne T, Qaderi V, Teltrop E, Kramer S, Quantius L, Zeller T, Karakas M, Blankenberg S, Westermann D. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J* 2017;38:3514-3520.
09. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation* 2013;127:2452-2457.
10. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N, Balmelli C, Rubini Gimenez M, Hoeller R, Sakarikos K, Drexler B, Haaf P, Osswald S, Mueller C. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J* 2013;165:371-378 e373.
11. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, Lee KK, Chapman AR, Sandeman D, Stables CL, Adamson PD, Andrews JPM, Anwar MS, Hung J, Moss AJ, O'Brien R, Berry C, Findlay I, Walker S, Cruickshank A, Reid A, Gray A, Collinson PO, Apple FS, McAllister DA, Maguire D, Fox KAA, Newby DE, Tuck C, Harkess R, Parker RA, Keerie C, Weir CJ, Mills NL, High-STEACS investigators. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392:919-928.
12. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014;35:552-556.
13. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K, Kurz S, Stelzig

- C, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S, Mueller C. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med* 2012;125:1205-1213 e1201.
14. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLucca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E, TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001;286:2405-2412.
 15. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Unstable angina in the era of cardiac troponin assays with improved sensitivity-A clinical dilemma. *Am J Med* 2017;130:1423-1430 e1425.
 16. Eggers KM, Jernberg T, Lindhagen L, Lindahl B. High-sensitivity cardiac troponin T levels identify patients with non-st-segment elevation acute coronary syndrome who benefit from invasive assessment. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1665-1667.
 17. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013;368:2004-2013.
 18. Puelacher C, Gugala M, Adamson PD, Shah A, Chapman AR, Anand A, Sabti Z, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Rubini Gimenez M, Shrestha S, Szgary L, Mueller D, Schumacher L, Kozhuharov N, Flores D, du Fay de Lavallaz J, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Fahrni G, Osswald S, Reichlin T, Mills NL, Mueller C. Incidence and outcomes of unstable angina compared with non-ST-elevation myocardial infarction. *Heart* 2019;105:1423-1431.
 19. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, Cornel JH, Himmelmann A, Giannitsis E, Harrington RA, Held C, Husted S, Katus HA, Mahaffey KW, Steg PG, Storey RF, James SK, study group PLATO. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2014;129:293-303.
 20. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, Lemesle G, Motreff P, Popovic B, Khalife K, Labeque JN, Perret T, Le Ray C, Orion L, Jouve B, Blanchard D, Peycher P, Silvain J, Steg PG, Goldstein P, Gueret P, Belle L, Aissaoui N, Ferrieres J, Schiele F, Danchin N, USIK, USIC 2000, and FAST-MI investigators. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation* 2017;136:1908-1919.
 21. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Jr., Kirk JD, Smith SC, Jr., Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437-442.
 22. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S, Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285-2293.
 23. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of STElevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. *Ann Emerg Med* 2012;60:766-776.
 24. Nestelberger T, Cullen L, Lindahl B, Reichlin T, Greenslade JH, Giannitsis E, Christ M, Morawiec B, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Wussler DN, Koechlin L, Twerenbold R, Parsonage W, Boeddinghaus J, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Wildi K, Buerge T, Badertscher P, DuFaydeLavallaz J, Strebel I, Croton L, Bendig G, Osswald S, Pickering JW, Than M, Mueller C, APACE, ADAPT and TRAPIDAMI Investigators. Diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *Heart* 2019;105:1559-1567.
 25. Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamén N, Ojeda F, Schafer S, Keller T, Blankenberg S,

- Clemmensen P, Westermann D. Right bundle branch block in patients with suspected myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2019;8:161-166.
26. Abacherli R, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Machler P, Sassi R, Rivolta MW, Roonizi EK, Mainardi LT, Kozhuharov N, Rubini Gimenez M, Wildi K, Grimm K, Sabti Z, Hillinger P, Puelacher C, Strebel I, Cupa J, Badertscher P, Roux I, Schmid R, Leber R, Osswald S, Mueller C, Reichlin T. Diagnostic and prognostic values of the V-index, a novel ECG marker quantifying spatial heterogeneity of ventricular repolarization, in patients with symptoms suggestive of non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2017;236:23-29.
27. Strebel I, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Abacherli R, Rubini Gimenez M, Wildi K, Grimm K, Puelacher C, Badertscher P, Sabti Z, Breitenbucher D, Jann J, Selman F, du Fay de Lavallaz J, Schaerli N, Nestelberger T, Stelzig C, Freese M, Schumacher L, Osswald S, Mueller C, Reichlin T. Diagnostic value of the cardiac electrical biomarker, a novel ECG marker indicating myocardial injury, in patients with symptoms suggestive of non-ST-elevation myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2018;23:e12538.
28. Strebel I, Twerenbold R, Wussler D, Boeddinghaus J, Nestelberger T, du Fay de Lavallaz J, Abacherli R, Maechler P, Mannhart D, Kozhuharov N, Rubini Gimenez M, Wildi K, Sazgary L, Sabti Z, Puelacher C, Badertscher P, Keller DI, Miro O, Fuenzalida C, Calderon S, Martin-Sanchez FJ, Iglesias SL, Osswald S, Mueller C, Reichlin T. Incremental diagnostic and prognostic value of the QRS-T angle, a 12-lead ECG marker quantifying heterogeneity of depolarization and repolarization, in patients with suspected non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019;277:8-15.
29. Mueller C, Giannitsis E, Mockel M, Huber K, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS, Lindahl B, Biomarker Study Group of the ESC Acute Cardiovascular Care Association. Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel biomarkerbased strategies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:218-222.
30. Mockel M, Giannitsis E, Mueller C, Huber K, Jaffe AS, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Lindahl B, Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Editor's choice-rule-in of acute myocardial infarction: focus on troponin. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:212-217.
31. Katus H, Ziegler A, Ekinci O, Giannitsis E, Stough WG, Achenbach S, Blankenberg S, Brueckmann M, Collinson P, Comaniciu D, Crea F, Dinh W, Ducrocq G, Flachskampf FA, Fox KAA, Friedrich MG, Hebert KA, Himmelmann A, Hlatky M, Lautsch D, Lindahl B, Lindholm D, Mills NL, Minotti G, Mockel M, Omland T, Semjonow V. Early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2017;38:3049-3055.
32. Giannitsis E, Mair J, Christersson C, Siegbahn A, Huber K, Jaffe AS, Peacock WF, Plebani M, Thygesen K, Mockel M, Mueller C, Lindahl B, Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology (ESC) Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). How to use D-dimer in acute cardiovascular care. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:69-80.
33. Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, Sorensen NA, Chapman AR, Shah ASV, Anand A, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P, Mokhtari A, Pickering JW, Troughton RW, Greenslade J, Parsonage W, Mueller-Hennessen M, Gori T, Jernberg T, Morris N, Liebetau C, Hamm C, Katus HA, Munzel T, Landmesser U, Salomaa V, Iacoviello L, Ferrario MM, Giampaoli S, Kee F, Thorand B, Peters A, Borchini R, Jorgensen T, Soderberg S, Sans S, Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Renne T, Lackner KJ, Worster A, Body R, Ekelund U, Kavsak PA, Keller T, Lindahl B, Wild P, Giannitsis E, Than M, Cullen LA, Mills NL, Mueller C, Zeller T, Westermann D, Blankenberg S. Application of high-sensitivity troponin in suspected myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;380:2529-2540.
34. Westermann D, Neumann JT, Sorensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:472-483.
35. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Puelacher C, Sabti Z, Rubini Gimenez M, Tschirky S, du Fay de Lavallaz J, Kozhuharov N, Sazgary L, Mueller D, Breidhardt T, Strebel I, Flores Widmer D, Shrestha S, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Geigy N, Keller DI, Rentsch K, von Eckardstein A, Osswald S, Reichlin T, Mueller C.

- 0/1-hour triage algorithm for myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* 2018;137:436-451.
36. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Neumann JT, Lindahl B, Giannitsis E, Sorensen NA, Badertscher P, Jann JE, Wussler D, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Wildi K, Strebel I, Du Fay de Lavallaz J, Selman F, Sabti Z, Kozhuharov N, Potlukova E, Rentsch K, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller DI, Osswald S, Reichlin T, Westermann D, Blankenberg S, Mueller C, APACE, BACC, and TRAPID-AMI Investigators. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018;39:3780-3794.
37. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Koechlin L, Wussler D, Meier M, Troester V, Zimmermann T, Badertscher P, Wildi K, Gimenez Rubini, Lopez-Ayala, M, Potlukova, P, Miro, E, Martin-Sanchez, O, Kawecki, FJ, Geigy, D, Keller, N, Reichlin, DI, Mueller, T, APACE Investigators, C. Clinical use of a new high-sensitivity cardiac troponin i assay in patients with suspected myocardial infarction. *Clin Chem* 2019;65:1426-1436.
38. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, Zellweger C, Moehring B, Stallone F, Sou SM, Mueller M, Denhaerynck K, Mosimann T, Reiter M, Meller B, Freese M, Stelzig C, Klimmeck I, Voegele J, Hartmann B, Rentsch K, Osswald S, Mueller C. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35:2303-2311.
39. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Badertscher P, Wildi K, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Keser E, Rubini Gimenez M, Wussler D, Kozhuharov N, Rentsch K, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Stefanelli S, Geigy N, Keller DI, Reichlin T, Mueller C, APACE Investigators. Clinical validation of a novel high-sensitivity cardiac troponin i assay for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2018;64:1347-1360.
40. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Koechlin L, Meier M, Troester V, Wussler D, Badertscher P, Wildi K, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Rubini Gimenez M, Zimmermann T, Hafner B, Potlukova E, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Keller DI, Reichlin T, Mueller C, APACE Investigators. High-sensitivity cardiac troponin I assay for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2019;65:893-904.
41. Collinson PO, Saenger AK, Apple FS, IFCC C-CB. High sensitivity, contemporary and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids developed by the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:623-632.
42. Pickering JW, Young JM, George PM, Watson AS, Aldous SJ, Troughton RW, Pemberton CJ, Richards AM, Cullen LA, Than MP. Validity of a novel point-of-care troponin assay for single-test rule-out of acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol* 2018;3:1108-1112.
43. Sorensen NA, Neumann JT, Ojeda F, Giannitsis E, Spanuth E, Blankenberg S, Westermann D, Zeller T. Diagnostic evaluation of a high-sensitivity troponin I point-of-care assay. *Clin Chem* 2019;65:1592-1601.
44. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Koechlin L, Wussler D, Lopez-Ayala P, Walter JE, Troester V, Ratmann PD, Seidel F, Zimmermann T, Badertscher P, Wildi K, Rubini Gimenez M, Potlukova E, Strebel I, Freese M, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Kawecki D, Keller DI, Gualandro DM, Christ M, Twerenbold R, Mueller C, APACE Investigators. Early diagnosis of myocardial infarction with point-of-care high-sensitivity cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1111-1124.
45. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Cardiac troponin elevation in patients without a specific diagnosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1-9.
46. Kaier TE, Twerenbold R, Puelacher C, Marjot J, Imambaccus N, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P, Sabti Z, Gimenez MR, Wildi K, Hillinger P, Grimm K, Loeffel S, Shrestha S, Widmer DF, Cupa J, Kozhuharov N, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Rentsch K, Lohrmann J, Kloos W, Osswald S, Reichlin T, Weber E, Marber M, Mueller C. Direct comparison of cardiac myosin-binding protein C with cardiac troponins for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2017;136:1495-1508.
47. Boeddinghaus J, Reichlin T, Nestelberger T, Twerenbold R, Meili Y, Wildi K, Hillinger P,

- Gimenez MR, Cupa J, Schumacher L, Schubera M, Badertscher P, Corbiere S, Grimm K, Puelacher C, Sabti Z, Widmer DF, Schaerli N, Kozhuharov N, Shrestha S, Burge T, Machler P, Buchi M, Rentsch K, Miro O, Lopez B, Martin-Sanchez FJ, Rodriguez-Adrada E, Morawiec B, Kawecki D, Ganovska E, Parenica J, Lohrmann J, Buser A, Keller DI, Osswald S, Mueller C. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with mild elevations of cardiac troponin. *Clin Res Cardiol* 2017;106:457-467.
48. Hillinger P, Twerenbold R, Jaeger C, Wildi K, Reichlin T, Rubini Gimenez M, Engels U, Miro O, Boeddinghaus J, Puelacher C, Nestelberger T, Rothlisberger M, Ernst S, Rentsch K, Mueller C. Optimizing early rule-out strategies for acute myocardial infarction: utility of 1-hour copeptin. *Clin Chem* 2015;61:1466-1474.
49. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, Roth A, Bickel C, Baldus S, Sinning CR, Wild PS, Lubos E, Peetz D, Kunde J, Hartmann O, Bergmann A, Post F, Lackner KJ, Genth-Zotz S, Nicaud V, Tiret L, Munzel TF, Blankenberg S. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2096-2106.
50. Mockel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, Katus H, Liebetau C, Muller C, Muller R, Peitsmeyer P, von Recum J, Tajsic M, Vollert JO, Giannitsis E. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 2015;36:369-376.
51. Mueller C, Mockel M, Giannitsis E, Huber K, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS, Lindahl B, Study ESC Group on Biomarkers in Cardiology of the Acute Cardiovascular Care Association. Use of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;7:570-576.
52. Mueller-Hennessen M, Lindahl B, Giannitsis E, Vafaie M, Biener M, Haushofer AC, Seier J, Christ M, Alquezar-Arbe A, deFilippi CR, McCord J, Body R, Panteghini M, Jernberg T, Plebani M, Verschuren F, French JK, Christenson RH, Dinkel C, Katus HA, Mueller C. Combined testing of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T at presentation in comparison to other algorithms for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019;276:261-267.
53. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:60-68.
54. Stallone F, Schoenenberger AW, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Walz B, Naduvilekoot Devasia A, Bergner M, Twerenbold R, Wildi K, Reichlin T, Hillinger P, Erne P, Mueller C. Incremental value of copeptin in suspected acute myocardial infarction very early after symptom onset. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:407-415.
55. Vargas KG, Kassem M, Mueller C, Wojta J, Huber K. Copeptin for the early ruleout of non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2016;223:797-804.
56. Wildi K, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Badertscher P, Wussler D, Gimenez MR, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Dietsche S, Walter J, Kozhuharov N, Morawiec B, Miro O, Javier Martin-Sanchez F, Subramaniam S, Geigy N, Keller DI, Reichlin T, Mueller C, APACE investigators. Comparison of fourteen rule-out strategies for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019;283:41-47.
57. Wildi K, Zellweger C, Twerenbold R, Jaeger C, Reichlin T, Haaf P, Faoro J, Gimenez MR, Fischer A, Nelles B, Druey S, Krivoshei L, Hillinger P, Puelacher C, Herrmann T, Campodarve I, Rentsch K, Steuer S, Osswald S, Mueller C. Incremental value of copeptin to highly sensitive cardiac Troponin I for rapid rule-out of myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2015;190:170-176.
58. Zellweger C, Wildi K, Twerenbold R, Reichlin T, Naduvilekoot A, Neuhaus JD, Balmelli C, Gabutti M, Al Afify A, Ballarino P, Jager C, Druey S, Hillinger P, Haaf P, Vilaplana C, Darbouret B, Ebmeyer S, Rubini Gimenez M, Moehring B, Osswald S, Mueller C. Use of copeptin and high-sensitive cardiac troponin T for diagnosis and prognosis in patients with diabetes mellitus and suspected acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2015;190:190-197.
59. Kavsak PA, Neumann JT, Cullen L, Than M, Shortt C, Greenslade JH, Pickering JW, Ojeda F,

