

Czwarta uniwersalna definicja zawału serca (2018)

Kristian Thygesen* (Dania), Joseph S. Alpert* (USA), Allan S. Jaffe (USA), Bernard R. Chaitman (USA), Jeroen J. Bax (Holandia), David A. Morrow (USA), Harvey D. White* (Nowa Zelandia): Grupa Wykonawcza w imieniu Wspólnej Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), *American College of Cardiology* (ACC), *American Heart Association* (AHA) i *World Heart Federation* (WHF) ds. Uniwersalnej Definicji Zawału Serca

Autorzy/Członkowie Grupy Roboczej/Przewodniczący: Kristian Thygesen* (Dania), Joseph S. Alpert* (USA), Allan S. Jaffe (USA), Bernard R. Chaitman (USA), Jeroen J. Bax (Holandia), David A. Morrow (USA), Harvey D. White* (Nowa Zelandia), Hans Mickley (Dania), Filippo Crea (Włochy), Frans Van de Werf (Belgia), Chiara Bucciarelli-Ducci (Wielka Brytania), Hugo A. Katus (Niemcy), Fausto J. Pinto (Portugalia), Elliott M. Antman (USA), Christian W. Hamm (Niemcy), Raffaele De Caterina (Włochy), James L. Januzzi Jr (USA), Fred S. Apple (USA), Maria Angeles Alonso Garcia (Hiszpania), S. Richard Underwood (Wielka Brytania), John M. Canty Jr (USA), Alexander R. Lyon (Wielka Brytania), P.J. Devereaux (Kanada), Jose Luis Zamorano (Hiszpania), Bertil Lindahl (Szwecja), William S. Weintraub (USA), L. Kristin Newby (USA), Renu Virmani (USA), Pascal Vranckx (Belgia), Don Cutlip (USA), Raymond J. Gibbons (USA), Sidney C. Smith (USA), Dan Atar (Norwegia), Russell V. Luepker (USA), Rose Marie Robertson (USA), Robert O. Bonow (USA), P. Gabriel Steg (Francja), Patrick T. O’Gara (USA), Keith A.A. Fox (Wielka Brytania)

*Autorzy, do których należy kierować korespondencję:

Kristian Thygesen, Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Palle Juul-Jensens Boulevard, DK-8200 Aarhus N, Denmark, tel: +45 78452262, faks: +45 78452260, e-mail: kthygesen@oncable.dk; kristhyg@rm.dk

Joseph S. Alpert, Department of Medicine, University of Arizona College of Medicine, 1501 N. Campbell Ave., P.O. Box 245037, Tucson AZ 85724-5037, USA, tel: +1 5206262763, e-mail: jalpert@email.arizona.edu

Harvey D. White, Green Lane Cardiovascular Service, Auckland City Hospital, Private Bag 92024, 1030 Auckland, New Zealand, tel: +64 96309992, faks: +64 9 6309915, e-mail: harveyw@adhb.govt.nz

Niniejsze stanowisko ekspertów ESC/ACC/AHA/WHF opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego i edukacyjnego. Nie zezwala się na wykorzystywanie w celach komercyjnych. Żadna część niniejszego stanowiska ekspertów ESC/ACC/AHA/WHF nie może być tłumaczona ani kopiowana w żadnej postaci bez wcześniejszej pisemnej zgody ESC lub ACC lub AHA lub WHF. Pozwolenie można uzyskać, zwracając się z pisemną prośbą do wydawnictwa *Oxford University Press*, wydawcy czasopisma *European Heart Journal* i strony upoważnionej do wydawania takich zezwoleń w imieniu ESC, ACC, AHA i WHF (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Oświadczenie: Niniejsze stanowisko ekspertów ESC/ACC/AHA/WHF wyraża poglądy tych towarzystw i powstało po dokładnej ocenie dowodów naukowych dostępnych w czasie, kiedy przygotowywano niniejszy dokument. ESC, ACC, AHA i WHF nie ponoszą odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między niniejszym stanowiskiem ekspertów ESC/ACC/AHA/WHF a jakimkolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami, wytycznymi lub stanowiskami ekspertów wydanymi przez odpowiednie instytucje zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do właściwego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej lub leczenia. Zachęca się pracowników służby zdrowia, aby w pełni uwzględniali niniejsze stanowisko ekspertów ESC/ACC/AHA/WHF, dokonując oceny klinicznej, a także określając i realizując medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Niniejsze stanowisko ekspertów ESC/ACC/AHA/WHF nie znosi jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników służby zdrowia za podejmowanie właściwych decyzji dotyczących konkretnego pacjenta, po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z jego opiekunem. Niniejsze stanowisko ekspertów ESC/ACC/AHA/WHF nie zwalnia też pracowników służby zdrowia z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń, wytycznych lub stanowisk ekspertów wydanych przez właściwe organizacje ds. zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania w przypadku każdego pacjenta w świetle naukowo akceptowanych danych odnoszących się do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach służby zdrowia spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń medycznych w momencie ich przepisywania/stosowania.

Niniejszy artykuł został jednocześnie opublikowany w czasopismach *European Heart Journal*, *Journal of the American College of Cardiology*, *Circulation* i *Nature Reviews Cardiology*. Wszelkie prawa zastrzeżone.

© 2018 *European Society of Cardiology*, *American College of Cardiology*, *American Heart Association* i *World Heart Foundation*.

Artykuły są identyczne, z wyjątkiem drobnych różnic stylistycznych i językowych wynikających z konieczności dostosowania się do formuły danego czasopisma. Cytując niniejszy artykuł, można się posłużyć dowolną z tych publikacji.

Tłumaczenie: dr n. med. Piotr Jędrusik; konsultowali: dr hab. n. med. Jacek Legutko, prof. UJ, dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek, prof. UJ

Recenzenci dokumentu: David Hasdai, koordynator recenzji z ramienia CPG (Izrael), Victor Aboyans (Francja), Stephan Achenbach (Niemcy), Stefan Agewall (Norwegia), Thomas Alexander (Indie), Alvaro Avezum (Brazylia), Emanuele Barbato (Włochy), Jean-Pierre Bassand (Francja), Eric Bates (USA), John A. Bittl (USA), Günter Breithardt (Niemcy), Héctor Bueno (Hiszpania), Raffaele Bugiardini (Włochy), Mauricio G. Cohen (USA), George Dangas (USA), James A. de Lemos (USA), Victoria Delgado (Holandia), Gerasimos Filippatos (Grecja), Edward Fry (USA), Christopher B. Granger (USA), Sigrun Halvorsen (Norwegia), Mark A. Hlatky (USA), Borja Ibanez (Hiszpania), Stefan James (Szwecja), Adnan Kastrati (Niemcy), Christophe Leclercq (Francja), Kenneth W. Mahaffey (USA), Laxmi Mehta (USA), Christian Müller (Szwajcaria), Carlo Patrono (Włochy), Massimo Francesco Piepoli (Włochy), Daniel Piñeiro (Argentyna), Marco Roffi (Szwajcaria), Andrea Rubboli (Włochy), Samin Sharma (USA), Iain A. Simpson (Wielka Brytania), Michał Tendera (Polska), Marco Valgimigli (Szwajcaria), Allard C. van der Wal (Holandia), Stephan Windecker (Szwajcaria)

Formularze dotyczące potencjalnych konfliktów interesów wszystkich ekspertów zaangażowanych w powstanie niniejszych wytycznych są dostępne na stronie internetowej ESC pod adresem www.escardio.org/guidelines.

Słowa kluczowe: stanowisko ekspertów, zawał serca, zawał serca typu 1, zawał serca typu 2, zawał serca typu 3, zawał serca typu 4a, zawał serca typu 4b, zawał serca typu 4c, zawał serca typu 5, troponina sercowa, troponina sercowa oznaczana metodą o dużej czułości, uszkodzenie mięśnia sercowego, przebyty zawał serca, niemy klinicznie zawał serca, ponowny zawał serca, dorzut zawału serca, uszkodzenie mięśnia sercowego związane z zabiegiem na sercu, zespół takotsubo, zawał serca bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (MINOCA)

Spis treści

Skróty i akronimy.....	1385	13. Inne definicje zawału serca związanego z przeszłorną interwencją wieńcową lub pomostowaniem tętnic wieńcowych	1399
1. Co nowego w „Uniwersalnej definicji zawału serca”?	1386	14. Ponowny zawał serca	1399
2. Uniwersalne definicje uszkodzenia mięśnia sercowego i zawału serca: podsumowanie	1387	15. Dorzut zawału serca	1399
3. Wprowadzenie	1388	16. Uszkodzenie mięśnia sercowego i zawał serca związane z innymi zabiegami na sercu niż rewaskularyzacja	1399
4. Patologiczna charakterystyka niedokrwienia mięśnia sercowego i zawału serca	1389	17. Uszkodzenie mięśnia sercowego i zawał serca związane z zabiegami pozasercowymi	1400
5. Wykrywanie uszkodzenia mięśnia sercowego i zawału serca za pomocą biomarkerów	1389	18. Uszkodzenie mięśnia sercowego i zawał serca związane z niewydolnością serca	1400
6. Obraz kliniczny zawału serca	1390	19. Zespół takotsubo	1401
7. Kliniczna klasyfikacja zawału serca	1391	20. Zawał serca bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych.....	1401
7.1. Zawał serca typu 1.....	1391	21. Uszkodzenie mięśnia sercowego i zawał serca związane z chorobą nerek	1402
7.2. Zawał serca typu 2.....	1392	22. Uszkodzenie mięśnia sercowego i zawał serca u pacjentów w krytycznie ciężkim stanie klinicznym	1402
7.3. Zawał serca typu 2 a uszkodzenie mięśnia sercowego.....	1394	23. Biochemiczne kryteria rozpoznawania uszkodzenia mięśnia sercowego i zawału serca	1403
7.4. Zawał serca typu 3.....	1395	24. Kwestie analityczne związane z oznaczaniem troponin sercowych	1404
8. Uszkodzenie mięśnia sercowego związane z zabiegiem na tętnicach wieńcowych	1396	25. Górna granica zakresu wartości referencyjnych na poziomie 99. centyla.....	1405
9. Zawał serca związany z przeszłorną interwencją wieńcową (zawał serca typu 4a).....	1397	26. Wykorzystywanie kryteriów uszkodzenia mięśnia sercowego i zawału serca w praktyce klinicznej.....	1405
10. Zakrzepica w stencie/stencie wchłanianym związana z przeszłorną interwencją wieńcową (zawał serca typu 4b)	1397	27. Rozpoznawanie zawału serca na podstawie elektrokardiogramu.....	1406
11. Restenoza związana z przeszłorną interwencją wieńcową (zawał serca typu 4c)	1398		
12. Zawał serca związany z pomostowaniem tętnic wieńcowych (zawał serca typu 5).....	1398		

28. Wykorzystywanie dodatkowych odprowadzeń elektrokardiograficznych	1408
29. Rozpoznawanie uszkodzenia mięśnia sercowego na podstawie elektrokardiogramu	1408
30. Przebyty lub niemy klinicznie/nierozpoznany zawał serca	1408
31. Stany utrudniające rozpoznanie zawału serca na podstawie elektrokardiogramu	1409
32. Zaburzenia przewodzenia i kardiostymulatory	1409
33. Migotanie przedsionków	1410
34. Badania obrazowe	1410
34.1. Echokardiografia	1410
34.2. Badania radioizotopowe	1411
34.3. Rezonans magnetyczny serca	1411
34.4. Angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych	1411
35. Zastosowanie badań obrazowych w ostrej fazie zawału serca	1411
36. Zastosowanie badań obrazowych w późnym okresie zawału serca	1413
37. Wykorzystanie definicji i kryteriów rozpoznania zawału serca w badaniach klinicznych	1413
38. Niemy klinicznie/nierozpoznany zawał serca w badaniach epidemiologicznych i programach kontroli jakości	1413
39. Indywidualne i społeczne implikacje definicji zawału serca	1414
40. Globalne perspektywy definicji zawału serca	1414
41. Postępowanie się uniwersalną definicją zawału serca w systemie opieki zdrowotnej	1414
42. Dodatek	1415
43. Podziękowania	1415
44. Piśmiennictwo	1415