- Ma J, Clayton N, Sherbino J, Hill SA, McQueen M, Westermann D, Sorensen NA, Parsonage WA, Griffith L, Mehta SR, Devereaux PJ, Richards M, Troughton R, Pemberton C, Aldous S, Blankenberg S, Worster A. Clinical chemistry score versus high-sensitivity cardiac troponin I and T tests alone to identify patients at low or high risk for myocardial infarction or death at presentation to the emergency department. *CMAJ* 2018;190:E974-E984.
60. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jimenez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ni Ainle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
61. Ambavane A, Lindahl B, Giannitsis E, Roiz J, Mendivil J, Frankenstein L, Body R, Christ M, Bingisser R, Alquezar A, Mueller C, TRAPID-AMI investigators. Economic evaluation of the one-hour rule-out and rule-in algorithm for acute myocardial infarction using the high-sensitivity cardiac troponin T assay in the emergency department. *PLoS One* 2017;12:e0187662.
62. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Cupa J, Burge T, Machler P, Corbiere S, Grimm K, Gimenez MR, Puelacher C, Shrestha S, Flores Widmer D, Fuhrmann J, Hillinger P, Sabti Z, Honegger U, Schaerli N, Kozhuharov N, Rentsch K, Miro O, Lopez B, Martin-Sanchez FJ, Rodriguez-Adrada E, Morawiec B, Kawecky D, Ganovska E, Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller DI, Osswald S, Reichlin T, Mueller C. Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Circulation* 2017;135:1597-1611.
63. Ljung L, Lindahl B, Eggers KM, Frick M, Linder R, Lofmark HB, Martinsson A, Melki D, Sarkar N, Svensson P, Jernberg T. A rule-out strategy based on high-sensitivity troponin and HEART score reduces hospital admissions. *Ann Emerg Med* 2019;73:491-499.
64. Odqvist M, Andersson PO, Tygesen H, Eggers KM, Holzmann MJ. High-sensitivity troponins and outcomes after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2616-2624.
65. Twerenbold R, Jaeger C, Rubini Gimenez M, Wildi K, Reichlin T, Nestelberger T, Boeddinghaus J, Grimm K, Puelacher C, Moehring B, Pretre G, Schaerli N, Campodarve I, Rentsch K, Steuer S, Osswald S, Mueller C. Impact of high-sensitivity cardiac troponin on use of coronary angiography, cardiac stress testing, and time to discharge in suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2016;37:3324-3332.
66. Stoyanov KM, Hund H, Biener M, Gandowitz J, Riedle C, Lohr J, Mueller-Hennesen M, Vafaie M, Katus HA, Giannitsis E. RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:39-51.
67. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordonez-Llanos J, deFilippi C, McCord J, Body R, Panteghini M, Jernberg T, Plebani M, Verschuren F, French J, Christenson R, Weiser S, Bendig G, Dilba P, Lindahl B, Investigators TRAPID-AMI. Multicenter evaluation of a 0-hour/1-hour algorithm in the diagnosis of myocardial infarction with high-sensitivity cardiac troponin T. *Ann Emerg Med* 2016;68:76-87 e74.
68. Neumann JT, Sorensen NA, Schwemer T, Ojeda F, Bourry R, Sciacca V, Schaefer S, Waldeyer C, Sinning C, Renne T, Than M, Parsonage W, Wildi K, Makarova N, Schnabel RB, Landmesser U, Mueller C, Cullen L, Greenslade J, Zeller T, Blankenberg S, Karakas M, Westermann D. Diagnosis of myocardial infarction using a high-sensitivity troponin I 1-hour algorithm. *JAMA Cardiol* 2016;1:397-404.
69. Twerenbold R, Neumann JT, Sorensen NA, Ojeda F, Karakas M, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Wildi K, Kozhuharov N, Breitenbuecher D, Biskup E, du Fay de Lavallaz J, Flores D, Wussler D, Miro O, Martin Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Geigy N, Keller DI, Zeller T, Reichlin T, Blankenberg S, Westermann D, Mueller C. Prospective validation of the 0/1-h algorithm for early diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:620-632.

70. Wildi K, Nelles B, Twerenbold R, Rubini Gimenez M, Reichlin T, Singeisen H, Druey S, Haaf P, Sabti Z, Hillinger P, Jaeger C, Campodarve I, Kreutzinger P, Puelacher C, Moreno Weidmann Z, Gugala M, Pretre G, Doerflinger S, Wagener M, Stallone F, Freese M, Stelzig C, Rentsch K, Bassetti S, Bingisser R, Osswald S, Mueller C. Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. *Am Heart J* 2016;181:16-25.
71. Badertscher P, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Wildi K, Wussler D, Schwarz J, Puelacher C, Gimenez Rubini, Kozhuharov, M, du Fay de Lavallaz, N, Cerminara, J, Potlukova, SE, Rentsch, E, Miro, K, Lopez, O, Martin-Sanchez, B, Morawiec, FJ, Muzyk, B, Keller, P, Reichlin, DI, Mueller, T, APACE Investigators, C. Direct comparison of the 0/1h and 0/3h algorithms for early rule-out of acute myocardial infarction. *Circulation* 2018;137:2536-2538.
72. Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J, Ferry AV, Sandeman D, Adamson PD, Andrews J, Tan S, Cheng SF, D'Souza M, Orme K, Strachan FE, Nestelberger T, Twerenbold R, Badertscher P, Reichlin T, Gray A, Shah ASV, Mueller C, Newby DE, Mills NL. Comparison of the efficacy and safety of early rule-out pathways for acute myocardial infarction. *Circulation* 2017;135:1586-1596.
73. Chapman AR, Fujisawa T, Lee KK, Andrews JP, Anand A, Sandeman D, Ferry AV, Stewart S, Marshall L, Strachan FE, Gray A, Newby DE, Shah ASV, Mills NL. Novel high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome. *Heart* 2019;105:616-622.
74. Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, Seshadri A, Edmonds MJR, Briffa T, Cullen LA, Quinn S, Karnon J, Chuang A, Nelson AJ, Wright D, Horsfall M, Morton E, French JK, Papendick C. A randomized trial of a 1-hour troponin T protocol in suspected acute coronary syndromes: the Rapid Assessment of Possible Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department With High-Sensitivity Troponin T Study (RAPID-TnT). *Circulation* 2019;140:1543-1556.
75. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, Bassetti S, Steuer S, Winkler K, Peter F, Meissner J, Haaf P, Potocki M, Drexler B, Osswald S, Mueller C. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:136-145.
76. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, Moehring B, Ziller R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Haaf P, Potocki M, Wildi K, Balmelli C, Freese M, Stelzig C, Freidank H, Osswald S, Mueller C. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012;172:1211-1218.
77. Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamen N, Ojeda F, Schock A, Seddighzadeh P, Zeller T, Westermann D, Blankenberg S. Evaluation of a new ultra-sensitivity troponin I assay in patients with suspected myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019;283:35-40.
78. Boeddinghaus J, Reichlin T, Cullen L, Greenslade JH, Parsonage WA, Hammett C, Pickering JW, Hawkins T, Aldous S, Twerenbold R, Wildi K, Nestelberger T, Grimm K, Rubini-Gimenez M, Puelacher C, Kern V, Rentsch K, Than M, Mueller C. Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction by use of high-sensitivity cardiac troponin I. *Clin Chem* 2016;62:494-504.
79. Chapman AR, Lee KK, McAllister DA, Cullen L, Greenslade JH, Parsonage W, Worster A, Kavsak PA, Blankenberg S, Neumann J, Sorensen NA, Westermann D, Buijs MM, Verdel GJE, Pickering JW, Than MP, Twerenbold R, Badertscher P, Sabti Z, Mueller C, Anand A, Adamson P, Strachan FE, Ferry A, Sandeman D, Gray A, Body R, Keevil B, Carlton E, Greaves K, Korley FK, Metkus TS, Sandoval Y, Apple FS, Newby DE, Shah ASV, Mills NL. Association of high-sensitivity cardiac troponin I concentration with cardiac outcomes in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA* 2017;318:1913-1924.
80. Greenslade J, Cho E, Van Hise C, Hawkins T, Parsonage W, Ungerer J, Tate J, Pretorius C, Than M, Cullen L. Evaluating rapid rule-out of acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin I assay at presentation. *Clin Chem* 2018;64:820-829.
81. Pickering JW, Than MP, Cullen L, Aldous S, Ter Avest E, Body R, Carlton EW, Collinson P, Dupuy AM, Ekelund U, Eggers KM, Florkowski CM, Freund Y, George P, Goodacre S, Greenslade JH, Jaffe AS, Lord SJ, Mokhtari A, Mueller C, Munro A, Mustapha S, Parsonage W, Peacock WF, Pemberton C, Richards AM, Sanchis J, Staub LP, Troughton R, Twerenbold R, Wildi K, Young J.

- Rapid ruleout of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin T measurement below the limit of detection: a collaborative meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;166:715-724.
82. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, Lee KK, Smith SW, Adamson PD, Chapman AR, Langdon T, Sandeman D, Vaswani A, Strachan FE, Ferry A, Stirzaker AG, Reid A, Gray AJ, Collinson PO, McAllister DA, Apple FS, Newby DE, Mills NL, High-STEACS investigators. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet* 2015;386:2481-2488.
83. Wildi K, Cullen L, Twerenbold R, Greenslade JH, Parsonage W, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Sabti Z, Rubini-Gimenez M, Puelacher C, Cupa J, Schumacher L, Badertscher P, Grimm K, Kozhuharov N, Stelzig C, Freese M, Rentsch K, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Reichlin T, Pickering JW, Than M, Mueller C. Direct comparison of 2 rule-out strategies for acute myocardial infarction: 2-h accelerated diagnostic protocol vs 2-h algorithm. *Clin Chem* 2017;63:1227-1236.
84. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Greenslade J, Parsonage WA, Than M, Wussler D, Lopez-Ayala P, Zimmermann T, Meier M, Troester V, Badertscher P, Koechlin L, Wildi K, Anwar M, Freese M, Keller DI, Reichlin T, Twerenbold R, Cullen L, Mueller C, APACE and ADAPT Investigators. Two-hour algorithm for rapid triage of suspected acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin I assay. *Clin Chem* 2019;65:1437-1447.
85. Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Reichlin T, Gimenez MR, Puelacher C, Jaeger C, Grimm K, Sabti Z, Hillinger P, Kozhuharov N, du Fay de Lavallaz J, Pinck F, Lopez B, Salgado E, Miro O, Bingisser R, Lohrmann J, Osswald S, Mueller C. Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0h/1h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2016;207:238-245.
86. Hammarsten O, Fu ML, Sigurjonsdottir R, Petzold M, Said L, Landin-Wilhelmsen K, Widgren B, Larsson M, Johanson P. Troponin T percentiles from a random population sample, emergency room patients and patients with myocardial infarction. *Clin Chem* 2012;58:628-637.
87. Azmy C, Guerard S, Bonnet X, Gabrielli F, Skalli W. EOS orthopaedic imaging system to study patellofemoral kinematics: assessment of uncertainty. *Orthop Traumatol Surg Res* 2010;96:28-36.
88. Hillinger P, Twerenbold R, Wildi K, Rubini Gimenez M, Jaeger C, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Grimm K, Reichlin T, Stallone F, Puelacher C, Sabti Z, Kozhuharov N, Honegger U, Ballarino P, Miro O, Denhaerynck K, Ekrem T, Kohler C, Bingisser R, Osswald S, Mueller C. Gender-specific uncertainties in the diagnosis of acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol* 2017;106:28-37.
89. Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV, Chapman AR, Gallacher P, Lee KK, Farrah T, Halbesma N, Blackmur JP, Newby DE, Mills NL, Dhaun N. High-sensitivity cardiac troponin and the risk stratification of patients with renal impairment presenting with suspected acute coronary syndrome. *Circulation* 2018;137:425-435.
90. Rubini Gimenez M, Badertscher P, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wussler D, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Reichlin T, Mueller C. Impact of the US food and drug administration-approved sex-specific cutoff values for high-sensitivity cardiac troponin T to diagnose myocardial infarction. *Circulation* 2018;137:1867-1869.
91. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Hillinger P, Wildi K, Jaeger C, Grimm K, Heitzelmann KF, Sabti Z, Badertscher P, Cupa J, Honegger U, Schaerli N, Kozhuharov N, du Fay de Lavallaz J, Lopez B, Salgado E, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Adrada ER, Morawiec B, Parenica J, Ganovska E, Neugebauer C, Rentsch K, Lohrmann J, Osswald S, Reichlin T, Mueller C. Clinical effect of sex-specific cutoff values of high-sensitivity cardiac troponin T in suspected myocardial infarction. *JAMA Cardiol* 2016;1:912-920.
92. Mueller-Hennessen M, Lindahl B, Giannitsis E, Biener M, Vafaie M, deFilippi CR, Christ M, Santalo-Bel M, Panteghini M, Plebani M, Verschuren F, Jernberg T, French JK, Christenson RH, Body R, McCord J, Dilba P, Katus HA, Mueller C, TRAPID-AMI Investigators. Diagnostic and prognostic implications using age- and gender-specific cut-offs for high-sensitivity cardiac troponin T - sub-analysis from the TRAPID-AMI study. *Int J Cardiol* 2016;209:26-33.
93. Sorensen NA, Neumann JT, Ojeda F, Schafer S, Magnussen C, Keller T, Lackner KJ, Zeller T,