Skróty i akronimy

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACS	ostry zespół wieńcowy
AHA	<i>American Heart Association</i>
ARC-2	<i>Academic Research Consortium-2</i>
AUC	pole pod krzywą
CABG	pomostowanie tętnic wieńcowych
CAD	choroba wieńcowa
CKD	przewlekła choroba nerek
CK-MB	izoforma MB kinazy kreatynowej
CMR	rezonans magnetyczny serca
CT	tomografia komputerowa
cTn	troponina sercowa
cTnI	sercowa troponina I
cTnT	sercowa troponina T
EKG	elektrokardiogram
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>European Society of Cardiology</i>)
HF	niewydolność serca
hs-cTn	troponina sercowa oznaczana metodą o dużej czułości
IFCC	<i>International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
ISFC	<i>International Society and Federation of Cardiology</i>
LBBB	blok lewej odnogi pęczka Hisa
LGE-CMR	rezonans magnetyczny serca z oceną późnego wzmocnienia po podaniu gadolinu
LV	lewa komora
MI	zawał serca
MINOCA	zawał serca bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych
MONICA	<i>MONItoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease</i>
NHLBI	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
NSTEMI	zawał serca bez uniesienia odcinka ST
PCI	przezkórna interwencja wieńcowa
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
QTc	skorygowany odstęp QT
RBBB	blok prawej odnogi pęczka Hisa
SPECT	tomografia komputerowa emisji pojedynczych fotonów
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST
ST-T	odcinek ST i załamek T
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
TTS	zespół takotsubo
UDMI	uniwersalna definicja zawału serca (<i>Universal Definition of Myocardial Infarction</i>)
URL	górną granicą zakresu wartości referencyjnych
WHF	<i>World Heart Federation</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. Co nowego w „Uniwersalnej definicji zawału serca”?

Co nowego w „Uniwersalnej definicji zawału serca”?

Nowe koncepcje

- Odróżnienie zawału serca (MI, *myocardial infarction*) od uszkodzenia mięśnia sercowego (*myocardial injury*).
- Podkreślenie, że okołozabiegowe uszkodzenie mięśnia sercowego po zabiegach na sercu i zabiegach pozasercowych nie jest tożsame z MI.
- Uwzględnienie przebudowy elektrycznej (pamięci elektrycznej serca) w ocenie zaburzeń repolaryzacji związanych z tachyarytmiami, stymulacją i zaburzeniami przewodzenia zależnymi od częstości rytmu serca.
- Wykorzystanie rezonansu magnetycznego serca (CMR) do określania etiologii uszkodzenia mięśnia sercowego.
- Wykorzystanie angiotomografii komputerowej tętnic wieńcowych w przypadku podejrzenia MI.

Uaktualnione koncepcje

- Zawał serca typu 1: nacisk na zależność przyczynową między uszkodzeniem blaszki miażdżycowej a procesem miażdżycowo-zakrzepowym w tętnicy wieńcowej (CAD); nowa rycina 3.
- Zawał serca typu 2: sytuacje wiążące się z nierównowagą między zapotrzebowaniem na tlen a podażą tlenu, niezwiązane z ostrym procesem miażdżycowo-zakrzepowym w tętnicy wieńcowej; nowe ryciny 4 i 5.
- Zawał serca typu 2: znaczenie obecności lub niewystępowania CAD dla rokowania i leczenia.
- Różnicowanie między uszkodzeniem mięśnia sercowego a MI typu 2; nowa rycina 6.
- Zawał serca typu 3: wyjaśnienie, dlaczego MI typu 3 jest użyteczną kategorią, która należy odróżnić od nagłego zgonu sercowego.
- Zawał serca typu 4 i 5: nacisk na rozróżnienie między uszkodzeniem mięśnia sercowego związanym z zabiegiem a MI związanym z zabiegiem.
- Troponiny sercowe (cTn): kwestie analityczne związane z oznaczaniem cTn; nowa rycina 7.
- Nacisk na korzyści z metod o dużej czułości wykrywania cTn.
- Kwestie związane ze stosowaniem protokołów szybkiego wykluczenia/potwierdzenia uszkodzenia mięśnia sercowego i MI.
- Kwestie związane z kryteriami diagnostycznej zmiany („delta”) stężenia troponiny podczas wykorzystywania oznaczeń cTn do wykrywania lub wykluczenia ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego.
- Uwzględnienie nowego bloku prawej odnogi pęczka Hisa z określonym obrazem w fazie repolaryzacji niezwiązanego z częstością rytmu serca.
- Uniesienie odcinka ST w odprowadzeniu aVR z określonym obrazem w fazie repolaryzacji jako ekwiwalent zawału serca z uniesieniem odcinka ST.
- Wykrywanie niedokrwienia mięśnia sercowego w elektrokardiogramie (EKG) u pacjentów z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem lub kardiostymulatorem.
- Zwiększona rola metod obrazowych, w tym CMR, w rozpoznawaniu MI; nowa rycina 8.

Nowe części

- Zespół takotsubo
- Zawał serca bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (MINOCA)
- Przewlekła choroba nerek
- Migotanie przedsionków
- Wykorzystanie definicji i kryteriów rozpoznania MI w badaniach klinicznych
- Niemy klinicznie lub nierozpoznany MI

2. Uniwersalne definicje uszkodzenia mięśnia sercowego i zawału serca: podsumowanie

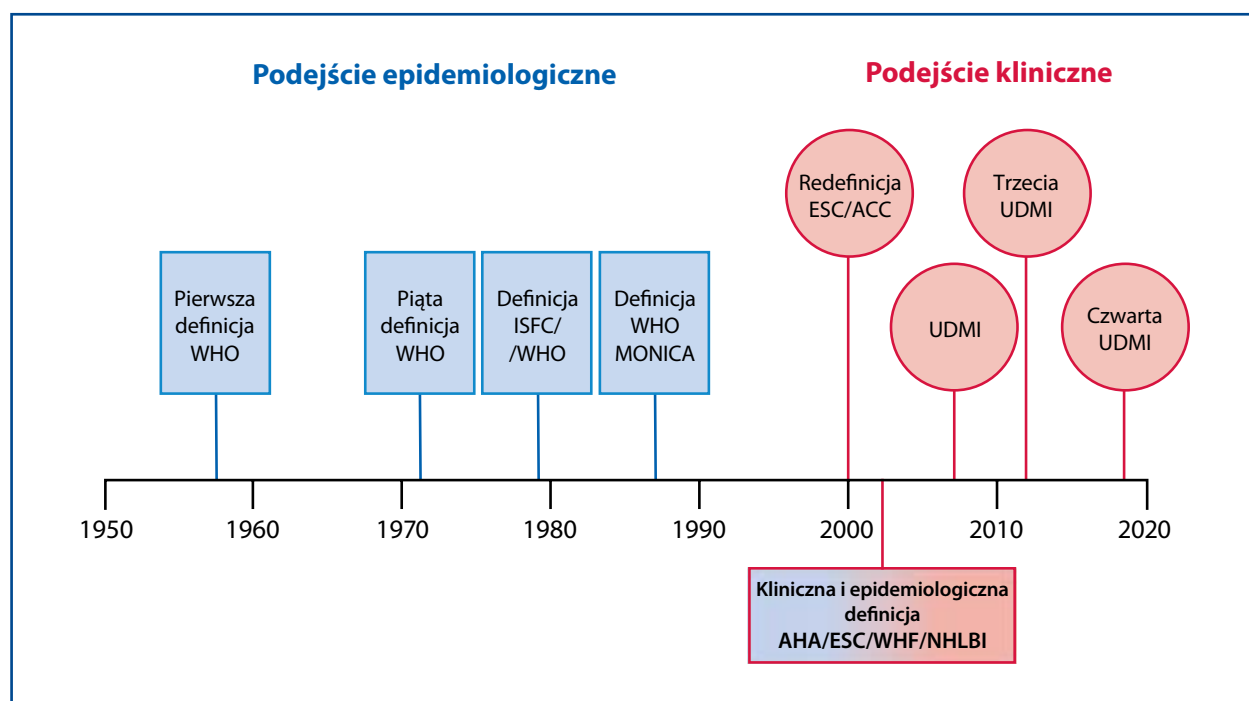
Uniwersalne definicje uszkodzenia mięśnia sercowego i zawału serca
Kryteria uszkodzenia mięśnia sercowego
Określenie „uszkodzenie mięśnia sercowego” (<i>myocardial injury</i>) powinno być stosowane, kiedy stwierdza się zwiększone stężenie troponiny sercowej (cTn) we krwi, z co najmniej jedną wartością powyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych (URL) na poziomie 99. centyla. Uszkodzenie mięśnia sercowego uważa się za ostre, jeżeli nastąpił wzrost i/lub spadek stężenia cTn.
Kryteria rozpoznania ostrego (świeżego) zawału serca (MI typu 1, 2 i 3)
Termin „ostry (świeży) zawał serca” powinno się stosować w przypadku ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego z klinicznymi cechami ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, jeżeli stwierdzono wzrost i/lub spadek stężenia cTn we krwi z co najmniej jedną wartością powyżej URL na poziomie 99. centyla oraz spełnione jest co najmniej jedno z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> występowanie objawów niedokrwienia mięśnia sercowego; obecność nowych niedokrwienych zmian w elektrokardiogramie (EKG); pojawienie się patologicznych załamek Q w EKG; uwidocznienie w badaniach obrazowych nowego ubytku żywotnego mięśnia sercowego lub nowych regionalnych zaburzeń czynności skurczowej, których umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej; wykrycie skrzepliny w tętnicy wieńcowej podczas koronarografii lub badania sekcyjnego (nie dotyczy MI typu 2 i 3).
Pośmiertne wykazanie ostrego procesu miażdżycowo-zakrzepowego w tętnicy zaopatrującej obszar mięśnia sercowego, w którym doszło do zawału, spełnia kryteria MI typu 1.
Wykazanie nierównowagi między podażą tlenu a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen niezwiązanej z ostrym procesem miażdżycowo-zakrzepowym spełnia kryteria MI typu 2.
Zgon sercowy u pacjentów z objawami sugerującymi niedokrwienie mięśnia sercowego i przypuszczalnie nowymi zmianami niedokrwienymi w EKG, zanim oznaczono stężenie cTn lub stało się ono nieprawidłowe, spełnia kryteria MI typu 3.
Kryteria rozpoznania zawału serca związanego z zabiegiem na tętnicach wieńcowych (MI typu 4 i 5)
MI związany z przeszskorną interwencją wieńcową (PCI) określa się jako MI typu 4a.
MI związany z pomostowaniem tętnic wieńcowych (CABG) określa się jako MI typu 5.
MI związany z zabiegiem na tętnicach wieńcowych w ciągu ≤ 48 godzin od zabiegu definiuje się arbitralnie jako wzrost stężenia cTn we krwi do wartości > 5 -krotnie powyżej URL na poziomie 99. centyla w przypadku MI typu 4a oraz do wartości > 10 -krotnie powyżej URL na poziomie 99. centyla w przypadku MI typu 5 u pacjentów z prawidłowym początkowym stężeniem cTn. Pacjenci ze zwiększonym stężeniem cTn przed zabiegiem, które jest stabilne (zmienność $\leq 20\%$) lub wykazuje tendencję spadkową, muszą spełniać kryteria wzrostu stężenia cTn > 5 lub 10 razy powyżej URL na poziomie 99. centyla oraz wzrostu stężenia cTn o $> 20\%$ w porównaniu z wartością przed zabiegiem, a także co najmniej jedno z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> obecność nowych niedokrwienych zmian w EKG (to kryterium odnosi się tylko do MI typu 4a); pojawienie się nowych patologicznych załamek Q w EKG; uwidocznienie w badaniach obrazowych ubytku żywotnego mięśnia sercowego, który można uznać za nowy i którego umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej; wykazanie w koronarografii powikłania zabiegu, które ogranicza przepływ, takiego jak rozwarstwienie tętnicy wieńcowej, zamknięcie dużej tętnicy nasierdziejowej lub pomostu, zamknięcie/zakrzepica bocznej gałęzi, zaburzenie krążenia obocznego lub dystalna embolizacja.
Izolowane pojawienie się nowych patologicznych załamek Q w EKG spełnia kryteria MI typu 4a lub 5 w przypadku obu rodzajów zabiegów rewaskularyzacyjnych, jeżeli stężenie cTn jest podwyższone i wzrasta, ale nie osiąga wyżej zdefiniowanych wartości progowych dla PCI i CABG.
Inne podtypy MI typu 4 obejmują MI typu 4b, spowodowany zakrzepicą w stencie, oraz MI typu 4c, spowodowany restenozą, które muszą spełniać kryteria MI typu 1.
Pośmiertne wykazanie skrzepliny związanej z zabiegiem spełnia kryteria MI typu 4a lub też MI typu 4b, jeżeli dotyczy stentu.
Kryteria przebytego lub niemego klinicznie/nierozpoznanego zawału serca
Spełnienie dowolnego z następujących kryteriów pozwala na rozpoznanie przebytego lub niemego klinicznie/nierozpoznanego MI: <ul style="list-style-type: none"> obecność patologicznych załamek Q z objawami lub bez objawów przy braku przyczyn innych niż niedokrwienne; uwidocznienie w badaniach obrazowych ubytku żywotnego mięśnia sercowego, którego umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej; występowanie anatomopatologicznego obrazu przebytego MI.