- Karakas M, Munzel T, Blankenberg S, Westermann D, Schnabel RB. Relations of sex to diagnosis and outcomes in acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007297.
94. Dahlslett T, Karlsen S, Grenne B, Eek C, Sjoli B, Skulstad H, Smiseth OA, Edvardsen T, Brunvand H. Early assessment of strain echocardiography can accurately exclude significant coronary artery stenosis in suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:512-519.
95. Grenne B, Eek C, Sjoli B, Dahlslett T, Uchto M, Hol PK, Skulstad H, Smiseth OA, Edvardsen T, Brunvand H. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart* 2010;96:1550-1556.
96. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:3-5.
97. Price S, Platz E, Cullen L, Tavazzi G, Christ M, Cowie MR, Maisel AS, Masip J, Miro O, McMurray JJ, Peacock WF, Martin-Sanchez FJ, Di Somma S, Bueno H, Zeymer U, Mueller C, Acute Heart Failure Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Expert consensus document: echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:427-440.
98. Fox K, Achenbach S, Bax J, Cosyns B, Delgado V, Dweck MR, Edvardsen T, Flachskampf F, Habib G, Lancellotti P, Muraru D, Neglia D, Pontone G, Schwammenthal E, Sechtem U, Westwood M, Popescu BA. Multimodality imaging in cardiology: a statement on behalf of the Task Force on Multimodality Imaging of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J* 2019;40:553-558.
99. Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy IS, Ahmadvazir S, Senior R. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:202-209.
100. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL, European Association of Echocardiography. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement – Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30:278-289.
101. Gaibazzi N, Reverberi C, Badano L. Usefulness of contrast stress echocardiography or exercise-electrocardiography to predict long-term acute coronary syndromes in patients presenting with chest pain without electrocardiographic abnormalities or 12-hour troponin elevation. *Am J Cardiol* 2011;107:161-167.
102. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P, Edvardsen T, Lancellotti P, EACVI Scientific Documents Committee for 201416 and 201618, EACVI Scientific Documents Committee for 201416 and 201618. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1205-1205af.
103. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, Agati L, Tiemann K, Shivalkar B, von Bardeleben S, Galiuto L, Lardoux H, Trocino G, Carrio I, Le Guludec D, Sambuceti G, Becher H, Colonna P, Ten Cate F, Bramucci E, Cohen A, Bezante G, Aggeli C, Kasprzak JD. Comparison of sulfur hexafluoride microbubble (SonoVue)-enhanced myocardial contrast echocardiography with gated singlephoton emission computed tomography for detection of significant coronary artery disease: a large European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1353-1361.
104. Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, Geller NL, Rhoads KL, Dyke CK, Paterson DI, Syed MA, Aletras AH, Arai AE. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1427-1432.
105. Smulders MW, Kietselaer BLJH, Wildberger JE, Dagnelie PC, Brunner-La Rocca HP, Mingels AMA, van Cauteren YJM, Theunissen RALJ, Post MJ, Schalla S, van Kuijk SMJ, Das M, Kim RJ, Crijns HJGM, Bekkers SCAM. Initial imaging-guided strategy versus routine care in patients with

- non-st-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2466-2477.
106. Lim SH, Anantharaman V, Sundram F, Chan ES, Ang ES, Yo SL, Jacob E, Goh A, Tan SB, Chua T. Stress myocardial perfusion imaging for the evaluation and triage of chest pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol* 2013;20:1002-1012.
107. Nabi F, Kassi M, Muhyieddeen K, Chang SM, Xu J, Peterson LE, Wray NP, Shirkey BA, Ashton CM, Mahmarian JJ. Optimizing evaluation of patients with low-to-intermediate-risk acute chest pain: a randomized study comparing stress myocardial perfusion tomography incorporating stress-only imaging versus cardiac CT. *J Nucl Med* 2016;57:378-384.
108. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, Pieper K, Patel MR, Simel DL, Douglas PS. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol* 2012;19:364-376.
109. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, Salanti G, Windecker S. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018;360:k504.
110. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, Hoffmann U, Lesser JR, Mikati IA, O'Neil BJ, Shaw LJ, Shen MY, Valeti US, Raff GL, STAT InvestigatorsCT-. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1414-1422.
111. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:863-871.
112. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, Pope JH, Hauser TH, White CS, Weiner SG, Kalanjian S, Mullins ME, Mikati I, Peacock WF, Zakroysky P, Hayden D, Goehler A, Lee H, Gazelle GS, Wiviott SD, Fleg JL, Udelson JE, ROMICAT-II Investigators. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med* 2012;367:299-308.
113. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, Leaming JM, Gavin LJ, Pacella CB, Hollander JE. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012;366:1393-1403.
114. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, Blankstein R. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:880-892.
115. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, Lammers J, Lamfers EJ, Rensing BJ, Braam RL, Nathoe HM, Post JC, Nielen T, Beelen D, le Cocq d'Armandville MC, Rood PP, Schultz CJ, Moelker A, Ouhlous M, Boersma E, Nieman K. Coronary CT angiography for suspected ACS in the era of high-sensitivity troponins: randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:16-26.
116. Linde JJ, Kelbaek H, Hansen TF, Sigvardsen PE, Torp-Pedersen C, Bech J, Heitmann M, Nielsen OW, Hofsten D, Kuhl JT, Raymond IE, Kristiansen OP, Svendsen IH, Vall-Lamora MHD, Kragelund C, de Knecht M, Hove JD, Jorgensen T, Fornitz GG, Steffensen R, Jurlander B, Abdulla J, Lyngbaek S, Elming H, Therkelsen SK, Jorgensen E, Klovgaard L, Bang LE, Hansen PR, Helqvist S, Galatius S, Pedersen F, Abildgaard U, Clemmensen P, Saunamaki K, Holmvang L, Engstrom T, Gislason G, Kober LV, Kofoed KF. Coronary CT angiography in patients with non-st-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:453-463.
117. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, Cammann VL, Crea F, Galiuto L, Desmet W, Yoshida T, Manfredini R, Eitel I, Kosuge M, Nef HM, Deshmukh A, Lerman A, Bossone E, Citro R, Ueyama T, Corrado D, Kurisu S, Ruschitzka F, Winchester D, Lyon AR, Omerovic E, Bax JJ, Meimoun P, Tarantini G, Rihal C, Y-Hassan S, Migliore F, Horowitz JD, Shimokawa H, Luscher TF, Templin C. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;39:2047-2062.
118. O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, Murphy SA, Buross JL, Cannon CP, Sabatine MS.

- Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:550-557.
119. Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Zellweger C, Moehring B, Fischer C, Meller B, Wildi K, Freese M, Stelzig C, Mosimann T, Reiter M, Mueller M, Hochgruber T, Sou SM, Murray K, Minners J, Freidank H, Osswald S, Mueller C. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2014;35:365-375.
120. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS, Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;33:2252-2257.
121. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS, Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2012;33:2001-2006.
122. Redfors B, Chen S, Crowley A, Ben-Yehuda O, Gersh BJ, Lembo NJ, Brown WM, 3rd, Banning AP, Taggart DP, Serruys PW, Kappetein AP, Sabik JF, 3rd, Stone GW. B-type natriuretic peptide assessment in patients undergoing revascularization for left main coronary artery disease. *Circulation* 2018;138:469-478.
123. Michou E, Fahrni G, Mueller C. Quantifying heart failure using natriuretic peptides may help the HEART team in decision-making. *Eur Heart J* 2019;40:3406-3408.
124. Zhang C, Jiang L, Xu L, Tian J, Liu J, Zhao X, Feng X, Wang D, Zhang Y, Sun K, Xu B, Zhao W, Hui R, Gao R, Yuan J, Song L. Implications of N-terminal pro-Btype natriuretic peptide in patients with three-vessel disease. *Eur Heart J* 2019;40:3397-3405.
125. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-1021.
126. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-STelevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1264-1272.
127. Balmelli C, Meune C, Twerenbold R, Reichlin T, Rieder S, Drexler B, Rubini MG, Mosimann T, Reiter M, Haaf P, Mueller M, Ernst S, Ballarino P, Alafify AA, Zellweger C, Wildi K, Moehring B, Vilaplana C, Bernhard D, Merk S, Ebmeyer S, Freidank H, Osswald S, Mueller C. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. *Am Heart J* 2013;166:30-37.
128. Dhillon OS, Khan SQ, Narayan HK, Ng KH, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, Squire IB, Davies JE, Bergmann A, Ng LL. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin levels taken on admission and discharge in non-STelevation myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:125-133.
129. Maisel A, Mueller C, Neath SX, Christenson RH, Morgenthaler NG, McCord J, Nowak RM, Vilke G, Daniels LB, Hollander JE, Apple FS, Cannon C, Nagurney JT, Schreiber D, deFilippi C, Hogan C, Diercks DB, Stein JC, Headden G, Limkakeng AT, Jr., Anand I, Wu AHB, Papassotiropoulos J, Hartmann O, Ebmeyer S, Clopton P, Jaffe AS, Peacock WF. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:150-160.
130. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman

- EM, Cannon CP, Braunwald E. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105:1760-1763.
131. Schurtz G, Lamblin N, Bauters C, Goldstein P, Lemesle G. Copeptin in acute coronary syndromes and heart failure management: state of the art and future directions. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108:398-407.
132. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, Lindahl B, Horn-Wichmann R, Brabant G, Simoons ML, Armstrong PW, Califf RM, Drexler H, Wallentin L. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007;115:962-971.
133. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009;4:e7947.
134. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omede P, Sciuto F, Presutti DG, Modena MG, Gasparini M, Reed MJ, Sheiban I, Gaita F. TIMI, GRACE and alternative risk scores in acute coronary syndromes: a metaanalysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials* 2012;33:507-514.
135. Gale CP, Manda SO, Weston CF, Birkhead JS, Batin PD, Hall AS. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart* 2009;95:221-227.
136. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA, GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727-2733.
137. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA, Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
138. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Gabriel Steg P, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open* 2014;4:e004425.
139. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA, Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345-2353.
140. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA, GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009-GRACE. *Heart* 2010;96:1095-1101.
141. Bing R, Goodman SG, Yan AT, Fox K, Gale CP, Hyun K, D'Souza M, Shetty P, Atherton J, Hammett C, Chew D, Brieger D. Use of clinical risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: an analysis from the CONCORDANCE registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2018;4:309-317.
142. Chew DP, Junbo G, Parsonage W, Kerkar P, Sulimov VA, Horsfall M, Mattchoss S, Perceived Risk of Ischemic and Bleeding Events in Acute Coronary Syndrome Patients (PREDICT) Study Investigators. Perceived risk of ischemic and bleeding events in acute coronary syndromes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:299-308.
143. Hall M, Bebb OJ, Dondo TB, Yan AT, Goodman SG, Bueno H, Chew DP, Brieger D, Batin PD, Farkouh ME, Hemingway H, Timmis A, Fox KAA, Gale CP. Guideline-indicated treatments and diagnostics, GRACE risk score, and survival for non-ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018;39:3798-3806.
144. Fox KA, Anderson FA, Jr., Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D, GRACE investigators. Intervention in acute coronary

- syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007;93:177-182.
145. Saar A, Marandi T, Ainla T, Fischer K, Blondal M, Eha J. The risk-treatment paradox in non-ST-elevation myocardial infarction patients according to their estimated GRACE risk. *Int J Cardiol* 2018;272:26-32.
146. Chew DP, Astley CM, Luker H, Alprandi-Costa B, Hillis G, Chow CK, Quinn S, Yan AT, Gale CP, Goodman S, Fox KA, Brieger D. A cluster randomized trial of objective risk assessment versus standard care for acute coronary syndromes: rationale and design of the Australian GRACE Risk score Intervention Study (AGRIS). *Am Heart J* 2015;170:995-1004 e1001.
147. Everett CC, Fox KA, Reynolds C, Fernandez C, Sharples L, Stocken DD, Carruthers K, Hemingway H, Yan AT, Goodman SG, Brieger D, Chew DP, Gale CP. Evaluation of the impact of the GRACE risk score on the management and outcome of patients hospitalised with non-ST elevation acute coronary syndrome in the UK: protocol of the UKGRIS cluster-randomised registrybased trial. *BMJ Open* 2019;9:e032165.
148. Hall M, Dondo TB, Yan AT, Goodman SG, Bueno H, Chew DP, Brieger D, Timmis A, Batin PD, Deanfield JE, Hemingway H, Fox KA, Gale CP. Association of clinical factors and therapeutic strategies with improvements in survival following non-st-elevation myocardial infarction, 2003-2013. *JAMA* 2016;316:1073-1082.
149. Bricker RS, Valle JA, Plomondon ME, Armstrong EJ, Waldo SW. Causes of mortality after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12:e005355.
150. Chang WC, Boersma E, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Simoons ML, Kleiman NS, Armstrong PW, GUSTO-IIb and PURSUIT Investigators. Dynamic prognostication in non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from GUSTO-IIb and PURSUIT. *Am Heart J* 2004;148:62-71.
151. Fox KA, Anderson FA, Jr., Goodman SG, Steg PG, Pieper K, Quill A, Gore JM, GRACE Investigators. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the GRACE registry. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:580-589.
152. Spoon DB, Psaltis PJ, Singh M, Holmes DR, Jr., Gersh BJ, Rihal CS, Lennon RJ, Moussa ID, Simari RD, Gulati R. Trends in cause of death after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2014;129:1286-1294.
153. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, Spertus JA, Steg PG, Cutlip DE, Rinaldi MJ, Camenzind E, Wijns W, Apruzzese PK, Song Y, Massaro JM, Mauri L, DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2016;315:1735-1749.
154. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M, PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017;389:1025-1034.
155. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV, Jr., Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score. *Circulation* 2009;119:1873-1882.
156. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandio P, Gironde M, Rodriguez-Cordero M, Pereira-Lopez E, Romani SG, Gonzalez-Cambeiro C, Alvarez-Alvarez B, Garcia-Acuna JM, Gonzalez-Juanatey JR. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:222-231.
157. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzenbichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk

- score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2556-2566.
158. Urban P, Mehran R, Colleran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, Cuisset T, Cutlip D, Eerdmans P, Eikelboom J, Farb A, Gibson CM, Gregson J, Haude M, James SK, Kim HS, Kimura T, Konishi A, Laschinger J, Leon MB, Magee PFA, Mitsutake Y, Mylotte D, Pocock S, Price MJ, Rao SV, Spitzer E, Stockbridge N, Valgimigli M, Varenne O, Windhoevel U, Yeh RW, Krucoff MW, Morice MC. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J* 2019;40:2632-2653.
159. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC, LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015;373:2038-2047.
160. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Airolidi F, Ferlini M, Liistro F, Dellavalle A, Vranckx P, Briguori C, Investigators ZEUS. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:805-815.
161. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrie D, Hovasse T, Garot P, El Mahmoud R, Spaulding C, Helft G, Diaz Fernandez JF, Brugaletta S, Pinar-Bermudez E, Mauri Ferre J, Commeau P, Teiger E, Bogaerts K, Sabate M, Morice MC, Sinnaeve PR, SENIOR investigators. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2018;391:41-50.
162. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanus F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf S, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-1330.
163. Ducrocq G, Schulte PJ, Budaj A, Cornel JH, Held C, Himmelmann A, Husted S, Storey RF, Cannon CP, Becker RC, James SK, Katus HA, Lopes RD, Sorbets E, Wallentin L, Steg PG. Balancing the risk of spontaneous ischemic and major bleeding events in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2017;186:91-99.
164. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, Clare RM, Wallentin L, Moliterno DJ, Armstrong PW, White HD, Held C, Aylward PE, Van de Werf F, Harrington RA, Mahaffey KW, Tricoci P. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J* 2017;38:804-810.
165. Bianco M, D'Ascenzo F, Raposeiras Roubin S, Kinnaird T, Peyracchia M, Ariza-Sole A, Cerrato E, Manzano-Fernandez S, Gravinese C, Templin C, Destefanis P, Velicki L, Luciano A, Xanthopoulou I, Rinaldi M, Rognoni A, Varbella F, Boccuzzi G, Omede P, Montabone A, Bernardi A, Taha S, Rossini R, Durante A, Gili S, Magnani G, Autelli M, Grosso A, Blanco PF, Giustetto C, Garay A, Quadri G, Queija BC, Srdanovic I, Paz RC, Fernandez MC, Pousa IM, Gallo D, Morbiducci U, Dominguez-Rodriguez A, Lopez-Cuenca A, Cequier A, Alexopoulos D, Iniguez-Romo A, Pozzi R, Assi EA, Valgimigli M. Comparative external validation of the PRECISE-DAPT and PARIS risk scores in 4424 acute coronary syndrome patients treated with prasugrel or ticagrelor. *Int J Cardiol* 2020;301:200-206.
166. Piccolo R, Gargiulo G, Franzone A, Santucci A, Ariotti S, Baldo A, Tumscitz C, Moschovitis A, Windecker S, Valgimigli M. Use of the dual-antiplatelet therapy score to guide treatment duration after percutaneous coronary intervention. *Ann Intern Med* 2017;167:17-25.

167. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, Kastrati A. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:690-697.
168. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H, ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-1393.
169. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-260.
170. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Investigators PLATO. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
171. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
172. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, Freynhofer MK, ten Berg J, Janssen P, Angiolillo DJ, Siller-Matula JM, Marcucci R, Patti G, Mangiacapra F, Valgimigli M, Morel O, Palmerini T, Price MJ, Cuisset T, Kastrati A, Stone GW, Sibbing D. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2015;36:1762-1771.
173. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, Husted S, Bonello L, Sibbing D, Collet JP, Huber K, Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014;35:209-215.
174. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wohrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzenbichler B, Antonucci D, Akin I, Bott-Flugel L, Fischer M, Landmesser U, Katus HA, Sibbing D, Seyfarth M, Janisch M, Boncompagni D, Hilz R, Rottbauer W, Okrojek R, Mollmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Cassese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, Leggewie S, Allali A, Ndrepepa G, Schuhlen H, Angiolillo DJ, Hamm CW, Hapfelmeier A, Tolg R, Trenk D, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019;381:1524-1534.
175. Schnorbus B, Daiber A, Jurk K, Warnke S, Koenig J, Lackner KJ, Munzel T, Gori T. Effects of clopidogrel vs. prasugrel vs. ticagrelor on endothelial function, inflammatory parameters, and platelet function in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary artery stenting: a randomized, blinded, parallel study. *Eur Heart J* 2020;ehz917.
176. Sibbing D, Kastrati A, Berger PB. Pre-treatment with P2Y12 inhibitors in ACS patients: who, when, why, and which agent? *Eur Heart J* 2016;37:1284-1295.
177. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angioli P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P, ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-STsegment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999-1010.
178. Dworeck C, Redfors B, Angera's O, Haraldsson I, Odenstedt J, Ioanes D, Petursson P, Vo" lz S,

- Persson J, Koul S, Venetsanos D, Ulvenstam A, Hofmann R, Jensen J, Albertsson P, Ra°munddal T, Jeppsson A, Erlinge D, Omerovic E. Association of pretreatment with P2Y12 receptor antagonists preceding percutaneous coronary intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with outcomes. (Accepted for publication).
179. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922-2932.
180. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
181. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncagliani MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
182. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA, Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-533.
183. FUTURA/OASIS-8 Trial Group, Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standarddose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;304:1339-1349.
184. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, Leonardi S, Liu T, Skerjanec S, Day JR, Iwaoka RS, Stuckey TD, Gogia HS, Gruberg L, French WJ, White HD, Harrington RA, Investigators CHAMPION. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013;382:1981-1992.
185. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, Pollack CV, Jr., Montalescot G, Mahaffey KW, Kleiman NS, Goodman SG, Amine M, Angiolillo DJ, Becker RC, Chew DP, French WJ, Leisch F, Parikh KH, Skerjanec S, Bhatt DL. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2318-2329.
186. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PW, Widimsky P, Tousek F, Tauth J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DJ, Genereux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA, CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;368:1303-1313.
187. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, Kleiman NS, Goodman SG, White HD, Mahaffey KW, Pollack CV, Jr., Manoukian SV, Widimsky P, Chew DP, Cura F, Manukov I, Tousek F, Jafar MZ, Arneja J, Skerjanec S, Harrington RA, CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2330-2341.
188. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van 't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK, EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176-2190.
189. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM, ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203-2216.

190. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ, CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
191. Widimsky P, Motovska Z, Simek S, Kala P, Pudil R, Holm F, Petr R, Bilkova D, Skalicka H, Kuchynka P, Poloczek M, Miklik R, Maly M, Aschermann M, PRAGUE-8 Trial Investigators. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients > 6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicenter trial PRAGUE-8. *Eur Heart J* 2008;29:1495-1503.
192. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936-1942.
193. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811-815.
194. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C, Jr., Cohen M, Zeymer U, Huber K, Goldstein P, Cayla G, Collet JP, Vicaut E, Montalescot G. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e553.
195. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmereur J, Braunwald E. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Qwave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999;100:1602-1608.
196. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H, SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45-54.
197. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbuhler M, Gagnor A, Calabro P, Garducci S, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Garbo R, Sganzerla P, Russo F, Lupi A, Cortese B, Ausiello A, Ierna S, Esposito G, Presbitero P, Santarelli A, Sardella G, Varbella F, Tresoldi S, de Cesare N, Rigattieri S, Zingarelli A, Tosi P, van 't Hof A, Boccuzzi G, Omerovic E, Sabate M, Heg D, Juni P, Vranckx P, MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;373:997-1009.
198. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, Laugwitz KL, Pache J, Ott I, Hausleiter J, Seyfarth M, Gick M, Antoniucci D, Schomig A, Berger PB, Mehilli J, ISAR-REACT 4 Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011;365:1980-1989.
199. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K, Pollack CV, Jr., Antman EM, Hoekstra J, Goodman SG, Langer A, Col JJ, White HD, Califf RM, Ferguson JJ, SYNERGY Trial Investigators. A subgroup analysis of the impact of prerandomization antithrombin therapy on outcomes in the SYNERGY trial: enoxaparin versus unfractionated heparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1346-1354.
200. Cavender MA, Sabatine MS. Bivalirudin versus heparin in patients planned for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2014;384:599-606.
201. Cassese S, Byrne RA, Laugwitz KL, Schunkert H, Berger PB, Kastrati A. Bivalirudin versus heparin in patients treated with percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention* 2015;11:196-203.
202. Zhang S, Gao W, Li H, Zou M, Sun S, Ba Y, Liu Y, Cheng G. Efficacy and safety of bivalirudin versus heparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016;209:87-95.
203. Nuhrenberg TG, Hochholzer W, Mashayekhi K, Ferenc M, Neumann FJ. Efficacy and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: a meta-analysis of

randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol* 2018;107:807-815.

204. Erlinge D, Omerovic E, Frobert O, Linder R, Danielewicz M, Hamid M, Swahn E, Henareh L, Wagner H, Hardhammar P, Sjogren I, Stewart J, Grimfjard P, Jensen J, Aasa M, Robertsson L, Lindroos P, Haupt J, Wikstrom H, Ulvenstam A, Bhiladvala P, Lindvall B, Lundin A, Todt T, Ioanes D, Ramunddal T, Kellerth T, Zagodzdon L, Gotberg M, Andersson J, Angeras O, Ostlund O, Lagerqvist B, Held C, Wallentin L, Schersten F, Eriksson P, Koul S, James S. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;377:1132-1142.

205. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.

206. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-1476.

207. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-198.

208. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, Kim SH, Jeong JO, Bae JH, Kim BO, Cho JH, Suh IW, Kim DI, Park HK, Park JS, Choi WG, Lee WS, Kim J, Choi KH, Park TK, Lee JM, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Gwon HC, SMARTDATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1274-1284.

209. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, Im ES, Jeong JO, Cho BR, Oh SK, Yun KH, Cho DK, Lee JY, Koh YY, Bae JW, Choi JW, Lee WS, Yoon HJ, Lee SU, Cho JH, Choi WG, Rha SW, Lee JM, Park TK, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Lee SH, Gwon HC, SMART-CHOICE Investigators. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:2428-2437.

210. Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, van Es GA, McFadden EP, Onuma Y, van Meijeren C, Chichareon P, Benit E, Mollmann H, Janssens L, Ferrario M, Moschovitis A, Zurawski A, Dominici M, Van Geuns RJ, Huber K, Slagboom T, Serruys PW, Windecker S, GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392:940-949.

211. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, Cha JY, Collier T, Dangas G, Dudek D, Dzavik V, Escaned J, Gil R, Gurbel P, Hamm CW, Henry T, Huber K, Kastrati A, Kaul U, Kornowski R, Krucoff M, Kunadian V, Marx SO, Mehta SR, Moliterno D, Ohman EM, Oldroyd K, Sardella G, Sartori S, Shlofmitz R, Steg PG, Weisz G, Witzenbichler B, Han YL, Pocock S, Gibson CM. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381:2032-2042.

212. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Jr., Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM, DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-2166.

213. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, Oude Ophuis T, Budaj A, Goto S, Lopez-Sendon J, Diaz R, Dalby A, Van de Werf F, Ardissino D, Montalescot G, Aylward P, Magnani G, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation

- to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2016;37:1133-1142.
214. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj, A, Theroux, P, Ruda, M, Hamm, C, Goto, S, Spinar, J, Nicolau, JC, Kiss, RG, Murphy, SA, Wiviott, SD, Held, P, Braunwald, E, Sabatine, MS, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-1800.
215. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, Held C, Andersson M, Himmelmann A, Ridderstrale W, Leonsson-Zachrisson M, Liu Y, Opolski G, Zateyshchikov D, Ge J, Nicolau JC, Corbalan R, Cornel JH, Widimsky P, Leiter LA, THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1309-1320.
216. Zettler ME, Peterson ED, McCoy LA, Effron MB, Anstrom KJ, Henry TD, Baker BA, Messenger JC, Cohen DJ, Wang TY, TRANSLATE-ACS Investigators. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J* 2017;183:62-68.
217. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, Sibbing D, So DYF, Trenk D, Alexopoulos D, Gurbel PA, Hochholzer W, De Luca L, Bonello L, Aradi D, Cuisset T, Tantry US, Wang TY, Valgimigli M, Waksman R, Mehran R, Montalescot G, Franchi F, Price MJ. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation* 2017;136:1955-1975.
218. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, Bonnet G, Fourcade L, Mouret JP, Lambert M, Verdier V, Morange PE, Alessi MC, Bonnet JL. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J* 2017;38:3070-3078.
219. De Luca L, D'Ascenzo F, Musumeci G, Saia F, Parodi G, Varbella F, Marchese A, De Servi S, Berti S, Bolognese L. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry. *EuroIntervention* 2017;13:459-466.
220. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, Orban M, Hadamitzky M, Merkely B, Kiss RG, Komocsi A, Dezsai CA, Holdt L, Felix SB, Parma R, Klopotoski M, Schwinger RHG, Rieber J, Huber K, Neumann FJ, Koltowski L, Mehilli J, Huczek Z, Massberg S, TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017;390:1747-1757.
221. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, Barbato E, Morisco C, Tjon Joe Gin RM, Asselbergs FW, Mosterd A, Herrman JR, Dewilde WJM, Janssen PWA, Kelder JC, Postma MJ, de Boer A, Boersma C, Deneer VHM, Ten Berg JM. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med* 2019;381:1621-1631.
222. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, Ten Berg J, Bhatt DL, Bonello L, Collet JP, Cuisset T, Franchi F, Gross L, Gurbel P, Jeong YH, Mehran R, Moliterno DJ, Neumann FJ, Pereira NL, Price MJ, Sabatine MS, So DYF, Stone GW, Storey RF, Tantry U, Trenk D, Valgimigli M, Waksman R, Angiolillo DJ. Updated expert consensus statement on platelet function and genetic testing for guiding P2Y12 receptor inhibitor treatment in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:1521-1537.
223. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanan F, Metsarinne K, O'Donnell M, Dans AL, Ha JW, Parkhomenko AN, Avezum AA, Lonn E, Lisheng L, Torp-Pedersen C, Widimsky P, Maggioni AP, Felix C, Keltai K, Hori M, Yusuf K, Guzik TJ, Bhatt DL, Branch KRH, Cook Bruns N, Berkowitz SD, Anand SS, Varigos JD, Fox KAA, Yusuf S, COMPASS investigators.

- Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205-218.
224. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM, ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
225. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
226. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Bacchi Reggiani L, Feres F, Abizaid A, Gilard M, Morice MC, Valgimigli M, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Colombo A, Chieffo A, Sangiorgi D, Biondi-Zoccai G, Genereux P, Angelini GD, Pufulete M, White J, Bhatt DL, Stone GW. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J* 2017;38:1034-1043.
227. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, Cha JY, Collier T, Dangas G, Dudek D, Dzavik V, Escaned J, Gil R, Gurbel P, Hamm CW, Henry T, Huber K, Kastrati A, Kaul U, Kornowski R, Krucoff M, Kunadian V, Marx SO, Mehta SR, Moliterno D, Ohman EM, Oldroyd K, Sardella G, Sartori S, Shlofmitz R, Steg PG, Weisz G, Witzentichler B, Han YL, Pocock S, Gibson CM. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381:2032-2042.
228. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, Wilson PW, Alberts MJ, D'Agostino R, Liau CS, Mas JL, Rother J, Smith SC, Jr., Salette G, Contant CF, Massaro JM, Steg PG, REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350-1357.
229. Collet JP, Zeitouni M, Procopi N, Hulot JS, Silvain J, Kerneis M, Thomas D, Lattuca B, Barthelemy O, Lavie-Badie Y, Esteve JB, Payot L, Brugier D, Lopes I, Diallo A, Vicaut E, Montalescot G, ACTION Study Group. Long-term evolution of premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1868-1878.
230. Darmon A, Sorbets E, Ducrocq G, Elbez Y, Abtan J, Popovic B, Ohman EM, Rother J, Wilson PF, Montalescot G, Zeymer U, Bhatt DL, Steg PG, REACH Registry Investigators. Association of multiple enrichment criteria with ischemic and bleeding risks among COMPASS-eligible patients. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3281-3291.
231. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-477.
232. Gilard M, Blanchard D, Helft G, Carrier D, Eltchaninoff H, Belle L, Finet G, Le Breton H, Bosch J, STENTICO Investigators. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTIng and oral antiCOagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol* 2009;104:338-342.
233. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, Haeusler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;35:3155-3179.
234. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, Gimeno JR, Sogorb F,

- Valdes M, Lip GY. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:818-825.
235. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschkow K, Weiss N. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888-1896.
236. Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, Verheugt FW, De Smet BJ, Adriaenssens T, Vrolix M, Brueren GB, Van Mieghem C, Cornelis K, Vos J, Breet NJ, ten Berg JM. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention* 2015;11:381-390.
237. Kiviniemi T, Karjalainen P, Pietila M, Ylitalo A, Niemela M, Vikman S, Puurunen M, Biancari F, Airaksinen KE. Comparison of additional versus no additional heparin during therapeutic oral anticoagulation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;110:30-35.
238. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH, RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-1524.
239. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, 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.
240. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-2434.
241. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH, AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or pci in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-1524.
242. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, 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.
243. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, Granger CB, Verheugt FWA, Li J, Ten Berg JM, Sarafoff N, Gibson CM, Alexander JH. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol* 2019;4:747-755.
244. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, Valgimigli M. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019;40:3757-3767.
245. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, Halvorsen S, Lau D, Lopez-Cabanillas N, Lettino M, Marin F, Obel I, Rubboli A, Storey RF, Valgimigli M, Huber K, ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis,

- European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace* 2019;21:192-193.
246. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H, Investigators AFIRE. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019;381:1103-1113.
247. Windecker S, Lopes RD, Massaro T, Jones-Burton C, Granger CB, Aronson R, Heizer G, Goodman SG, Darius H, Jones WS, Aschermann M, Brieger D, Cura F, Engstrom T, Fridrich V, Halvorsen S, Huber K, Kang HJ, Leiva-Pons JL, Lewis BS, Malaga G, Meneveau N, Merkely B, Milicic D, Morais J, Potpara TS, Raev D, Sabate M, de Waha-Thiele S, Welsh RC, Xavier D, Mehran R, Alexander JH, AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome treated medically or with percutaneous coronary intervention or undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the AUGUSTUS trial. *Circulation* 2019;140:1921-1932.
248. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126:1185-1193.
249. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikkelsen A, Christensen CB, Lip GY, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:981-989.
250. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1619-1629.
251. Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, Tijssen JG, Reimitz PE, Eckardt L, Lanz J, Zierhut W, Smolnik R, Goette A. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J* 2018;196:105-112.
252. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA, EACTS Audit and Guidelines Committee. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:73-92.
253. Sie P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, Van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P, Working Group on Perioperative Haemostasis, French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:669-676.
254. Niessner A, Tamargo J, Morais J, Koller L, Wassmann S, Husted SE, Torp-Pedersen C, Kjeldsen K, Lewis BS, Drexel H, Kaski JC, Atar D, Storey RF, Lip GYH, Verheugt FWA, Agewall S. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management—a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2017;38:1710-1716.
255. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
256. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A,

- Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S, AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
257. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
258. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
259. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
260. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
261. Friberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA₂DS₂-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:225-232.
262. Lip GY, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost* 2015;114:826-834.
263. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G, Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA₂DS₂-VASc score of 1: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2016;47:1364-1367.
264. Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-441.
265. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo 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.
266. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:71-80.
267. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative metaanalysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908-2917.
268. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L, Collaboration FIR. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J*

Am Coll Cardiol 2010;55:2435-2445.

269. Fanning JP, Nyong J, Scott IA, Aroney CN, Walters DL. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD004815.

270. Elgendy IY, Mahmoud AN, Wen X, Bavry AA. Meta-analysis of randomized trials of long-term all-cause mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome managed with routine invasive versus selective invasive strategies. *Am J Cardiol* 2017;119:560-564.

271. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S, Investigators TIMACS. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165-2175.

272. Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Hofsten D, Klovgaard L, Holmvang L, Helqvist S, Jorgensen E, Galatius S, Pedersen F, Bang L, Saunamaki K, Clemmensen P, Linde JJ, Heitmann M, Wendelboe Nielsen O, Raymond IE, Kristiansen OP, Svendsen IH, Bech J, Dominguez Vall-Lamora MH, Kragelund C, Hansen TF, Dahlggaard Hove J, Jorgensen T, Fornitz GG, Steffensen R, Jurlander B, Abdulla J, Lyngbaek S, Elming H, Therkelsen SK, Abildgaard U, Jensen JS, Gislason G, Kober LV, Engstrom T. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2018;138:2741-2750.

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

274. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong YH, Kozinski M, Engstrom T, Di Pasquale G, Kochman W, Ardissino D, Kedhi E, Stone GW, Kubica J. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158:261-270.

275. Milasinovic D, Milosevic A, Marinkovic J, Vukcevic V, Ristic A, Asanin M, Stankovic G. Timing of invasive strategy in NSTEMI-ACS patients and effect on clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2015;241:48-54.

276. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011;32:32-40.

277. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, 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.

278. Bonello L, Laine M, Puymirat E, Lemesle G, Thuny F, Paganelli F, Michelet P, Roch A, Kerbaul F, Boyer L. Timing of coronary invasive strategy in non-STsegment elevation acute coronary syndromes and clinical outcomes: an updated meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2267-2276.

279. Reuter PG, Rouchy C, Cattan S, Benamer H, Jullien T, Beruben A, Montely JM, Assez N, Raphael V, Hennequin B, Boccara A, Javaud N, Soulat L, Adnet F, Lapostolle F. Early invasive strategy in high-risk acute coronary syndrome without ST-segment elevation. The Sisca randomized trial. *Int J Cardiol* 2015;182:414-418.

280. Sciahbasi A, Madonna M, De Vita M, Agati L, Scioli R, Summaria F, Romagnoli E, Patrizi R, Lanzillo C, Pendenza G, Canali E, Penco M, Liroy E. Comparison of immediate vs early invasive strategy in patients with first acute non-STelevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2010;33:650-655.

281. Milosevic A, Vasiljevic-Pokrajcic Z, Milasinovic D, Marinkovic J, Vukcevic V, Stefanovic B, Asanin M, Dikic M, Stankovic S, Stankovic G. Immediate versus delayed invasive intervention for Non-STEMI patients: the RIDDLE-NSTEMI study. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:541-549.

282. Thiele H, Rach J, Klein N, Pfeiffer D, Hartmann A, Hambrecht R, Sick P, Eitel I, Desch S, Schuler G, LIPSIA-NSTEMI Trial Group. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI trial). *Eur Heart J* 2012;33:2035-2043.
283. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1593-1599.
284. Badings EA, The SH, Dambrink JH, van Wijngaarden J, Tjeerdsma G, Rasoul S, Timmer JR, van der Wielen ML, Lok DJ, van 't Hof AW. Early or late intervention in high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: results of the ELISA-3 trial. *EuroIntervention* 2013;9:54-61.
285. van 't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, Gosselink AT, Zijlstra F, de Boer MJ. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;24:1401-1405.
286. Lemesle G, Laine M, Pankert M, Boueri Z, Motreff P, Paganelli F, Baumstarck K, Roch A, Kerbaul F, Puymirat E, Bonello L. Optimal timing of intervention in NSTEMI-ACS without pretreatment: the EARLY randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:907-917.
287. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, Choussat R, Leclercq F, Silvain J, Duclos F, Aout M, Dubois-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.
288. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:297-312.
289. Vrints CJ. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart* 2010;96:801-808.
290. Mortensen KH, Thuesen L, Kristensen IB, Christiansen EH. Spontaneous coronary artery dissection: a Western Denmark Heart Registry study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:710-717.
291. Nishiguchi T, Tanaka A, Ozaki Y, Taruya A, Fukuda S, Taguchi H, Iwaguro T, Ueno S, Okumoto Y, Akasaka T. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:263-270.
292. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J* 2018;39:3353-3368.
293. Eleid MF, Tweet MS, Young PM, Williamson E, Hayes SN, Gulati R. Spontaneous coronary artery dissection: challenges of coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;7:609-613.
294. Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, Dutary J, Jimenez-Quevedo P, Lennie V, Escaned J, Banuelos C, Hernandez R, Macaya C. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1073-1079.
295. Mahmoud AN, Taduru SS, Mentias A, Mahtta D, Barakat AF, Saad M, Elgendy AY, Mojadidi MK, Omer M, Abuzaid A, Agarwal N, Elgendy IY, Anderson RD, Saw J. Trends of incidence, clinical presentation, and in-hospital mortality among women with acute myocardial infarction with or without spontaneous coronary artery dissection: a population-based analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:80-90.
296. Martins JL, Afreixo V, Santos L, Costa M, Santos J, Goncalves L. Medical treatment or revascularisation as the best approach for spontaneous coronary artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;7:614-623.
297. Hassan S, Prakash R, Starovoytov A, Saw J. Natural history of spontaneous coronary artery dissection with spontaneous angiographic healing. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:518-527.
298. Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Starovoytov A, Mancini GBJ. Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1148-1158.

299. Cuculi F, De Maria GL, Meier P, Dall'Armellina E, de Caterina AR, Channon KM, Prendergast BD, Choudhury RP, Forfar JC, Kharbanda RK, Banning AP. Impact of microvascular obstruction on the assessment of coronary flow reserve, index of microcirculatory resistance, and fractional flow reserve after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1894-1904.
300. Pijls NH, Tanaka N, Fearon WF. Functional assessment of coronary stenoses: can we live without it? *Eur Heart J* 2013;34:1335-1344.
301. Layland J, Rauhalammi S, Watkins S, Ahmed N, McClure J, Lee MM, Carrick D, O'Donnell A, Sood A, Petrie MC, May VT, Eteiba H, Lindsay M, McEntegart M, Oldroyd KG, Radjenovic A, Berry C. Assessment of Fractional Flow Reserve in Patients With Recent Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Comparative Study With 3-T Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002207.
302. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, Barbato E, Hamilos M, Mangiacapra F, Heyndrickx GR, Wijns W, Pijls NH, De Bruyne B. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenosis in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1274-1281.
303. Samady H, Lepper W, Powers ER, Wei K, Ragosta M, Bishop GG, Sarembock IJ, Gimple L, Watson DD, Beller GA, Barringhaus KG. Fractional flow reserve of infarct-related arteries identifies reversible defects on noninvasive myocardial perfusion imaging early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2187-2193.
304. Sels JW, Tonino PA, Siebert U, Fearon WF, Van't Veer M, De Bruyne B, Pijls NH. Fractional flow reserve in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction experience from the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1183-1189.
305. Escaned J, Ryan N, Mejia-Renteria H, Cook CM, Dehbi HM, Alegria-Barrero E, Alghamdi A, Al-Lamee R, Altman J, Ambrosia A, Baptista SB, Bertilsson M, Bhindi R, Birgander M, Bojara W, Brugaletta S, Buller C, Calais F, Silva PC, Carlsson J, Christiansen EH, Danielewicz M, Di Mario C, Doh JH, Erglis A, Erlinge D, Gerber RT, Going O, Gudmundsdottir I, Harle T, Hauer D, Hellig F, Indolfi C, Jakobsen L, Janssens L, Jensen J, Jeremias A, Karegren A, Karlsson AC, Kharbanda RK, Khashaba A, Kikuta Y, Krackhardt F, Koo BK, Koul S, Laine M, Lehman SJ, Lindroos P, Malik IS, Maeng M, Matsuo H, Meuwissen M, Nam CW, Niccoli G, Nijjer SS, Olsson H, Olsson SE, Omerovic E, Panayi G, Petraco R, Piek JJ, Ribichini F, Samady H, Samuels B, Sandhall L, Sapontis J, Sen S, Seto AH, Sezer M, Sharp ASP, Shin ES, Singh J, Takashima H, Talwar S, Tanaka N, Tang K, Van Belle E, van Royen N, Varenhorst C, Vinhas H, Vrints CJ, Walters D, Yokoi H, Frobert O, Patel MR, Serruys P, Davies JE, Gotberg M. Safety of the deferral of coronary revascularization on the basis of instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve measurements in stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1437-1449.
306. Hakeem A, Edupuganti MM, Almomani A, Pothineni NV, Payne J, Abualsuod AM, Bhatti S, Ahmed Z, Uretsky BF. Long-term prognosis of deferred acute coronary syndrome lesions based on nonischemic fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1181-1191.
307. Lee JM, Choi KH, Koo BK, Shin ES, Nam CW, Doh JH, Hwang D, Park J, Zhang J, Lim HS, Yoon MH, Tahk SJ. Prognosis of deferred non-culprit lesions according to fractional flow reserve in patients with acute coronary syndrome. *EuroIntervention* 2017;13:e1112-e1119.
308. Masrani Mehta S, Depta JP, Novak E, Patel JS, Patel Y, Raymer D, Facey G, Zajarias A, Lasala JM, Singh J, Bach RG, Kurz HI. Association of lower fractional flow reserve values with higher risk of adverse cardiac events for lesions deferred revascularization among patients with acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002172.
309. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, Junejo S, Ahmed N, Lee MM, Shaikat A, O'Donnell A, Nam J, Briggs A, Henderson R, McConnachie A, Berry C, FAMOUS-NSTEMI investigators. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J* 2015;36:100-111.
310. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L,