3. Wprowadzenie

Pod koniec XIX wieku wyniki badań sekcyjnych wskazały na możliwy związek między zamknięciem tętnicy wieńcowej przez skrzeplinę a zawałem serca (MI) [1]. Dopiero jednak na początku XX wieku zaczęły się pojawiać pierwsze kliniczne opisy związku między wytworzeniem się skrzepliny w tętnicy wieńcowej a towarzyszącymi temu objawami klinicznymi [2, 3]. Pomimo tych przełomowych obserwacji upłynął długi czas, zanim ta jednostka chorobowa została powszechnie zaakceptowana klinicznie, częściowo z powodu wyników jednego z badań autopsyjnych, w którym nie stwierdzono skrzeplin w tętnicach wieńcowych u 31% zmarłych pacjentów z MI [4]. Tę jednostkę kliniczną określano jako zakrzepicę wieńcową, ale ostatecznie zwyciężył termin „zawał serca”. W późniejszych latach stosowano kilka różnych definicji MI, co było przyczyną kontrowersji i zamieszania. Potrzebna była więc ogólna definicja MI, która mogłaby zostać przyjęta na całym świecie. Nastąpiło to po raz pierwszy w okresie od lat 50. do 70. XX wieku, kiedy grupy robocze Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) opracowały definicję MI opartą głównie na kryteriach elektrokardiograficznych (EKG), przeznaczoną do zastosowań epidemiologicznych [5]. Pierwotny opis, z niewielkimi modyfikacjami, jest wciąż stosowany w badaniach epidemiologicznych (ryc. 1) [6–8].

Wraz z wprowadzeniem bardziej czułych biomarkerów sercowych Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC)

i American College of Cardiology (ACC) podjęły współpracę w celu ponownego zdefiniowania MI na podstawie kryteriów biochemicznych i klinicznych, stwierdzając, że uszkodzenie mięśnia sercowego wykryte na podstawie nieprawidłowego stężenia biomarkerów w sytuacji klinicznej odpowiadającej ostremu niedokrwieniu mięśnia sercowego powinno być klasyfikowane jako MI [9]. Ta zasada została dalej rozwinięta przez Globalną Grupę Roboczą ds. Zawału Serca (*Global Myocardial Infarction Task Force*), co doprowadziło do opublikowania w 2007 roku stanowiska ekspertów pt. Uniwersalna definicja zawału serca (*Universal Definition of Myocardial Infarction Consensus Document*), w którym wprowadzono nową klasyfikację MI, obejmującą pięć podkategorii [10]. Ten dokument uzyskał poparcie ESC, ACC, American Heart Association (AHA) oraz World Heart Federation (WHF) i został przyjęty przez WHO [11]. Opracowanie jeszcze czulszych oznaczeń wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego stworzyło konieczność wprowadzenia kolejnych zmian do tego dokumentu, zwłaszcza w odniesieniu do pacjentów poddawanych przezskórnym zabiegom na tętnicach wieńcowych lub pomostowaniu tętnic wieńcowych. W rezultacie w 2012 roku Wspólna Grupa Robocza ESC/ACC/AHA/WHF (*Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force*) opublikowała stanowisko pt. Trzecia uniwersalna definicja zawału serca (*Third Universal Definition of Myocardial Infarction Consensus Document*) [12].



Rycina 1. Historia dokumentów definiujących zawał serca; ACC — American College of Cardiology; AHA — American Heart Association; ESC — Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology*); ISFC — *International Society and Federation of Cardiology*; MONICA — *MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease*; NHLBI — *National Heart, Lung, and Blood Institute*; UDMI — uniwersalna definicja zawału serca (*Universal Definition of Myocardial Infarction*); WHF — *World Heart Federation*; WHO — Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*)

W badaniach wykazano, że uszkodzenie mięśnia sercowego, zdefiniowane jako wzrost stężenia troponiny sercowej (cTn) we krwi, jest często spotykane w praktyce klinicznej i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [13, 14]. Mimo że uszkodzenie mięśnia sercowego jest jednym z warunków rozpoznania MI, stanowi również oddzielną jednostkę kliniczną. Aby można było rozpoznać MI, wymagane jest spełnienie również innych kryteriów poza nieprawidłowym stężeniem biomarkerów. Uszkodzenie mięśnia sercowego o etiologii innej niż niedokrwienne (nie-niedokrwienne) może wystąpić wtórnie do wielu chorób serca, takich jak zapalenie mięśnia sercowego, lub też może być związane ze stanami pozasercowymi, takimi jak niewydolność nerek [15]. U chorych ze zwiększonym stężeniem cTn klinicyści muszą dokonywać rozróżnienia, czy u pacjenta wystąpiło uszkodzenie mięśnia sercowego o etiologii innej niż niedokrwienne, czy też jeden z podtypów MI. Jeżeli nie ma danych przemawiających za występowaniem niedokrwienia mięśnia sercowego, należy rozpoznać uszkodzenie mięśnia sercowego. To rozpoznanie może zostać zmienione, jeżeli późniejsza ocena wykaże, że spełnione zostały kryteria MI. Niniejsze stanowisko ekspertów pt. Czwarta uniwersalna definicja zawału serca (*Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction Consensus Document*), opierając się na klinicznym podejściu do definicji MI, odzwierciedla te rozważania.

KLINICZNE KRYTERIA ZAWAŁU SERCA

Kliniczna definicja MI oznacza obecność ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego wykrytego na podstawie nieprawidłowego stężenia biomarkerów w sytuacji klinicznej, w której stwierdza się cechy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego.

4. Patologiczna charakterystyka niedokrwienia mięśnia sercowego i zawału serca

Zawał serca definiuje się patologicznie jako śmierć komórek mięśnia sercowego z powodu długotrwałego niedokrwienia. Pierwszymi zmianami ultrastrukturalnymi, które obserwuje się już po 10–15 minutach od początku niedokrwienia, są: zmniejszenie się zasobów glikogenu w komórkach, rozkurcz miofibril i uszkodzenie sarkolemy [16]. Nieprawidłowości w mitochondriach obserwuje się w mikroskopii elektronowej już po 10 minutach od zamknięcia tętnicy wieńcowej i mają one postępujący charakter [17]. Mogą upłynąć godziny, zanim zaistnieje możliwość wykrycia martwicy miocytów w badaniu pośmiertnym u ludzi, co kontrastuje z modelami zwierzęcymi, w których biochemiczne cechy śmierci komórek mięśnia sercowego w mechanizmie apoptozy można wykryć w ciągu 10 minut indukowanego niedokrwienia mięśnia sercowego związanego ze śmiercią komórek [15]. W wa-

runkach eksperymentalnych martwica postępuje w ciągu kilku-kilkunastu godzin od warstwy podśierdziejowej do warstwy podnasilkowej. Ten przebieg czasowy może być wydłużony poprzez zwiększenie dopływu krwi przez naczynia krążenia obocznego, zmniejszenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen oraz cykle przemijającej okluzji/reperfuzji, które mogą hartować serce [18]. Niezwłoczne zastosowanie leczenia reperfuzyjnego, jeżeli jest ono właściwe, zmniejsza niedokrwienne uszkodzenie mięśnia sercowego [19, 20].

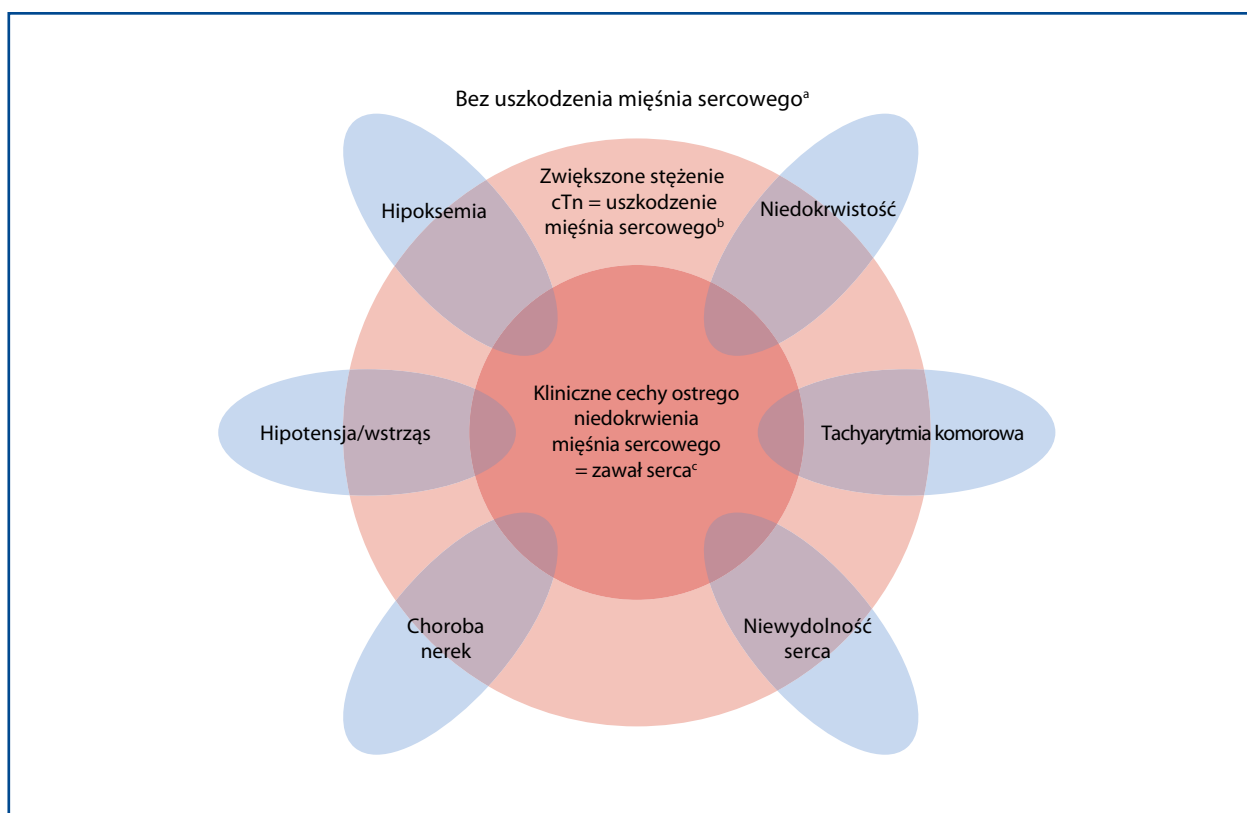
5. Wykrywanie uszkodzenia mięśnia sercowego i zawału serca za pomocą biomarkerów

Sercowa troponina I (cTnI) oraz troponina T (cTnT) są elementami składowymi aparatu kurczliwego komórek mięśnia sercowego i ulegają ekspresji niemal wyłącznie w sercu [21, 22]. Nie obserwowano wzrostu stężenia cTnI po uszkodzeniu tkanek innych niż serce. W przypadku cTnT sytuacja jest bardziej złożona. Dane biochemiczne wskazują, że w mięśniach szkieletowych następuje ekspresja białek, które są wykrywane za pomocą testu służącego do oznaczania cTnT, co prowadzi do pewnych sytuacji, w których źródłem wzrostu stężenia cTnT mogą być mięśnie szkieletowe [23–27]. Najnowsze dane wskazują, że częstość takich wzrostów bez choroby niedokrwiennej serca może być większa niż początkowo sądzono [28, 29]. cTnI i cTnT są preferowanymi biomarkerami do oceny uszkodzenia mięśnia sercowego [12, 21, 22, 30], a do rutynowego stosowania w praktyce klinicznej zaleca się metody o dużej czułości wykrywania cTn (hs-cTn) [22]. Inne biomarkery, np. izoforma MB kinazy kreatynowej (CK-MB), charakteryzują się mniejszą czułością i swoistością [31]. Uszkodzenie mięśnia sercowego definiuje się jako wzrost stężenia cTn we krwi powyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych (URL) wyznaczonej na poziomie 99. centyla w zdrowej populacji [12, 21, 22, 30]. To uszkodzenie może być ostre, o czym świadczy nowo wykryte zmieniające się (wzrost i/lub spadek) stężenie cTn, z wartościami powyżej URL na poziomie 99. centyla, lub przewlekłe, jeżeli stężenie cTn jest stale zwiększone.

KRYTERIA USZKODZENIA MIĘŚNIA SERCOWEGO

Uszkodzenie mięśnia sercowego definiuje się jako wykrycie zwiększonego stężenia cTn we krwi powyżej URL na poziomie 99. centyla. Uszkodzenie uważa się za ostre, jeżeli stwierdzono wzrost i/lub spadek stężenia cTn.

Mimo że zwiększone stężenie cTn odzwierciedla uszkodzenie komórek mięśnia sercowego, nie wskazuje ono na mechanizm patofizjologiczny leżący u podłoża tego wzrostu, a do wzrostu stężenia cTn może dochodzić w następstwie rozciągnięcia mechanicznego wywołanego przez obciążenie wstępne lub działania obciążeń fizjologicznych na zdrowe



Rycina 2. Spektrum uszkodzenia mięśnia sercowego — od braku uszkodzenia do zawału serca. Z tymi kategoriami uszkodzenia mięśnia sercowego mogą się wiązać różne jednostki kliniczne, np. tachyarytmia komorowa, niewydolność serca, choroba nerek, hipotensja/wstrząs, hipoksemia i niedokrwistość; cTn — troponina sercowa; URL — górna granica zakresu wartości referencyjnych

^aBez uszkodzenia mięśnia sercowego = stężenie cTn \leq URL na poziomie 99. centyla lub niewykrywalne

^bUszkodzenie mięśnia sercowego = stężenie cTn $>$ URL na poziomie 99. centyla

^cZawał serca = kliniczne cechy niedokrwienia mięśnia sercowego oraz wzrost i/lub spadek stężenia cTn z wartościami $>$ URL na poziomie 99. centyla

serce [32–34]. Postuluje się różne przyczyny uwalniania białek strukturalnych z mięśnia sercowego, w tym prawidłowy obrót komórek mięśnia sercowego, apoptozę, uwalnianie z komórek produktów degradacji cTn, zwiększoną przepuszczalność błon komórkowych, tworzenie się i uwalnianie pęcherzyków błony komórkowej oraz martwicę miocytów [27, 35]. Mimo to klinicznie nie można rozróżnić, który z tych mechanizmów odpowiada za wzrost stężenia cTn [36]. Niezależnie od mechanizmu, ostre uszkodzenie mięśnia sercowego, które wiąże się ze wzrostem i/lub spadkiem stężenia cTn z co najmniej jedną wartością powyżej URL na poziomie 99. centyla i jest wywołane przez niedokrwienie mięśnia sercowego, określa się jako ostry (świeży) MI [12, 21, 22, 30]. Histologiczne cechy uszkodzenia mięśnia sercowego ze śmiercią miocytów można wykryć również w stanach klinicznych związanych z mechanizmami uszkodzenia mięśnia sercowego o etiologii innej niż niedokrwienne (ryc. 2) [37, 38].

Stany prowadzące do wzrostu stężenia cTn, które wiążą się z niedokrwieniem mięśnia sercowego lub uszkodzeniem mięśnia sercowego o etiologii innej niż niedokrwienne, przedstawiono w tabeli 1. Złożone okoliczności kliniczne

mogą czasami powodować, że trudno jest odróżnić poszczególne mechanizmy uszkodzenia mięśnia sercowego. W takiej sytuacji wieloczynnikowa etiologia uszkodzenia mięśnia sercowego powinna zostać opisana w dokumentacji medycznej pacjenta.

6. Obraz kliniczny zawału serca

Pierwszym etapem rozwoju MI jest wystąpienie niedokrwienia mięśnia sercowego, które wynika z nierównowagi między podażą tlenu a zapotrzebowaniem na tlen. W warunkach klinicznych niedokrwienie mięśnia sercowego można najczęściej zidentyfikować na podstawie wywiadów i obrazu EKG. Do możliwych objawów niedokrwienia należą różne kombinacje dyskomfortu w klatce piersiowej, kończynie górnej, żuchwie lub nadbrzuszu, występującego podczas wysiłku lub w spoczynku, a także ekwiwalenty objawów niedokrwienia, takie jak duszność lub męczliwość. Dyskomfort często ma charakter rozlany; nie jest dobrze umiejscowiony ani nie zależy od położenia lub ruchów ciała. Te objawy nie są jednak swoiste dla niedokrwienia mięśnia sercowego

Tabela 1. Przyczyny wzrostu stężenia troponiny sercowej z powodu uszkodzenia mięśnia sercowego

Uszkodzenie mięśnia sercowego związane z jego ostrym niedokrwieniem
Uszkodzenie blaszki miażdżycowej z zakrzepicą
Uszkodzenie mięśnia sercowego związane z jego ostrym niedokrwieniem z powodu nierównowagi między podażą tlenu a zapotrzebowaniem na tlen
Zmniejszenie perfuzji mięśnia sercowego, np.: <ul style="list-style-type: none"> • Skurcz tętnicy wieńcowej, dysfunkcja naczyń mikrokrążenia wieńcowego • Zatorowość do tętnic wieńcowych • Rozwarstwienie tętnicy wieńcowej • Długotrwała bradyarytmia • Hipotensja lub wstrząs • Niewydolność oddechowa • Ciężka niedokrwistość
Zwiększone zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, np.: <ul style="list-style-type: none"> • Długotrwała tachyarytmia • Ciężkie nadciśnienie tętnicze z przerostem lub bez przerostu lewej komory
Inne przyczyny uszkodzenia mięśnia sercowego
Choroby i stany dotyczące serca, np.: <ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność serca • Zapalenie mięśnia sercowego • Kardiomiopatia (dowolnego typu) • Zespół takotsubo • Zabieg rewaskularyzacji wieńcowej • Inny niż rewaskularyzacja zabieg na sercu • Ablacja przezcewnikowa • Wyładowanie defibrylatora • Stłuczenie serca
Stany ogólnoustrojowe, np.: <ul style="list-style-type: none"> • Sepsa, choroby zakaźne • Przewlekła choroba nerek • Udar mózgu, krwawienie podpajęczynówkowe • Zatorowość płucna, nadciśnienie płucne • Choroby naciekowe, np. amyloidoza, sarkoidoza • Chemioterapia • Krytycznie ciężki stan kliniczny pacjenta • Intensywny wysiłek fizyczny

Pełniejsza lista przyczyn — patrz piśmiennictwo [39–41]

i mogą występować w innych stanach, takich jak dolegliwości dotyczące przewodu pokarmowego, układu nerwowego, płuc lub układu kostno-stawowego. MI może przebiegać z nietypowymi objawami, takimi jak kołatanie serca lub nagle zatrzymanie krążenia, a nawet bez objawów [12]. Bardzo krótkie epizody niedokrwienia, które są zbyt krótkotrwałe, aby wywołać martwicę, także mogą powodować uwalnianie cTn i wzrost jej stężenia. Uszkodzone miocyty mogą następnie obumrzeć w mechanizmie apoptozy [42].

Jeżeli niedokrwienie mięśnia sercowego jest objawowe klinicznie lub zostało wykryte na podstawie zmian w EKG i jednocześnie stwierdzono uszkodzenie mięśnia sercowego, manifestujące się wzrostem i/lub spadkiem stężenia cTn, właściwe jest rozpoznanie ostrego MI. Jeżeli nie stwierdza się klinicznych cech niedokrwienia mięśnia sercowego, to wówczas zwiększone stężenie cTn może wskazywać na ostre uszkodzenie mięśnia sercowego, jeśli obserwuje się wzrost i/lub spadek stężenia cTn, lub też jest ono związane z bardziej przewlekłym, trwającym uszkodzeniem, jeśli nie obserwuje się zmian stężenia cTn [14]. Podobne zasady dotyczą oceny incydentów, które są potencjalnie związane z zabiegami mogącymi być przyczyną uszkodzenia mięśnia sercowego i/lub MI. Dodatkowa późniejsza ocena może prowadzić do potrzeby zweryfikowania wstępnego rozpoznania.