- Olsson SE, Ohagen P, Olsson H, Omerovic E, Calais F, Lindroos P, Maeng M, Todt T, Venetsanos D, James SK, Karegren A, Nilsson M, Carlsson J, Hauer D, Jensen J, Karlsson AC, Panayi G, Erlinge D, Frobert O, iFRSWEDEHEART Investigators. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med* 2017;376:1813-1823.
311. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, Bhindi R, Lehman SJ, Walters D, Sapontis J, Janssens L, Vrints CJ, Khashaba A, Laine M, Van Belle E, Krackhardt F, Bojara W, Going O, Harle T, Indolfi C, Niccoli G, Ribichini F, Tanaka N, Yokoi H, Takashima H, Kikuta Y, Erglis A, Vinhas H, Canas Silva P, Baptista SB, Alghamdi A, Hellig F, Koo BK, Nam CW, Shin ES, Doh JH, Brugaletta S, Alegria-Barrero E, Meuwissen M, Piek JJ, van Royen N, Sezer M, Di Mario C, Gerber RT, Malik IS, Sharp ASP, Talwar S, Tang K, Samady H, Altman J, Seto AH, Singh J, Jeremias A, Matsuo H, Kharbanda RK, Patel MR, Serruys P, Escaned J. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med* 2017;376:1824-1834.
312. Johnson TW, Raber L, di Mario C, Bourantas C, Jia H, Mattesini A, Gonzalo N, de la Torre Hernandez JM, Prati F, Koskinas K, Joner M, Radu MD, Erlinge D, Regar E, Kunadian V, Maehara A, Byrne RA, Capodanno D, Akasaka T, Wijns W, Mintz GS, Guagliumi G. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J* 2019;40:2566-2584.
313. Zhang J, Gao X, Kan J, Ge Z, Han L, Lu S, Tian N, Lin S, Lu Q, Wu X, Li Q, Liu Z, Chen Y, Qian X, Wang J, Chai D, Chen C, Li X, Gogas BD, Pan T, Shan S, Ye F, Chen SL. Intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: the ULTIMATE trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3126-3137.
314. Ali ZA, Maehara A, Genereux P, Shlofmitz RA, Fabbiochi F, Nazif TM, Guagliumi G, Meraj PM, Alfonso F, Samady H, Akasaka T, Carlson EB, Leeser MA, Matsumura M, Ozan MO, Mintz GS, Ben-Yehuda O, Stone GW, ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI Investigators. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:2618-2628.
315. Meneveau N, Souteyrand G, Motreff P, Caussin C, Amabile N, Ohlmann P, Morel O, Lefrancois Y, Descotes-Genon V, Silvain J, Braik N, Chopard R, Chatot M, Ecarnot F, Tauzin H, Van Belle E, Belle L, Schiele F. Optical coherence tomography to optimize results of percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: results of the multicenter, randomized DOCTORS study (Does Optical Coherence Tomography Optimize Results of Stenting). *Circulation* 2016;134:906-917.
316. De Luca L, Leonardi S, Cavallini C, Lucci D, Musumeci G, Caporale R, Abrignani MG, Lupi A, Rakar S, Gulizia MM, Bovenzi FM, De Servi S, EYESHOT Investigators. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: the EYESHOT Study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:441-452.
317. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, Cambou JP, Ferrieres J, Danchin N, USIK USIC 2000 Investigators, FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2012;308:998-1006.
318. Puymirat E, Taldir G, Aissaoui N, Lemesle G, Lorgis L, Cuisset T, Bourlard P, Maillier B, Ducrocq G, Ferrieres J, Simon T, Danchin N. Use of invasive strategy in non-ST-segment elevation myocardial infarction is a major determinant of improved long-term survival: FAST-MI (French Registry of Acute Coronary Syndrome). *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:893-902.
319. Bueno H, Rossello X, Pocock SJ, Van de Werf F, Chin CT, Danchin N, Lee SW, Medina J, Huo Y. In-hospital coronary revascularization rates and post-discharge mortality risk in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1454-1461.
320. Mehta RH, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV, Jr., Brindis RG, Smith SC, Jr., Harrington RA, Fintel D, Fraulo ES, Califf RM, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Recent trends in the care of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE

initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:2027-2034.

321. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM, TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297-1309.

322. Olivari Z, Chinaglia A, Gonzini L, Falsini G, Pilleri A, Valente S, Gregori G, Rollo R, My L, Scrimieri P, Lanzillo T, Corrado L, Chiti M, Picardi E, BLITZ 4 Investigators. Invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: what should be the benchmark target in the real world patients? Insights from BLITZ-4 Quality Campaign. *Int J Cardiol* 2016;220:761-767.

323. Van de Werf F, Gore JM, Avezum A, Gulba DC, Goodman SG, Budaj A, Brieger D, White K, Fox KA, Eagle KA, Kennelly BM, Investigators GRACE. Access to catheterisation facilities in patients admitted with acute coronary syndrome: multinational registry study. *BMJ* 2005;330:441.

324. Bueno H. Medical management: the dark side of acute coronary syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015;1:179-181.

325. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, Husted S, Steg PG, Cornel JH, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L, James SK. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2014;35:2083-2093.

326. Gutierrez JA, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Belardinelli L, Farzaneh-Far R, Walker G, Morrow DA, Scirica BM. Effects of ranolazine in patients with chronic angina in patients with and without percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Cardiol* 2015;38:469-475.

327. Garot P, Morice MC, Tresukosol D, Pocock SJ, Meredith IT, Abizaid A, Carrie D, Naber C, Iniguez A, Talwar S, Menown IBA, Christiansen EH, Gregson J, Copt S, Hovasse T, Lurz P, Maillard L, Krackhardt F, Ong P, Byrne J, Redwood S, Windhovel U, Greene S, Stoll HP, Urban P, LEADERS FREE Investigators. 2-year outcomes of high bleeding risk patients after polymer-free drug-coated stents. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:162-171.

328. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabate M, Smits PC, Kaiser C, D'Ascenzo F, Frati G, Mancone M, Genereux P, Stone GW. Clinical outcomes with bioabsorbable polymer- versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:299-307.

329. Meyer-Saraei R, de Waha S, Eitel I, Desch S, Scheller B, Bohm M, Lauer B, Gawaz M, Geisler T, Gunkel O, Bruch L, Klein N, Pfeiffer D, Schuler G, Zeymer U, Thiele H. Thrombus aspiration in non-ST-elevation myocardial infarction - 12-month clinical outcome of the randomised TATORT-NSTEMI trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:10-17.

330. Thiele H, de Waha S, Zeymer U, Desch S, Scheller B, Lauer B, Geisler T, Gawaz M, Gunkel O, Bruch L, Klein N, Pfeiffer D, Schuler G, Eitel I. Effect of aspiration thrombectomy on microvascular obstruction in NSTEMI patients: the TATORT-NSTEMI trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1117-1124.

331. Doyle BJ, Rihal CS, Gattineau DA, Holmes DR, Jr. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2019-2027.

332. Kwok CS, Khan MA, Rao SV, Kinnaird T, Sperrin M, Buchan I, de Belder MA, Ludman PF, Nolan J, Loke YK, Mamas MA. Access and non-access site bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality and major adverse cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e001645.

333. Ndrepepa G, Neumann FJ, Richardt G, Schulz S, Tolg R, Stoyanov KM, Gick M, Ibrahim T, Fiedler KA, Berger PB, Laugwitz KL, Kastrati A. Prognostic value of access and non-access sites bleeding after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:354-361.

334. Rao SV, Cohen MG, Kandzari DE, Bertrand OF, Gilchrist IC. The transradial approach to

- percutaneous coronary intervention: historical perspective, current concepts, and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2187-2195.
335. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR, RIVAL trial group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409-1420.
336. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Vranckx P, Rothenbuhler M, Tebaldi M, Varbella F, Calabro P, Garducci S, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Ferrario M, Limbruno U, Garbo R, Sganzerla P, Russo F, Nazzaro M, Lupi A, Cortese B, Ausiello A, Ierna S, Esposito G, Ferrante G, Santarelli A, Sardella G, de Cesare N, Tosi P, van 't Hof A, Omerovic E, Brugaletta S, Windecker S, Heg D, Juni P, MATRIX Investigators. Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392:835-848.
337. Ferrante G, Rao SV, Juni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, Anzuini A, Jolly SS, Bertrand OF, Krucoff MW, Windecker S, Valgimigli M. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1419-1434.
338. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLuca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E, TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-1887.
339. Poole-Wilson PA, Pocock SJ, Fox KA, Henderson RA, Wheatley DJ, Chamberlain DA, Shaw TR, Clayton TC, Randomised Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment in acute non-ST elevation coronary syndrome: time course of patient management and disease events over one year in the RITA 3 trial. *Heart* 2006;92:1473-1479.
340. Wallentin L, Lindhagen L, Arnstrom E, Husted S, Janzon M, Johnsen SP, Kontny F, Kempf T, Levin LA, Lindahl B, Stridsberg M, Stahle E, Venge P, Wollert KC, Swahn E, Lagerqvist B, FRISC-II study group. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISCII): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2016;388:1903-1911.
341. Rathod KS, Koganti S, Jain AK, Astroulakis Z, Lim P, Rakhit R, Kalra SS, Dalby MC, O'Mahony C, Malik IS, Knight CJ, Mathur A, Redwood S, Sirker A, MacCarthy PA, Smith EJ, Wragg A, Jones DA. Complete versus culprit-only lesion intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1989-1999.
342. Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, Hofsten DE, Klovgaard L, Holmvang L, Jorgensen E, Pedersen F, Saunamaki K, Clemmensen P, De Backer O, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aaroe J, Jensen SE, Raungaard B, Kober L, DANAMI-3—PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2015;386:665-671.
343. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, Piroth Z, Horak D, Wlodarczak A, Ong PJ, Hambrecht R, Angeras O, Richardt G, Omerovic E, Compare-Acute Investigators. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;376:1234-1244.
344. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H, Meeks B, Di Pasquale G, Lopez-Sendon J, Faxon DP, Mauri L, Rao SV, Feldman L, Steg PG, Avezum A, Sheth T, Pinilla-Echeverri N, Moreno R, Campo G, Wrigley B, Kedev S, Sutton A, Oliver R, Rodes-Cabau J, Stankovic G, Welsh R, Lavi S, Cantor WJ, Wang J, Nakamya J, Bangdiwala SI, Cairns JA, COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete revascularization with

- multivessel PCI for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:1411-1421.
345. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, Pennacchi M, Cavallo E, Stio RE, Calcagno S, Ugo F, Boccuzzi G, Fedele F, Mancone M. Single-staged compared with multistaged PCI in multivessel NSTEMI patients: the SMILE trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:264-272.
346. Thiele H, Akin I, Sandri M, de Waha-Thiele S, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Jobs A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Hunziker L, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Zeymer U, Desch S, Investigators CULPRIT-SHOCK. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2018;379:1699-1710.
347. Ranasinghe I, Alprandi-Costa B, Chow V, Elliott JM, Waites J, Counsell JT, Lopez-Sendon J, Avezum A, Goodman SG, Granger CB, Brieger D. Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999-2007. *Am J Cardiol* 2011;108:617-624.
348. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:1577-1583, 1583 e1571.
349. Malm CJ, Hansson EC, Akesson J, Andersson M, Hesse C, Shams Hakimi C, Jeppsson A. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2016;117:309-315.
350. Chang M, Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, Han M, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Serruys PW, Park SJ. Comparison of outcome of coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2017;120:380-386.
351. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, Fung A, Mathew V, Taylor CM, Mancini GBJ, Gao M, Ding L, Verma S, Humphries KH, Farkouh ME. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2995-3006.
352. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S, 3rd, Bertrand M, Fuster V, FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375-2384.
353. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Jr., Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629-638.
354. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, Siletta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen PM, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head S, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter D, Schauerte P, Sousa Uva M, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Kolh P, Juni P. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g3859.
355. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, Dangas G, Lazar D, Sanchez R, Fahy M, Xu K, Stone GW. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2389-2397.
356. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, Rich JB. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:400-408; discussion 408.
357. Deharo P, Ducrocq G, Bode C, Cohen M, Cuisset T, Mehta SR, Pollack C, Jr., Wiviott SD, Elbez Y, Sabatine MS, Steg PG. Timing of angiography and outcomes in high-risk patients with non-ST-