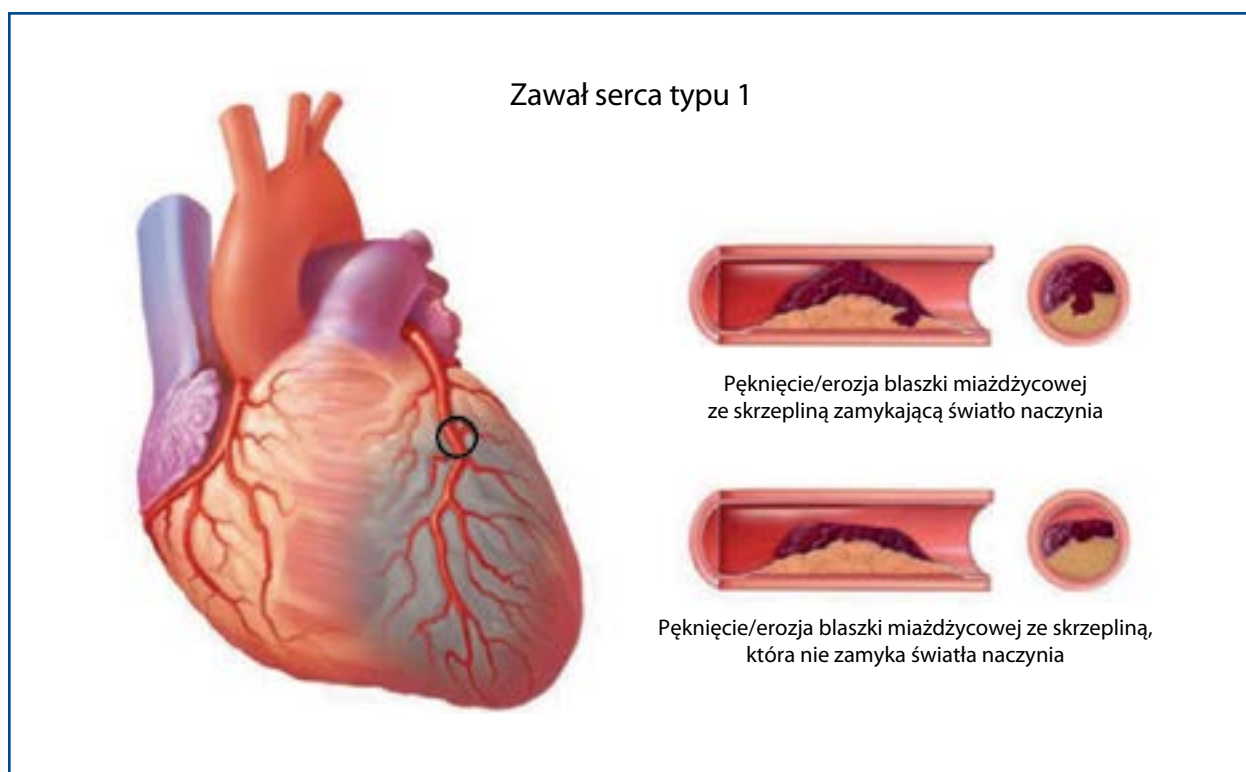
U pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego (ACS), u których wykluczono MI na podstawie prawidłowego stężenia biomarkerów sercowych (\leq URL na poziomie 99. centyla), może występować niestabilna dławica piersiowa lub inne rozpoznanie. Wymagają one odpowiedniej oceny i leczenia [11, 43].

7. Kliniczna klasyfikacja zawału serca

Ze względu na strategię natychmiastowego leczenia, takie jak leczenie reperuzyjne, zwykłą praktyką jest kategoryzowanie MI u pacjentów z dyskomfortem w klatce piersiowej lub innymi objawami niedokrwienia, u których wystąpiło nowe uniesienie odcinka ST w dwóch sąsiednich odprowadzeniach lub nowy blok odnogi pęczka Hisa z obrazem w fazie repolaryzacji odpowiadającym niedokrwieniu, jako MI z uniesieniem odcinka ST (STEMI) (patrz rozdział 27). Natomiast pacjentów bez początkowego uniesienia odcinka ST zalicza się zwykle do kategorii MI bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Kategorie pacjentów z STEMI, NSTEMI lub niestabilną dławicą piersiową włącza się tradycyjnie do koncepcji ACS. Oprócz tych kategorii MI można dzielić na różne typy w zależności od różnic patologicznych, klinicznych i prognostycznych, a także różnych strategii leczenia.

7.1. ZAWAŁ SERCA TYPU 1

Zawał serca spowodowany przez miażdżycowo-zakrzepową chorobę wieńcową (CAD) i zwykle wywołany przez uszkodzenie (pęknięcie lub erozję) blaszki miażdżycowej określa się jako MI typu 1. Względne nasilenie miażdżycy i zakrzepicy w zmianie odpowiedzialnej za zawał może być bardzo różne, a dynamiczny komponent zakrzepowy może prowadzić do dystalnej embolizacji w łożysku wieńcowym, będącej przyczyną martwicy miocytów [44, 45]. Pęknięcie blaszki miażdżycowej może być powikłane nie tylko zakrzepicą w świetle naczynia, ale również krwawieniem do wnętrza blaszki przez jej uszkodzoną powierzchnię (ryc. 3) [44, 45].



Rycina 3. Zawał serca typu 1

KRYTERIA ROZPOZNANIA ZAWAŁU TYPU 1

Wykrycie wzrostu i/lub spadku stężenia troponiny sercowej we krwi z co najmniej jedną wartością powyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych na poziomie 99. centyla w połączeniu ze spełnieniem co najmniej jednego z następujących kryteriów:

- objawy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego;
- nowe niedokrwienne zmiany w elektrokardiogramie;
- patologiczne załamki Q w elektrokardiogramie;
- nowy ubytek żywotnego mięśnia sercowego lub nowe regionalne zaburzenia czynności skurczowej, których umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej, uwidocznione w badaniach obrazowych;
- skrzeplina w tętnicy wieńcowej wykryta podczas koronarografii, włącznie z obrazowaniem wewnątrzścianowym, lub podczas badania sekcyjnego^a.

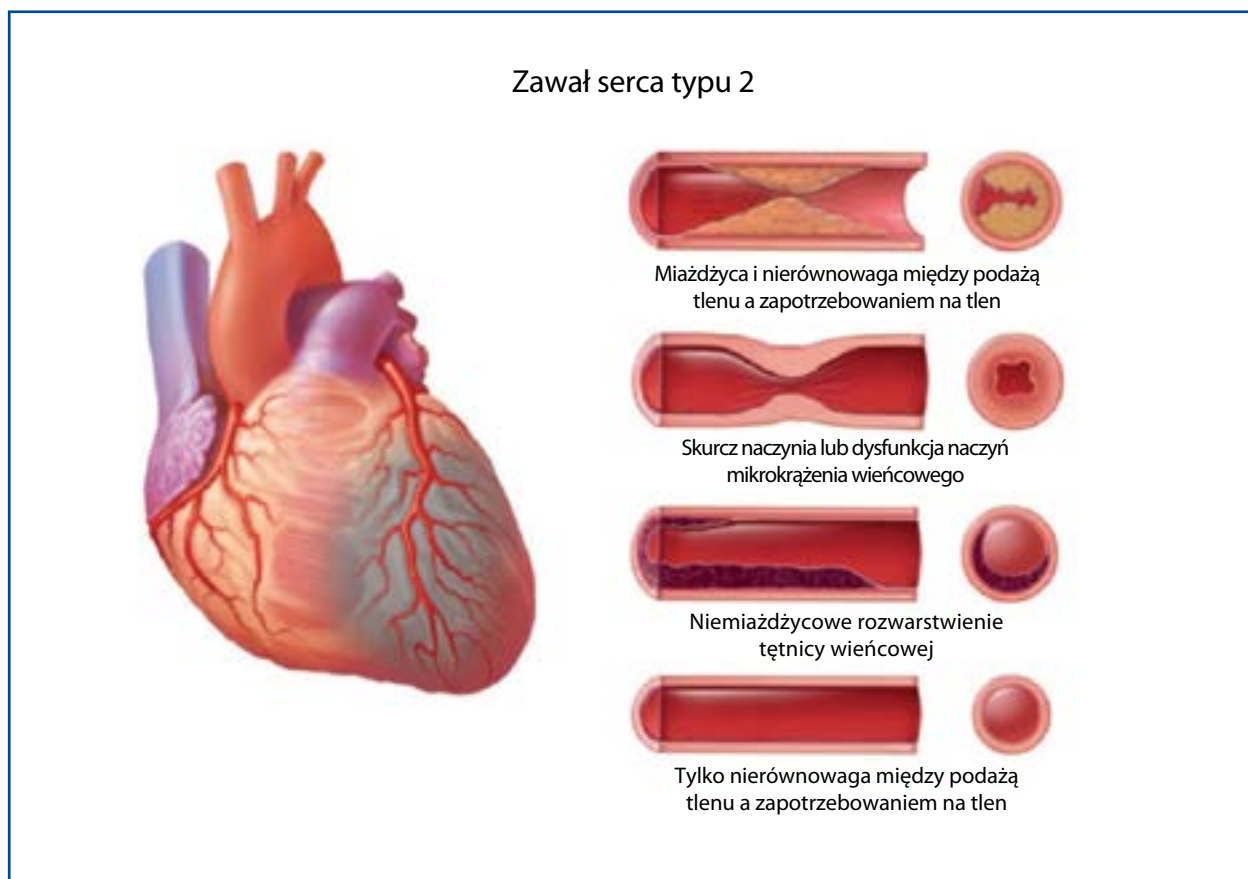
^aPośmiertne wykazanie procesu miażdżycowo-zakrzepowego w tętnicy zaopatrującej obszar martwicy mięśnia sercowego lub też makroskopowo dużego, odgraniczzonego obszaru martwicy z krwawieniem w obrębie mięśnia sercowego lub bez krwawienia spełnia kryteria zawału serca typu 1 niezależnie od stężenia troponiny sercowej.

Integracja obrazu EKG jest niezbędna w celu sklasyfikowania MI typu 1 jako STEMI lub NSTEMI w celu zastosowania odpowiedniego leczenia zgodnie z aktualnymi wytycznymi [46, 47].

7.2. ZAWAŁ SERCA TYPU 2

Mechanizm patofizjologiczny prowadzący do niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia sercowego w sytuacji nierównowagi między podażą tlenu a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen sklasyfikowano jako MI typu 2 [10, 12]. Ostre uszkodzenie blaszki miażdżycowej związane z procesem miażdżycowo-zakrzepowym z definicji nie jest cechą MI typu 2. U pacjentów ze stabilną rozpoznaną lub domniemaną CAD ostry bodziec stresowy, taki jak ostre krwawienie z przewodu pokarmowego z gwałtownym spadkiem stężenia hemoglobiny lub długotrwała tachyarytmia z objawami klinicznymi niedokrwienia mięśnia sercowego, może być przyczyną uszkodzenia mięśnia sercowego i MI typu 2. Te efekty wynikają z niedostatecznego dopływu krwi do niedokrwionego mięśnia sercowego, aby możliwe było zaspokojenie zwiększonego zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen w związku z działaniem bodźca stresowego. Próg niedokrwienia może wykazywać znaczną indywidualną zmienność w zależności od nasilenia bodźca stresowego, występowania pozasercowych chorób współistniejących oraz stopnia zaawansowania CAD i nieprawidłowości strukturalnych w sercu.

Wyniki badań wskazały na zmienność występowania MI typu 2 w zależności od przyjętych kryteriów diagnostycznych. W niektórych doniesieniach oparto się na określonych, z góry



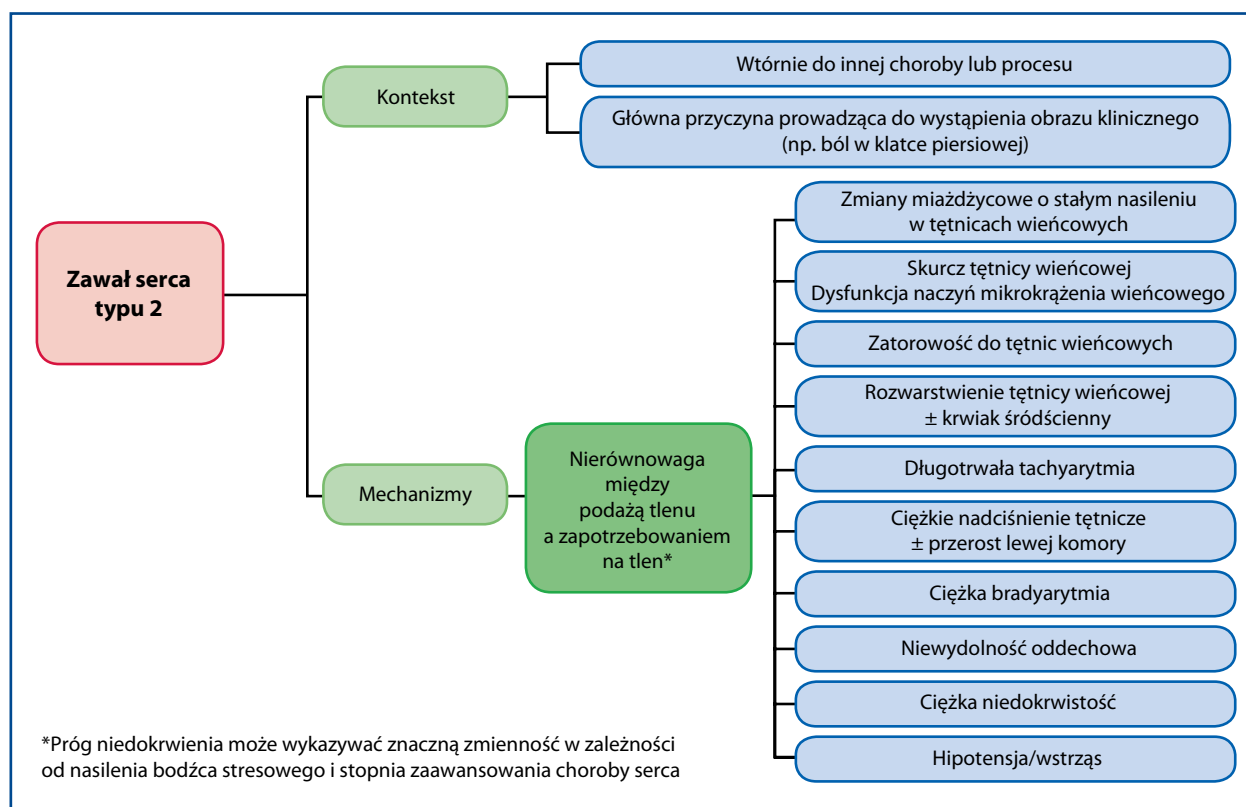
Rycina 4. Zawał serca typu 2

ustalonych kryteriach nierównowagi między podażą tlenu a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen [48, 49], natomiast w innych badaniach stosowano bardziej liberalne kryteria. Większość wyników badań wskazuje na większą częstość występowania MI typu 2 u kobiet. W większości, ale nie we wszystkich badaniach umieralność w krótko- i długoterminowej obserwacji wśród pacjentów z MI typu 2 była zasadniczo większa niż u pacjentów z MI typu 1, co wynika z większej częstości występowania chorób współistniejących [49–57]. Miażdżycza tętnic wieńcowych jest często stwierdzana u pacjentów z MI typu 2, u których wykonuje się koronarografię. Rokowanie u tych osób jest na ogół gorsze niż u pacjentów bez CAD [54–57]. W celu oceny znaczenia CAD u pacjentów z MI typu 2 potrzebne są prospektywne badania, w których będą zastosowane spójne definicje i metody.

Wykazano, że częstość występowania uniesienia odcinka ST w MI typu 2 wynosi 3–24% [53]. W niektórych przypadkach przyczyną MI typu 2 może być zatorowość do tętnic wieńcowych, której źródłem są skrzepiny, złoży wapnia lub wegetacje z przedsionków czy komór, a także ostre rozwarstwienie aorty. Kolejnym niemiażdżycowym stanem, który może wystąpić zwłaszcza u młodych kobiet, jest samoistne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej z wytworzeniem się krwaka śródściennego lub bez niego. Definiuje się je jako samoistne rozwarstwienie

ściany tętnicy wieńcowej z nagromadzeniem się krwi w świetle kanału fałszywego, co może powodować różnego stopnia ucisk kanału prawdziwego (ryc. 4) [58].

Dokonując rozróżnienia między MI typu 1 a MI typu 2, należy wziąć pod uwagę wszystkie dostępne informacje kliniczne. Ustalenie rozpoznania MI typu 2 wymaga uwzględnienia jego kontekstu i mechanizmów (ryc. 5). Podłoże nierównowagi między podażą tlenu a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen może być wieloczynnikowe. Jedną grupą przyczyn obejmuje zmniejszenie perfuzji mięśnia sercowego z powodu zmian miażdżycowych o stałym nasileniu w tętnicach wieńcowych (tj. bez pęknięcia blaszki miażdżycowej), skurczu tętnic wieńcowych, dysfunkcji naczyń mikrokrążenia wieńcowego (która obejmuje dysfunkcję śródbłonna, dysfunkcję komórek mięśni gładkich i zaburzenia regulacji unerwienia współczulnego), zatorowości do tętnic wieńcowych, rozwarstwienia tętnicy wieńcowej z wytworzeniem się krwaka śródściennego albo bez niego, bądź też innych mechanizmów, które zmniejszają podaż tlenu, takich jak ciężka bradyarytmia, niewydolność oddechowa z ciężką hipoksemią, ciężka niedokrwistość oraz hipotensja/wstrząs. Inną przyczyną może być zwiększenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen z powodu długotrwałej tachyarytmii lub ciężkiego nadciśnienia tętniczego z przerostem lub bez prze-



Rycina 5. Koncepcja zawału serca typu 2 z uwzględnieniem kontekstu klinicznego i mechanizmów patofizjologicznych, z którymi można wiązać ostre niedokrwienie mięśnia sercowego. Zmodyfikowano na podstawie: Januzzi i Sandoval [59]

rostu lewej komory (LV). U pacjentów, u których wykonuje się niezwłoczną koronarografię, opisanie pękniętej blaszki miażdżycowej ze skrzepliną w tętnicy związanej z zawałem może być pomocne w rozróżnieniu między MI typu 2 a MI typu 1, ale koronarografia nie zawsze jest definitywna, wskazana klinicznie bądź wymagana do rozpoznania MI typu 2.

KRYTERIA ROZPOZNANIA ZAWAŁU TYPU 2

Wykrycie wzrostu i/lub spadku stężenia troponiny sercowej we krwi z co najmniej jedną wartością powyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych na poziomie 99. centyla, a także cech nierównowagi między podażą tlenu a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen, w połączeniu ze spełnieniem co najmniej jednego z następujących kryteriów:

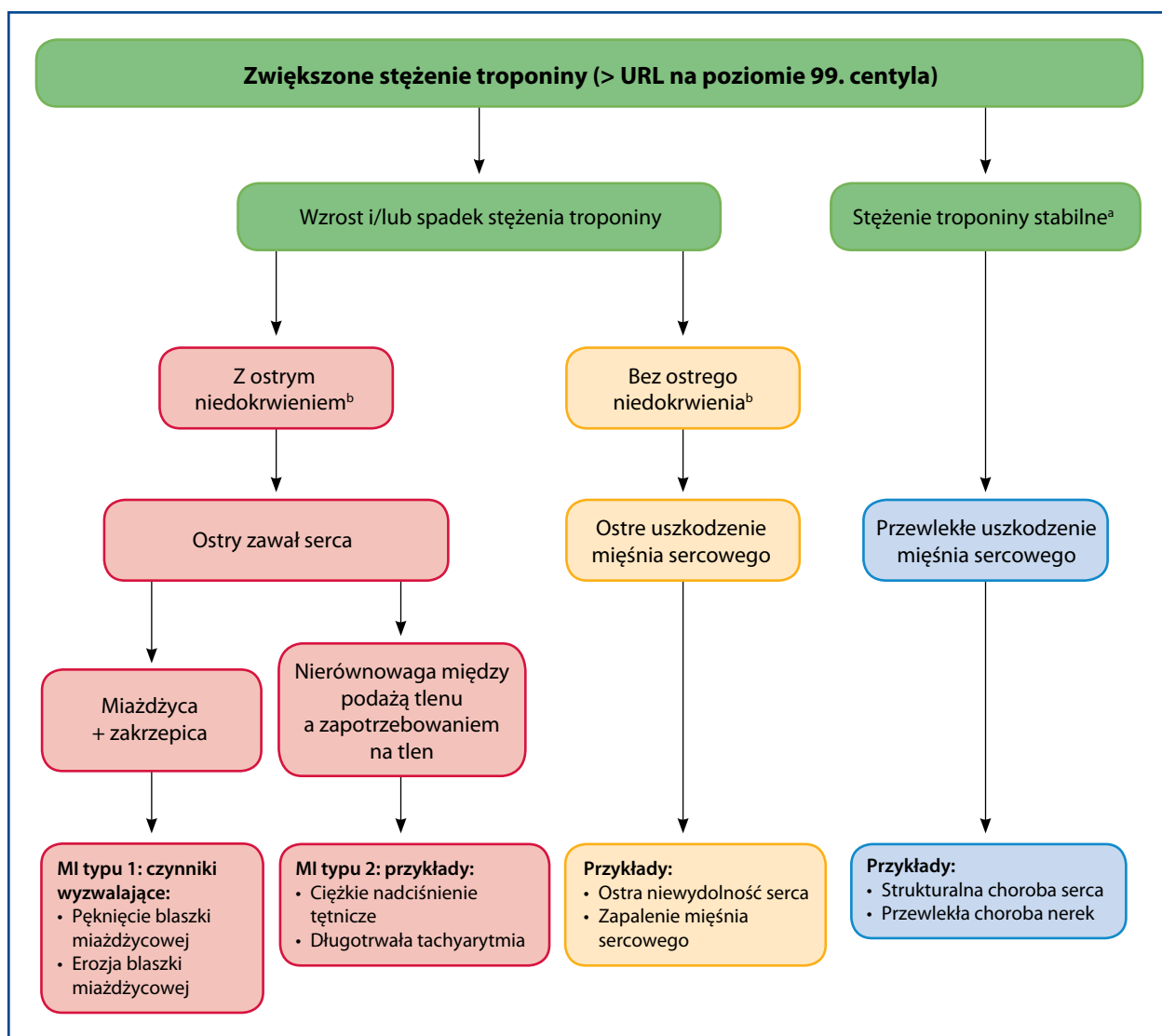
- objawy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego;
- nowe niedokrwienne zmiany w elektrokardiogramie;
- patologiczne załamki Q w elektrokardiogramie;
- nowy ubytek żywego mięśnia sercowego lub nowe regionalne zaburzenia czynności skurczowej, których umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej, uwidocznione w badaniach obrazowych.

W ostrej fazie wskazane wydaje się leczenie leżące u podłoża MI nierównowagi między podażą tlenu a zapo-

trzebowaniem na tlen, będącej przyczyną niedokrwienia mięśnia sercowego. To leczenie może obejmować korekcję objętości wewnątrznaczyniowej, optymalizację ciśnienia tętniczego, podawanie produktów krwiopochodnych, kontrolę częstości rytmu serca oraz wspomaganie czynności oddechowej [47, 48]. W zależności od sytuacji klinicznej wskazana może być ocena naczyń wieńcowych w celu ustalenia prawdopodobieństwa CAD. Jeżeli stwierdzi się CAD, można postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi MI w zależności od tego, czy w EKG stwierdza się STEMI, czy NSTEMI [46, 47]. Jeżeli natomiast nie występuje CAD, korzyści ze strategii redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w MI typu 2 pozostają niepewne.

7.3. ZAWAŁ SERCA TYPU 2 A USZKODZENIE MIĘŚNIA SERCOWEGO

Zarówno MI typu 2, jak i uszkodzenie mięśnia sercowego są często spotykane w praktyce klinicznej i oba te stany charakteryzują się niekorzystnym rokowaniem [13, 14, 49, 51, 56]. Model ułatwiający kliniczne rozróżnienie między ostrym niedokrwinnym uszkodzeniem mięśnia sercowego, które może się wiązać z ostrym incydem miażdżycowo-zakrzepowym bądź nie (MI typu 1 lub 2), a stanami bez ostrego niedokrwinnego uszkodzenia mięśnia sercowego przedstawiono na rycinie 6. Rozpoznanie ostrego MI wy-



Rycina 6. Model interpretacji uszkodzenia mięśnia sercowego. Próg niedokrwienia może wykazywać znaczną zmienność w zależności od nasilenia bodźca stresowego oraz stopnia zaawansowania choroby serca; MI — zawał serca; URL — górna granica zakresu wartości referencyjnych

^aStabilne oznacza zmienność stężenia troponiny $\leq 20\%$ w odpowiednim kontekście klinicznym

^bNiedokrwienie oznacza objawy podmiotowe i/lub przedmiotowe jawnego klinicznie niedokrwienia mięśnia sercowego

maga wzrostu i/lub spadku stężenia cTn. Ostre uszkodzenie mięśnia sercowego również może się manifestować takimi zmianami stężenia cTn, ale jeżeli uszkodzenie wiąże się ze strukturalną chorobą serca, stężenie cTn może być stabilne i nie ulegać zmianom. MI typu 2 i niedokrwienne uszkodzenie mięśnia sercowego o etiologii innej niż niedokrwienne mogą współistnieć. Należy zauważyć, że niektóre jednostki chorobowe mogą się znajdować po obu stronach schematu na rycinie 6, np. ostra niewydolność serca (HF) może wystąpić w sytuacji ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego. Mimo to nieprawidłowe stężenie cTn w sytuacji ostrej i/lub przewlekłej HF często lepiej jest kategoryzować jako stan uszkodzenia mięśnia sercowego. Przeprowadzono niewiele

badania, w których porównano częstość występowania i cechy kliniczne MI typu 2 oraz uszkodzenia mięśnia sercowego bez jego ostrego niedokrwienia.