- segment-elevation myocardial infarction managed invasively: insights from the TAO trial (Treatment of Acute Coronary Syndrome With Otamixaban). *Circulation* 2017;136:1895-1907.
358. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, Jewbali LSD, Dubois EA, Meuwissen M, Rijpstra TA, Bosker HA, Blans MJ, Bleeker GB, Baak R, Vlachoianis GJ, Eikemans BJW, van der Harst P, van der Horst ICC, Voskuil M, van der Heijden JJ, Beishuizen A, Stoel M, Camaro C, van der Hoeven H, Henriques JP, Vlaar APJ, Vink MA, van den Bogaard B, Heestermans T, de Ruijter W, Delnoij TSR, Crijns H, Jessurun GAJ, Oemrawsingh PV, Gosselink MTM, Plomp K, Magro M, Elbers PWG, van de Ven PM, Oudemans-van Straaten HM, van Royen N. Coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2019;380:1397-1407.
359. Desch S, Freund A, Graf T, Fichtlscherer S, Haake H, Preusch M, Hammer F, Akin I, Christ M, Liebetau C, Skurk C, Steiner S, Voigt I, Schmitz R, Mudra H, Ledwoch J, Menck N, Horstkotte J, Pels K, Lahmann AL, Otto S, Lenk K, Ohlow MA, Hassager C, Nordbeck P, Zeymer U, Jobs A, de Waha-Thiele S, Olbrich D, Konig I, Klinge K, Thiele H. Immediate unselected coronary angiography versus delayed triage in survivors of out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation: design and rationale of the TOMAHAWK trial. *Am Heart J* 2019;209:20-28.
360. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Jung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ, ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2873-2926.
361. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M, Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-3069, 3069a-3069k.
362. Janssens GN, van der Hoeven NW, Lemkes JS, Everaars H, van de Ven PM, Marques KMJ, Nap A, van Leeuwen MAH, Appelman Y, Knaapen P, Verouden NJW, Allaart CP, Brinckman SL, Saraber CE, Plomp KJ, Timmer JR, Kedhi E, Hermanides RS, Meuwissen M, Schaap J, van der Weerd AP, van Rossum AC, Nijveldt R, van Royen N. 1-year outcomes of delayed versus immediate intervention in patients with transient ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:2272-2282.
363. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1319-1325.
364. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C, European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Stent for Life (SFL) Group. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *EuroIntervention* 2014;10:31-37.
365. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, Kimura T, Briguori C, Sabate M, Kim HS, De Waha A, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Sardella G, Marullo A, Kirtane AJ, Leon MB, Stone GW. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012;379:1393-1402.
366. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, Joner M, Oktay S, Juni P, Kastrati A, Sianos G, Stefanini GG, Wijns W, Windecker S. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J* 2015;36:2608-2620.
367. Gross H, Sternberg WH. Myocardial infarction without significant lesions of coronary arteries. *Arch Intern Med (Chic)* 1939;64:249-267.

368. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med* 2006;166:1391-1395.
369. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Joint tWGobot, Myocardial EAAWTFftUDo, Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-2567.
370. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): the past, present, and future management. *Circulation* 2017;135:1490-1493.
371. Pizzi C, Xhyheri B, Costa GM, Faustino M, Flacco ME, Gualano MR, Fragassi G, Grigioni F, Manzoli L. Nonobstructive versus obstructive coronary artery disease in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e004185.
372. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, Reynolds HR, Geda M, Bueno H, Dziura JD, Krumholz HM, D'Onofrio G. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009174.
373. Ciliberti G, Coiro S, Tritto I, Benedetti M, Guerra F, Del Pinto M, Finocchiaro G, Cavallini C, Capucci A, Kaski JC, Ambrosio G. Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA). *Int J Cardiol* 2018;267:41-45.
374. Baine KR, Welsh RC, Alemayehu W, Westerhout CM, Traboulsi D, Anderson T, Brass N, Armstrong PW, Kaul P. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study. *Int J Cardiol* 2018;264:12-17.
375. Planer D, Mehran R, Ohman EM, White HD, Newman JD, Xu K, Stone GW. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensity-matched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:285-293.
376. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, Hur SH, Seong IW, Hong TJ, Choi DH, Cho MC, Kim CJ, Seung KB, Chung WS, Jang YS, Rha SW, Bae JH, Cho JG, Park SJ, Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol* 2011;146:207-212.
377. Andersson HB, Pedersen F, Engstrom T, Helqvist S, Jensen MK, Jorgensen E, Kelbaek H, Rader S, Saunamaki K, Bates E, Grande P, Holmvang L, Clemmensen P. Longterm survival and causes of death in patients with ST-elevation acute coronary syndrome without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018;39:102-110.
378. Grodzinsky A, Arnold SV, Gosch K, Spertus JA, Foody JM, Beltrame J, Maddox TM, Parashar S, Kosiborod M. Angina frequency after acute myocardial infarction in patients without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2015;1:92-99.
379. Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML, APPROACH Investigators. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2005;95:261-263.
380. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen S, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P, WG on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38:143-153.
381. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, Lerman A, Cushman M, Kumbhani DJ, Arslanian-Engoren C, Bolger AF, Beltrame JF, American Heart Association Interventional Cardiovascular Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific

- statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e891-e908.
382. Redfors B, Ramunddal T, Shao Y, Omerovic E. Takotsubo triggered by acute myocardial infarction: a common but overlooked syndrome? *J Geriatr Cardiol* 2014;11:171-173.
383. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, Sheppard MN, Figtree GA, Parodi G, Akashi YJ, Ruschitzka F, Filippatos G, Mebazaa A, Omerovic E. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:8-27.
384. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, Francone M, Desch S, Gutberlet M, Strohm O, Schuler G, Schulz-Menger J, Thiele H, Friedrich MG. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 2011;306:277-286.
385. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3158-3176.
386. Lurz P, Luecke C, Eitel I, Fahrenbach F, Frank C, Grothoff M, de Waha S, Rommel KP, Lurz JA, Klingel K, Kandolf R, Schuler G, Thiele H, Gutberlet M. comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1800-1811.
387. Eitel I, Behrendt F, Schindler K, Kivelitz D, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H. Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrastenhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2008;29:2651-2659.
388. Pathik B, Raman B, Mohd Amin NH, Mahadavan D, Rajendran S, McGavigan AD, Grover S, Smith E, Mazhar J, Bridgman C, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: incremental diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1146-1152.
389. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, Chopard R, Collste O, Larudogoitia E, Leurent G, Meneveau N, Montaudon M, Perez-David E, Sorensson P, Agewall S. Myocarditis or "true" infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: a meta-analysis of individual patient data. *Atherosclerosis* 2015;241:87-91.
390. Ciliberti G, Seshasai SRK, Ambrosio G, Kaski JC. Safety of intracoronary provocative testing for the diagnosis of coronary artery spasm. *Int J Cardiol* 2017;244:77-83.
391. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Camma G, Lanza GA, Crea F. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* 2018;39:91-98.
392. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tsuda K, Tomobuchi Y, Akasaka T. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:933-939.
393. Di Vito L, Prati F, Arbustini E, Crea F, Maseri A. A "stable" coronary plaque rupture documented by repeated OCT studies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:835-836.
394. Takahashi T, Okayama H, Matsuda K, Yamamoto T, Hosokawa S, Kosaki T, Kawamura G, Shigematsu T, Kinoshita M, Kawada Y, Hiasa G, Yamada T, Kazatani Y. Optical coherence tomography-based diagnosis in a patient with ST-elevation myocardial infarction and no obstructive coronary arteries. *Int J Cardiol* 2016;223:146-148.
395. Gerbaud E, Harcaut E, Coste P, Erickson M, Lederlin M, Labeque JN, Perron JM, Cochet H, Dos Santos P, Durrieu-Jais C, Laurent F, Montaudon M. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:783-794.
396. Bugiardini R, Cenko E. A short history of vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2359-2362.

397. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjold A, Gard A, Jernberg T. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation* 2017;135:1481-1489.
398. Arrigo M, Gayat E, Parenica J, Ishihara S, Zhang J, Choi DJ, Park JJ, Alhabib KF, Sato N, Miro O, Maggioni AP, Zhang Y, Spinar J, Cohen-Solal A, Iwashyna TJ, Mebazaa A, GREAT Network. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:201-208.
399. Bahit MC, Lopes RD, Clare RM, Newby LK, Pieper KS, Van de Werf F, Armstrong PW, Mahaffey KW, Harrington RA, Diaz R, Ohman EM, White HD, James S, Granger CB. Heart failure complicating non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: timing, predictors, and clinical outcomes. *JACC Heart Fail* 2013;1:223-229.
400. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Seferovic PM, Anker SD, Ferrari R, Ruschitzka F, Lopez-Fernandez S, Miani D, Filippatos G, Maggioni AP, Heart ESC Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1242-1254.
401. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA, Jr., Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004;109:494-499.
402. Harjola VP, Parissis J, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Bueno H, Celutkiene J, Chioncel O, Coats AJS, Collins SP, de Boer RA, Filippatos G, Gayat E, Hill L, Laine M, Lassus J, Lommi J, Masip J, Mebazaa A, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Peacock WF, Pentikainen M, Piepoli MF, Polyzogopoulou E, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sionis A, Teerlink JR, Thum T, Varpula M, Weinstein JM, Yilmaz MB. Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;doi:10.1002/ejhf.1831.
403. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail* 2015;17:544-558.
404. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
405. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
406. Holmes DR, Jr., Berger PB, Hochman JS, Granger CB, Thompson TD, Califf RM, Vahanian A,

- Bates ER, Topol EJ. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. *Circulation* 1999;100:2067-2073.
407. Kolte D, Khera S, Dabhadkar KC, Agarwal S, Aronow WS, Timmermans R, Jain D, Cooper HA, Frishman WH, Menon V, Bhatt DL, Abbott JD, Fonarow GC, Panza JA. Trends in coronary angiography, revascularization, and outcomes of cardiogenic shock complicating non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2016;117:1-9.
408. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U, CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2017;377:2419-2432.
409. Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM, Henriques JPS, Seyfarth M, Desch S, Eitel I, Poss J, Fuernau G, de Waha S. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative metaanalysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2017;38:3523-3531.
410. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, Werner N, Sinning JM, Pappalardo F, Pieri M, Skurk C, Lauten A, Landmesser U, Westenfeld R, Horn P, Pauschinger M, Eckner D, Twerenbold R, Nordbeck P, Salinger T, Abel P, Empen K, Busch MC, Felix SB, Sieweke JT, Moller JE, Pareek N, Hill J, MacCarthy P, Bergmann MW, Henriques JPS, Mobius-Winkler S, Schulze PC, Ouarrak T, Zeymer U, Schneider S, Blankenberg S, Thiele H, Schafer A, Westermann D. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 2019;139:1249-1258.
411. Amin AP, Spertus JA, Curtis JP, Desai N, Masoudi FA, Bach RG, McNeely C, Al-Badarin F, House JA, Kulkarni H, Rao SV. The evolving landscape of impella use in the United States among patients undergoing percutaneous coronary intervention with mechanical circulatory support. *Circulation* 2020;141:273-284.
412. Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, Hurley NC, Krumholz HM, Curtis JP, Berkowitz A, Masoudi FA, Messenger JC, Parzynski CS, Ngufor C, Girotra S, Amin AP, Shah ND, Desai NR. Association of use of an intravascular microaxial left ventricular assist device vs intra-aortic balloon pump with in-hospital mortality and major bleeding among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 2020;323:734-745.
413. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K, IABPSHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287-1296.
414. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Werdan K, Schuler G, Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;382:1638-1645.
415. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann FJ, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Hambrecht R, Bohm M, Werdan K, Felix SB, Hennersdorf M, Schneider S, Ouarrak T, Desch S, de Waha-Thiele S, IABPSHOCK II Trial (Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II) Investigators. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized IABPSHOCK II trial. *Circulation* 2019;139:395-403.
416. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, Col J, White HD, SHOCK Investigators. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006;295:2511-2515.
417. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction

- complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-634.
418. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Ryden L, Wallentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:585-591.
419. Alabas OA, Hall M, Dondo TB, Rutherford MJ, Timmis AD, Batin PD, Deanfield JE, Hemingway H, Gale CP. Long-term excess mortality associated with diabetes following acute myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2017;71:25-32.
420. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, Rasmussen L, Storey RF, Nielsen T, Eikelboom JW, Sabe-Affaki G, Husted S, Kereiakes DJ, Henderson D, Patel DV, Tantry US. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010;121:1188-1199.
421. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L, PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006-3016.
422. Study Investigators NICE-SUGAR, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-1297.
423. Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT/TIMI 22 trial. *Eur Heart J* 2006;27:2323-2329.
424. ORIGIN Trial Investigators Mellbin LG, Ryden L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, Diaz R, Yusuf S, Gerstein HC. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013;34:3137-3144.
425. ORIGIN Trial Investigators. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care* 2015;38:22-28.
426. Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:413-430.
427. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pratley RE, Woo V, Heller S, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Barner Lekdorf J, Lehmann L, Kvist K, Buse JB, DEVOTE Study Group. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia* 2018;61:58-65.
428. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512-1515.
429. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
430. Ritsinger V, Malmberg K, Martensson A, Ryden L, Wedel H, Norhammar A. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:627-633.
431. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina

- R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A, European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), Council on Cardiovascular Nursing, European Association for Study of Diabetes (EASD), International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe), European Stroke Initiative (EUSI), International Society of Behavioural Medicine (ISBM), European Society of Hypertension (ESH), European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA), European Heart Network (EHN). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 Suppl 2:E1-E40.
432. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
433. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryden L, Amouyel P, Bruthans J, Conde AC, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaides E, Oganov R, Pajak A, Pogossova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglu L, Vulic D, EUROASPIRE Investigators. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:133.
434. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T, J-DOIT3 Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (JDOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:951-964.
435. Oellgaard J, Gaede P, Rossing P, Rorth R, Kober L, Parving HH, Pedersen O. Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. *Diabetologia* 2018;61:1724-1733.
436. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633-644.
437. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, Knudtson ML, APPROACH Investigators. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1587-1592.
438. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T, SWEDEHEART. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med* 2010;268:40-49.
439. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, Walukiewicz A, Gugala M, Krivoshei L, Marti N, Moreno Weidmann Z, Hillinger P, Puelacher C, Rentsch K, Honegger U, Schumacher C, Zurbriggen F, Freese M, Stelzig C, Campodarve I, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* 2015;131:2041-2050.
440. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T, SWEDEHEART. Influence of renal function on the effects of early revascularization in

- non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation* 2009;120:851-858.
441. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, Ree M, Shah AI, Burchette RJ. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1038-1046.
442. Giacoppo D, Gargiulo G, Buccheri S, Aruta P, Byrne RA, Cassese S, Dangas G, Kastrati A, Mehran R, Tamburino C, Capodanno D. Preventive strategies for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary procedures: evidence from a hierarchical bayesian network metaanalysis of 124 trials and 28 240 patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e004383.
443. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA, 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328-2334.
444. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-336.
445. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, Ommen VV, Wildberger JE. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389:1312-1322.
446. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, Conner TA, Chertow GM, Bhatt DL, Shunk K, Parikh CR, McFalls EO, Brophy M, Ferguson R, Wu H, Androsenko M, Myles J, Kaufman J, Palevsky PM, PRESERVE Trial Group. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med* 2018;378:603-614.
447. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056-1067.
448. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, Moore N, Shen AY, Jorgensen M, Dua A, Short L, Kane K. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1814-1823.
449. Chang TI, Shilane D, Kazi DS, Montez-Rath ME, Hlatky MA, Winkelmayr WC. Multivessel coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:2042-2049.
450. Zheng H, Xue S, Lian F, Huang RT, Hu ZL, Wang YY. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:459-467.
451. Younge JO, Nauta ST, Akkerhuis KM, Deckers JW, van Domburg RT. Effect of anemia on short- and long-term outcome in patients hospitalized for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012;109:506-510.
452. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, Wallentin L, Peters R, Budaj A, Fox KA, Joyner CD, Chrolavicius S, Granger CB, Mehta S, Yusuf S, OASIS 5 and OASIS 6 Investigators. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010;31:50-58.
453. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, Klinke WP, Carere RG, Pi D, Berry B, Hilton JD. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart* 2008;94:1019-1025.
454. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Louvard Y, Hamon M. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials.