7.4. ZAWAŁ SERCA TYPU 3

Wykrycie wzrostu stężenia biomarkerów sercowych we krwi ma zasadnicze znaczenie dla ustalenia rozpoznania MI [10, 12]. Może jednak wystąpić typowy obraz kliniczny niedokrwienia mięśnia sercowego/MI, włącznie z przypuszczalnie nowymi zmianami niedokrwieniami w EKG lub migotaniem komór, a następnie pacjent umiera, zanim możliwe jest pobranie krwi w celu oznaczenia biomarkerów sercowych lub zgon następuje wkrótce po wystąpieniu ob-

jawów, zanim nastąpi wzrost stężenia biomarkerów. Takich pacjentów zalicza się do kategorii MI typu 3, jeżeli podejrzenie ostrego incydentu niedokrwienia mięśnia sercowego jest duże, nawet jeżeli nie ma potwierdzenia MI w postaci wzrostu stężenia biomarkerów sercowych [10, 12]. Ta kategoria umożliwia odróżnienie śmiertelnych incydentów MI od znacznie większej grupy incydentów nagłego zgonu, które mogą mieć inną etiologię sercową (nie-niedokrwinną) lub wynikać z przyczyn pozasercowych. Jeżeli rozpozna się MI typu 3, a następnie w badaniu sekcyjnym zostaną stwierdzone cechy MI, ze świeżą lub niedawno powstałą skrzepliną w tętnicy związanej z zawałem, należy dokonać reklasyfikacji i rozpoznać MI typu 1, a nie MI typu 3. Przeprowadzono niewiele badań dotyczących częstości występowania MI typu 3, ale wyniki jednego z nich wykazały, że roczna zapadalność wynosi poniżej 10 na 100 000 osobolat, a zawały tego typu stanowią 3–4% wszystkich MI [60].

KRYTERIA ROZPOZNANIA ZAWAŁU TYPU 3

Pacjenci, u których wystąpił zgon sercowy, z objawami sugerującymi niedokrwienie mięśnia sercowego w połączeniu z przypuszczalnie nowymi zmianami niedokrwinnymi w elektrokardiogramie lub migotaniem komór, ale którzy zmarli, zanim można było pobrać krew w celu oznaczenia biomarkerów sercowych, bądź zanim mógł nastąpić wzrost stężenia biomarkerów, lub u których wykryto zawał serca w badaniu sekcyjnym.

8. Uszkodzenie mięśnia sercowego związane z zabiegiem na tętnicach wieńcowych

Uszkodzenie mięśnia sercowego związane z zabiegami rewaskularyzacji wieńcowej, w tym przezskórnymi interwencjami wieńcowymi (PCI) lub pomostowaniem tętnic wieńcowych (CABG), może się wiązać czasowo z samym zabiegiem, odzwierciedlając problemy okołozabiegowe, lub też wystąpić później, odzwierciedlając powikłania tego leczenia, takie jak wczesna lub późna zakrzepica w stencie albo restenoza w stencie w przypadku PCI, a także zamknięcie lub zwężenie pomostu w przypadku CABG. Określenie stopnia uszkodzenia mięśnia sercowego w związku z zabiegiem umożliwia rezonans magnetyczny serca (CMR) z oceną późnego wzmocnienia po podaniu gadolinu (LGE-CMR) [61–63]. Kiedy ilościowo oceniono zabiegowe uszkodzenie mięśnia sercowego za pomocą LGE-CMR, wykonując CMR przed PCI lub CABG oraz wkrótce po zabiegu, cechy takiego uszkodzenia wykazano u 32% pacjentów [63]. Stwierdzono również, że u pacjentów ze wzrostem stężenia cTnI po PCI lub CABG obrazowanie metodą CMR wykazuje cechy uszkodzenia mięśnia sercowego związane z zabiegiem [61, 62].

Zwiększone stężenie cTn wykryte po zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej może więc odzwierciedlać uszkodzenie mięśnia sercowego związane z zabiegiem. Należy podkreślić, że jeżeli stężenie zmierzone przed zabiegiem przekracza URL na poziomie 99. centyla, to wiarygodne wykazanie ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego związanego z zabiegiem wymaga, aby stężenie cTn przed zabiegiem utrzymywało się na stabilnym poziomie. Kiedy dokonuje się interwencji u pacjenta z ostrym MI będącym przyczyną wzrostu stężenia cTn, nie można określić, w jakim stopniu obserwowany wzrost wynika z samego MI, a w jakim stopniu z samego zabiegu.

KRYTERIA USZKODZENIA MIĘŚNIA SERCOWEGO ZWIĄZANEGO Z ZABIEGIEM NA SERCU

Uszkodzenie mięśnia sercowego związanego z zabiegiem na sercu definiuje się arbitralnie jako wzrost stężenia troponiny sercowej we krwi (do wartości > URL na poziomie 99. centyla) u pacjentów z prawidłowym stężeniem przed zabiegiem (\leq URL na poziomie 99. centyla) lub jako wzrost stężenia troponiny sercowej o > 20% w porównaniu z wartościami przed zabiegiem, jeżeli przekraczały one URL na poziomie 99. centyla, ale były stabilne lub wykazywały tendencję spadkową.

Nieprawidłowe stężenie cTn stwierdza się u dużego odsetka pacjentów po PCI, od 20–40% wśród pacjentów ze stabilną CAD do 40–50% wśród pacjentów z MI [64]. Wystąpienie uszkodzenia mięśnia sercowego związanego z zabiegiem można wykryć, oznaczając stężenie cTn przed zabiegiem, a następnie 3–6 godzin później. Jeżeli drugie oznaczenie wykaże wzrost stężenia cTn, należy później pobrać kolejne próbki w celu udokumentowania maksymalnego stężenia cTn. Wzrost stężenia cTn po zabiegu można przypisać z pewnością uszkodzeniu mięśnia sercowego w związku z zabiegiem tylko wtedy, jeżeli stężenie przed zabiegiem było prawidłowe (\leq URL na poziomie 99. centyla) lub było zwiększone, ale stabilne bądź wykazywało tendencję spadkową. U pacjentów z ACS, u których wykonuje się niezwłoczną rewaskularyzację wieńcową, co powoduje, że dostępny jest tylko jeden wynik oznaczenia cTn przez zabiegiem, wskazujący na prawidłowe lub nieco zwiększone stężenie, a po zabiegu obserwowano dalszy wzrost stężenia cTn, należy go przypisywać incydentowi wieńcowemu, a nie samemu zabiegowi. Najnowsze dane potwierdzają znaczenie zwiększonego stężenia cTn przed zabiegiem jako wskaźnika prognostycznego u pacjentów ze wzrostem stężenia cTn po zabiegu [65]. Aby można było rozpoznać uszkodzenie mięśnia sercowego związane z zabiegiem w sytuacji klinicznej, w której dostępny jest tylko jeden wynik oznaczenia cTn przed zabiegiem, po zabiegu stężenie cTn musiałyby być stabilne lub wykazywać tendencję spadkową, a potem musi nastąpić wzrost stężenia cTn powyżej URL na poziomie

99. centyla. Natomiast jeżeli stężenie cTn nie powróciłoby do wartości sprzed zabiegu, to ten wzrost powinien wynosić > 20% i nastąpić do bezwzględnej wartości powyżej URL na poziomie 99. centyla.

9. Zawał serca związany z przezskórną interwencją wieńcową (zawał serca typu 4a)

Sam wzrost stężenia cTn po zabiegu wystarcza do rozpoznania uszkodzenia mięśnia sercowego w związku z zabiegiem, ale nie do rozpoznania MI typu 4a. Zdiagnozowanie MI typu 4a wymaga stwierdzenia wzrostu stężenia cTn do wartości przekraczającej 5-krotność URL na poziomie 99. centyla u pacjentów z prawidłowym stężeniem przed zabiegiem, a u pacjentów ze zwiększonym stężeniem cTn przed zabiegiem, które jest stabilne (zmienność ≤ 20%) lub wykazuje tendencję spadkową, wzrost stężenia cTn po zabiegu musi wynosić > 20% i nastąpić do bezwzględnej wartości przekraczającej 5-krotność URL na poziomie 99. centyla. Ponadto powinny występować cechy nowego niedokrwienia mięśnia sercowego w postaci zmian w EKG, danych z badań obrazowych lub wykazania powikłania związanego z zabiegiem, które ogranicza przepływ wieńcowy, takiego jak rozwarstwienie tętnicy wieńcowej, zamknięcie dużej tętnicy niasierdziejowej, zamknięcie/zakrzepica bocznej gałęzi, zaburzenie krążenia obocznego, zjawisko wolnego przepływu (*slow-flow*) lub braku powrotu przepływu (*no-reflow*) po rewaskularyzacji lub dystalna embolizacja. Wykorzystanie metod o dużej czułości wykrywania cTn do rozpoznawania MI typu 4a (oraz MI typu 5) jest przedmiotem aktywnych badań. Dostępnych jest wiele testów o dużej czułości wykrywania cTn, które mają szerokie zmieniające się dynamicznie zakresy, dlatego dla różnych testów mogą być wymagane różne kryteria. Ostatnio wykazano jednak, że optymalne wartości progowe stężenia hs-cTnT dla przewidywania występowania incydentów sercowo-naczyniowych w ciągu 30 dni oraz roku były bardzo bliskie 5-krotnemu wzrostowi zaproponowanemu w trzeciej uniwersalnej definicji MI [12, 66, 67]. Te kryteria zostały więc zachowane ze względu na brak nowych dowodów naukowych, które pozwoliłyby określić lepsze kryteria definiujące ten podtyp MI. Innymi kryteriami, które pozwalają rozpoznać MI typu 4a niezależnie od wyników oznaczeń hs-cTn lub cTn, są: pojawienie się nowych patologicznych załamek Q lub stwierdzenie w badaniu sekcyjnym skrzepliny związanej z niedawnym zabiegiem, która jest obecna w tętnicy odpowiedzialnej za zawał.

KRYTERIA ZAWAŁU SERCA ZWIĄZANEGO Z PCI W CIĄGU ≤ 48 GODZIN OD ZABIEGU (MI TYPU 4A)

Zawał serca związany z PCI definiuje się arbitralnie jako wzrost stężenia cTn we krwi do wartości przekraczającej 5-krotność URL na poziomie 99. centyla u pacjentów z prawidłowym stężeniem przed zabiegiem. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem cTn przed zabiegiem, które jest stabilne (zmienność ≤ 20%) lub wykazuje tendencję spadkową, wzrost stężenia cTn po zabiegu musi wynosić > 20%, ale wciąż konieczne jest osiągnięcie bezwzględnej wartości przekraczającej 5-krotność URL na poziomie 99. centyla. Ponadto wymagane jest spełnienie jednego z następujących kryteriów:

- nowe niedokrwienne zmiany w elektrokardiogramie;
- nowe patologiczne załamki Q w elektrokardiogramie^a;
- nowy ubytek żywnotnego mięśnia sercowego lub nowe regionalne zaburzenia czynności skurczowej, których umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej, uwidocznione w badaniach obrazowych;
- wykazane w koronarografii powikłanie zabiegu, które ogranicza przepływ, takie jak rozwarstwienie tętnicy wieńcowej, zamknięcie dużej tętnicy niasierdziejowej, zamknięcie/zakrzepica bocznej gałęzi, zaburzenie krążenia obocznego lub dystalna embolizacja^b.