J Am Coll Cardiol 2004;44:349-356.

455. Ariotti S, Adamo M, Costa F, Patialiakas A, Briguori C, Thury A, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Ferlini M, Vranckx P, Valgimigli M, ZEUS Investigators. Is bare-metal stent implantation still justifiable in high bleeding risk patients undergoing percutaneous coronary intervention?: a pre-specified analysis from the ZEUS trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:426-436.

456. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G, GRACE Investigators. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126:461-469.

457. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J* 2006;27:789-795.

458. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, Hochholzer W, Stelzig C, Freese M, Heinisch C, Breidthardt T, Freidank H, Winkler K, Campodarve I, Gea J, Mueller C. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2011;32:1379-1389.

459. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Lofmark R, Lindenberger M, Carlsson P. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:2397-2404.

460. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L, Forman DE. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:747-762.

461. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM, American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on clinical cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2549-2569.

462. Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, Zahn R, Senges J, Zeymer U, Acute Coronary Syndromes Registry (ACOS) Investigators. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2873-2878.

463. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004;141:186-195.

464. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P, Aakhus S, Gjertsen E, Dahl-Hofseth O, Ranhoff AH, Gullestad L, Bendz B, After Eighty study investigators. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1057-1065.

465. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Pollack CV, Jr., Ohman EM, Rumsfeld JS, Gibler WB, Peterson ED, Cohen DJ. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age \geq 90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1790-1797.

466. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Bohula EA, Califf RM, Braunwald E, Blazing MA. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2019;4:846-854.

467. Damman P, Clayton T, Wallentin L, Lagerqvist B, Fox KA, Hirsch A, Windhausen F, Swahn E, Pocock SJ, Tijssen JG, de Winter RJ. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive

- or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II - ICTUS - RITA-3 (FIR) trials. *Heart* 2012;98:207-213.
468. McDermid RC, Stelfox HT, Bagshaw SM. Frailty in the critically ill: a novel concept. *Crit Care* 2011;15:301.
469. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752-762.
470. Bell SP, Saraf AA. Epidemiology of multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. *Clin Geriatr Med* 2016;32:215-226.
471. Singh M, Rihal CS, Lennon RJ, Spertus JA, Nair KS, Roger VL. Influence of frailty and health status on outcomes in patients with coronary disease undergoing percutaneous revascularization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:496-502.
472. Gu SZ, Qiu W, Batty JA, Sinclair H, Veerasamy M, Brugaletta S, Neely D, Ford G, Calvert PA, Mintz GS, Kunadian V. Coronary artery lesion phenotype in frail older patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing invasive care. *EuroIntervention* 2019;15:e261-e268.
473. White HD, Westerhout CM, Alexander KP, Roe MT, Winters KJ, Cyr DD, Fox KA, Prabhakaran D, Hochman JS, Armstrong PW, Ohman EM, TRILOGY ACS investigators. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the Targeted platelet Inhibition to clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:231-242.
474. Batty J, Qiu W, Gu S, Sinclair H, Veerasamy M, Beska B, Neely D, Ford G, Kunadian V, ICON-1 Study Investigators. One-year clinical outcomes in older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing coronary angiography: an analysis of the ICON1 study. *Int J Cardiol* 2019;274:45-51.
475. Bebb O, Smith FG, Clegg A, Hall M, Gale CP. Frailty and acute coronary syndrome: a structured literature review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;7:166-175.
476. de Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, Hobbelen JS, Olde Rikkert MG, Nijhuis-van der Sanden MW. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2011;10:104-114.
477. Gargiulo G, Ariotti S, Santucci A, Piccolo R, Baldo A, Franzone A, Magnani G, Marino M, Esposito G, Windecker S, Valgimigli M. Impact of sex on 2-year clinical outcomes in patients treated with 6-month or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: a pre-specified analysis from the PRODIGY trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1780-1789.
478. Alabas OA, Gale CP, Hall M, Rutherford MJ, Szummer K, Lawesson SS, Alfredsson J, Lindahl B, Jernberg T. Sex differences in treatments, relative survival, and excess mortality following acute myocardial infarction: national cohort study using the SWEDEHEART Registry. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007123.
479. Gudnadottir GS, Andersen K, Thrainsdottir IS, James SK, Lagerqvist B, Gudnason T. Gender differences in coronary angiography, subsequent interventions, and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2017;191:65-74.
480. Araujo C, Pereira M, Laszczynska O, Dias P, Azevedo A. Sex-related inequalities in management of patients with acute coronary syndrome-results from the EURHOBOP study. *Int J Clin Pract* 2018;72:e13049.
481. Langabeer JR, 2nd, Champagne-Langabeer T, Fowler R, Henry T. Gender-based outcome differences for emergency department presentation of non-STEMI acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med* 2019;37:179-182.
482. Rashid M, Fischman DL, Gulati M, Tamman K, Potts J, Kwok CS, Ensor J, Shoaib A, Mansour H, Zaman A, Savage MP, Mamas MA. Temporal trends and inequalities in coronary angiography utilization in the management of non-ST-Elevation acute coronary syndromes in the U.S. *Sci Rep* 2019;9:240.
483. Wilkinson C, Bebb O, Dondo TB, Munyombwe T, Casadei B, Clarke S, Schiele F, Timmis A, Hall M, Gale CP. Sex differences in quality indicator attainment for myocardial infarction: a

nationwide cohort study. *Heart* 2019;105:516-523.

484. Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N, Berman DS, Gerber TC, Hayes SN, Kramer CM, Min JK, Newby LK, Nixon JV, Srichai MB, Pellikka PA, Redberg RF, Wenger NK, Shaw LJ, American Heart Association Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology, Cardiovascular Imaging and Intervention Committee of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;130:350-379.

485. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED, CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108-3116.

486. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-3241.

487. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD001800.

488. Booth JN, 3rd, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol* 2014;113:1933-1940.

489. Cheng W, Zhang Z, Cheng W, Yang C, Diao L, Liu W. Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: A systematic review and metaanalysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:1864-1872.

490. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750-758.

491. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86-97.

492. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D, GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008;168:2194-2204.

493. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, Aldred H, Ophaug K, Ades PA. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2008;156:292-300.

494. Lahtinen M, Toukola T, Junttila MJ, Piira OP, Lepojarvi S, Kaariainen M, Huikuri HV, Tulppo MP, Kiviniemi AM. Effect of changes in physical activity on risk for cardiac death in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2018;121:143-148.

495. Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, Kouidi E, Simon A, Abreu A, Pogossova N, Gaita D, Miletic B, Bonner G, Ouarrak T, McGee H, EuroCaReD study group. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol* 2017;228:58-67.

496. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, Hagstrom E, Hochman JS, Koenig W, Lonn E, Nicolau JC, Steg PG, Vedin O, Wallentin L, White HD, Investigators STABILITY. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1689-1700.

497. de Vries H, Kemps HM, van Engen-Verheul MM, Kraaijenhagen RA, Peek N. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. *Eur Heart J*

- 2015;36:1519-1528.
498. Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O'Halloran PD. Psychoeducational rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011;31:273-281.
499. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, Kumanyika S, Kraus WE, Fleg JL, Redeker NS, Meininger JC, Banks J, Stuart-Shor EM, Fletcher BJ, Miller TD, Hughes S, Braun LT, Kopin LA, Berra K, Hayman LL, Ewing LJ, Ades PA, Durstine JL, Houston-Miller N, Burke LE, American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:406-441.
500. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:620-640.
501. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, Voller H, Jensen K, Schmid JP, 'Cardiac Rehabilitation Section', European Association of Preventive Cardiology (EAPC), in cooperation with the Institute of Medical Biometry and Informatics (IMBI), Department of Medical Biometry, University of Heidelberg, and the Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Institute of General Practice, Heinrich-Heine University, Du'sseldorf, Germany. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularization and statin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1914-1939.
502. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial. *Br J Gen Pract* 2010;60:40-46.
503. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O, EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999-2012.
504. Barth J, Jacob T, Daha I, Critchley JA. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD006886.
505. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008012.
506. Caldeira D, Costa J, Vaz-Carneiro A. [Analysis of the Cochrane Review: influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:CD005050]. *Acta Med Port* 2015;28:424-426.
507. Caldeira D, Ferreira JJ, Costa J. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality. *Lancet* 2018;391:426-427.
508. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD005050.
509. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart* 2016;102:1953-1956.
510. Udell JA, Farkouh ME, Solomon SD, Vardeny O. Does influenza vaccination influence cardiovascular complications? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:593-596.
511. Paules CI, Subbarao K. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality - authors' reply. *Lancet* 2018;391:427-428.
512. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188.

513. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E, IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-1582.
514. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM, IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372: 2387-2397.
515. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, Jr., DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC, Jr. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1785-1822.
516. Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E, Brunham LR, Catapano AL, Elam MB, Mancini GBJ, Moriarty PM, Morris PB, Muntner P, Ray KK, Stroes ES, Taylor BA, Taylor VH, Watts GF, Thompson PD. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1290-1301.
517. Silvestris E, Cafforio P, D'Oronzo S, Felici C, Silvestris F, Loverro G. In vitro differentiation of human oocyte-like cells from oogonial stem cells: single-cell isolation and molecular characterization. *Hum Reprod* 2018;33:464-473.
518. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P, Eckel RH, Cannon CP. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control. *Circulation* 2016;134:1931-1943.
519. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ, ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-1499.
520. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM, ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107.
521. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj AJ, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Lopes RD, Moryusef A, Murin J, Pordy R, Ristic AD, Roe MT, Tunon J, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG, ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:618-628.
522. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011748.
523. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, Miller K, Kastelein JJ. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:471-482.
524. Arbel R, Hammerman A, Triki N, Greenberg D. PCSK9 inhibitors may improve cardiovascular outcomes—can we afford them? *Int J Cardiol* 2016;220:242-245.
525. Zhai C, Cong H, Liu Y, Zhang Y, Liu X, Zhang H, Ren Z. Effect of high-dose statin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous

- coronary intervention: grading the evidence through a cumulative meta-analysis. *Clin Cardiol* 2015;38:668-678.
526. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT, Jr., Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM, REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
527. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S, Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-1529.
528. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T, SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
529. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322.
530. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
531. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, DECLARETIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.
532. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
533. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
534. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
535. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
536. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moya L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-1581.
537. SOLVD Investigators Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
538. Pfeffer MA, Braunwald E, Moya LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular

- enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
539. Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebocontrolled studies-CIBIS and CIBIS II. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Am Heart J* 2002;143:301-307.
540. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
541. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A, Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
542. Hwang D, Lee JM, Kim HK, Choi KH, Rhee TM, Park J, Park TK, Yang JH, Song YB, Choi JH, Hahn JY, Choi SH, Koo BK, Kim YJ, Chae SC, Cho MC, Kim CJ, Gwon HC, Jeong MH, Kim HS, KAMIR Investigators. Prognostic impact of betablocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J* 2019;83:410-417.
543. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, Montalescot G, Hsu A, Fox KA, Lincoff AM. Beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:872-881.
544. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, Cottin Y, Aupetit JF, Bonnefoy E, Blanchard D, Cattan S, Steg G, Schiele F, Ferrieres J, Juilliere Y, Simon T, Danchin N. Beta blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016;354:i4801.
545. Neumann A, Maura G, Weill A, Alla F, Danchin N. Clinical events after discontinuation of beta-blockers in patients without heart failure optimally treated after acute myocardial infarction: a cohort study on the French healthcare databases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004356.
546. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW, Grines CL. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1773-1779.
547. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolantonio JJ, Devereaux PJ, Alexander KP, Wetterslev J, Messerli FH. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939-953.
548. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
549. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
550. Spertus JA, Eagle KA, Krumholz HM, Mitchell KR, Normand SL, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Performance Measures. American College of Cardiology and American Heart Association methodology for the selection and creation of performance measures for quantifying the quality of cardiovascular care. *Circulation* 2005;111:1703-1712.
551. National Quality Forum. Measure evaluation criteria. http://www.qualityforum.org/Measuring_Performance/Submitting_Standards/Measure_Evaluation_Criteria.aspx#comparison (7 January 2020).
552. Raleigh VS, Root C. Getting the measure of quality: opportunities and challenges. <http://www.kingsfund.org.uk/document.rm?id=8550> (4 February 2020).
553. Lindenauer PK, Remus D, Roman S, Rothberg MB, Benjamin EM, Ma A, Bratzler DW. Public reporting and pay for performance in hospital quality improvement. *N Engl J Med* 2007;356:486-496.

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