^aIzolowane pojawienie się nowych patologicznych załamek Q spełnia kryteria MI typu 4a, jeżeli stężenie cTn jest podwyższone i wzrasta, ale nie osiąga 5-krotności URL na poziomie 99. centyla

^bPośmiertne wykazanie skrzepliny związanej z zabiegiem obecnej w tętnicy odpowiedzialnej za zawał lub też makroskopowo dużego, odgraniczonego obszaru martwicy z krwawieniem w obrębie mięśnia sercowego lub bez krwawienia spełnia kryteria MI typu 4a.

10. Zakrzepica w stencie/stencie wchłanianym związana z przezskórną interwencją wieńcową (zawał serca typu 4b)

Podkategorię MI związanego z PCI stanowi zawał spowodowany zakrzepicą w stencie/stencie wchłanianym udokumentowaną podczas koronarografii lub badania sekcyjnego, określany jako MI typu 4b i definiowany za pomocą tych samych kryteriów co MI typu 1. Ważne jest, aby wskazywać czas wystąpienia zakrzepicy w stencie/stencie wchłanianym w stosunku do momentu wykonania PCI. Proponuje się następujące kategorie czasowe: ostra zakrzepica w ciągu 0–24 godzin, podostra w okresie od > 24 godzin do 30 dni, późna w okresie od > 30 dni do roku oraz bardzo późna po upływie ponad roku od wszczęcia stentu/stentu wchłanianego [68].

11. Restenoza związana z przezskórną interwencją wieńcową (zawał serca typu 4c)

Niekiedy w przypadku wystąpienia MI jego jedynym wytłumaczeniem w koronarografii jest restenoza w stencie po angioplastyce balonowej w tętnicy zaopatrującej obszar zawału, ponieważ nie stwierdza się innej zmiany odpowiedzialnej za zawał ani skrzepliny. Ten typ MI związanego z PCI określa się jako MI typu 4c i definiuje go jako ogniskową lub rozlaną restenozę bądź złożoną zmianę w tętnicy wieńcowej związaną ze wzrostem i/lub spadkiem stężenia cTn z osiągnięciem wartości powyżej URL na poziomie 99. centyla, a więc na podstawie tych samych kryteriów co MI typu 1.

12. Zawał serca związany z pomostowaniem tętnic wieńcowych (zawał serca typu 5)

Do uszkodzenia mięśnia sercowego podczas CABG może prowadzić wiele czynników. Wiele z nich wiąże się ze stosowanymi metodami ochrony serca, rozległością bezpośrednio urazowego uszkodzenia mięśnia sercowego, a także jego potencjalnym uszkodzeniem niedokrwiennym. Z tego powodu należy się spodziewać wzrostu stężenia cTn po wszystkich zabiegach CABG [69, 70], co trzeba uwzględnić, kiedy ocenia się nasilenie zabiegowego uszkodzenia mięśnia sercowego po operacji kardiochirurgicznej w porównaniu z mniej inwazyjnymi metodami. W zależności od tego, czy operację wykonuje się bez użycia, czy też z użyciem krążenia pozaustrojowego, zabiegowe uszkodzenie mięśnia sercowego w ocenie ilościowej za pomocą LGE-CMR stwierdza się u 32–44% pacjentów [61, 63]. Ocena pola pod krzywą (AUC) w rutynowych oznaczeniach cTn wykazała silny liniowy związek z masą nowo uszkodzonego mięśnia określaną za pomocą LGE-CMR. W oznaczeniach CK-MB również uzyskano dobrą wartość AUC, chociaż wyraźnie gorszą niż w przypadku cTnI [69]. Te relacje różnią się jednak w zależności od charakteru zabiegu i kardioplegii, a także konkretnego testu wykorzystywanego do oznaczeń cTn. Bardzo duże stężenia cTn są najczęściej związane z incydentami wieńcowymi [61, 63, 69]. A zatem, mimo że wydaje się, iż biomarkery sercowe, a zwłaszcza cTn, dobrze nadają się do wykrywania zabiegowego uszkodzenia mięśnia sercowego, a w przypadku wystąpienia nowego niedokrwienia mięśnia sercowego również do wykrywania MI typu 5, trudno jest ustalić konkretną wartość progową dla wszystkich zabiegów i wszystkich testów wykrywających cTn. W celu zapewnienia zgodności z analogicznymi standardami wcześniejszej definicji MI typu 5 [12] oraz ze względu na brak nowych dowodów naukowych, które pozwoliłyby określić lepsze kryteria definiujące ten podtyp MI, proponuje się, aby

jako wartość progową dla rozpoznania MI typu 5 w ciągu pierwszych 48 godzin po CABG przyjmować stężenie cTn przekraczające 10-krotność URL na poziomie 99. centyla, jeżeli przed operacją stężenie cTn było prawidłowe (\leq URL na poziomie 99. centyla). Ważnym warunkiem jest, aby po operacyjnym wzroście stężenia cTn towarzyszyły dowody nowego niedokrwienia mięśnia sercowego/nowego ubytku żywotnego mięśnia sercowego w EKG, koronarografii lub badaniach obrazowych [71]. Większą wartość progową dla rozpoznania MI po CABG niż PCI (10-krotność, a nie 5-krotność URL na poziomie 99. centyla) wybrano arbitralnie ze względu na bardziej nieuniknione uszkodzenie mięśnia sercowego podczas operacji niż podczas PCI.

Należy zauważyć, że zmiany odcinka ST i załamek T są częste po CABG z powodu uszkodzenia osierdza i nie są wiarygodnymi wskaźnikami niedokrwienia mięśnia sercowego w tej sytuacji. Natomiast uniesienie odcinka ST z lustrzanym obniżeniem ST lub innymi określonymi zmianami w EKG może być bardziej wiarygodnym objawem potencjalnego incydentu niedokrwiennego.

KRYTERIA ZAWAŁU SERCA ZWIĄZANEGO Z CABG W CIĄGU \leq 48 GODZIN OD ZABIEGU (MI TYPU 5)

Zawał serca związany z CABG definiuje się arbitralnie jako wzrost stężenia troponiny sercowej we krwi do wartości przekraczającej 10-krotność URL na poziomie 99. centyla u pacjentów z prawidłowym stężeniem przed zabiegiem. U chorych ze zwiększonym stężeniem troponiny sercowej przed zabiegiem, które jest stabilne (zmienność \leq 20%) lub wykazuje tendencję spadkową, wzrost stężenia troponiny sercowej po zabiegu musi wynosić $>$ 20%, ale wciąż konieczne jest osiągnięcie bezwzględnej wartości przekraczającej 10-krotność URL na poziomie 99. centyla. Ponadto wymagane jest spełnienie jednego z następujących kryteriów:

- nowe patologiczne załamki Q w elektrokardiogramie^a;
- nowe zamknięcie pomostu lub natywnej tętnicy wieńcowej udokumentowane w koronarografii;
- nowy ubytek żywotnego mięśnia sercowego lub nowe regionalne zaburzenia czynności skurczowej, których umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej, uwidocznione w badaniach obrazowych.

^aIzolowane pojawienie się nowych patologicznych załamek Q spełnia kryteria MI typu 5, jeżeli stężenie troponiny sercowej jest podwyższone i wzrasta, ale nie osiąga 10-krotności URL na poziomie 99. centyla.

Znaczny wzrost stężenia cTn w ciągu 48 godzin po operacji, nawet bez cech MI w EKG, koronarografii lub innych badaniach obrazowych, wskazuje na istotne prognostycznie uszkodzenie mięśnia sercowego w związku z zabiegiem [72]. Obecność istotnego uszkodzenia mięśnia sercowego związanego z zabiegiem u pacjentów z problemami operacyjnymi (np. trudności z odłączeniem chorego od krążenia

pozaustrojowego, technicznie trudne zespolenia z bardzo zwapniałą aortą lub cechy niedokrwienia mięśnia sercowego w okresie okołoperacyjnym) powinna skłonić do ponownej klinicznej oceny efektów zabiegu i/lub rozważenia wykonania dodatkowych badań diagnostycznych w kierunku możliwego MI typu 5.

13. Inne definicje zawału serca związanego z przezskórną interwencją wieńcową lub pomostowaniem tętnic wieńcowych

Nie ma powszechnej zgodności w kwestii wartości progowych stężenia cTn lub hs-cTn, które jednoznacznie odróżniałyby zabiegowe uszkodzenie mięśnia sercowego od MI. Tego rozróżnienia dokonuje się na podstawie oceny uszkodzenia wywołanego przez powikłanie ograniczające przepływ, które występuje podczas zabiegu i powoduje wystarczające niedokrwienie mięśnia sercowego, aby wywołać MI związany z zabiegiem. Wielkość uwalniania cTn jest determinowana przez wielkość tego uszkodzenia. Różne grupy posługiwały się wielokrotnościami URL na poziomie 99. centyla i wyznaczały wartości progowe dla rozpoznania okołozabiegowego MI w próbach klinicznych [68, 73]. Jeżeli nie stosuje się standardowego testu we wszystkich analizach, ze względu na niejednorodność testów do oznaczania cTn takie podejście mogłoby prowadzić do bardzo różnych wyników w zależności od lokalnie stosowanego testu. *Academic Research Consortium-2* (ARC-2) proponuje przyjęć wartość pozabiegowego stężenia cTn wynoszącego ≥ 35 -krotność URL na poziomie 99. centyla zarówno dla PCI, jak i CABG u pacjentów z prawidłowym stężeniem cTn przed zabiegiem, a także u chorych ze zwiększonym stężeniem cTn przed zabiegiem, które jest stabilne lub wykazuje tendencję spadkową. ARC-2 proponuje również, aby definicja okołozabiegowego MI obejmowała wymóg spełnienia jednego dodatkowego kryterium w połączeniu ze wzrostem stężenia cTn do ≥ 35 -krotności URL na poziomie 99. centyla. Te uzupełniające kryteria obejmują jedno lub więcej z następujących: nowe istotne załamki Q (lub ich ekwiwalent), wykazane w koronarografii powikłanie ograniczające przepływ w dużej tętnicy nasierdziejowej lub gałęzi o średnicy $> 1,5$ mm bądź też stwierdzony w echokardiografii znaczny nowy ubytek żywnego mięśnia sercowego związany z zabiegiem [68]. ARC-2 zaproponowało również oddzielne kryteria istotnego zabiegowego uszkodzenia mięśnia sercowego, które definiuje się jako wzrost stężenia cTn do ≥ 70 -krotności URL na poziomie 99. centyla (jeżeli stężenie przed zabiegiem jest mniejsze od URL lub podwyższone, ale stabilne lub wykazujące tendencję spadkową) [68].

14. Ponowny zawał serca

„Nowo rozpoznany MI” definiuje się jako pierwszy MI u danego pacjenta. Gdy cechy MI wystąpią ponownie w ciągu 28 dni po pierwszym incydencie, dla celów epidemiologicznych nie traktuje się tego drugiego incydentu jako nowego MI. Jeśli cechy MI wystąpią po upływie 28 dni od pierwszego MI, uznaje się to za ponowny MI [11].

15. Dorzut zawału serca

Termin „dorzut zawału serca” stosuje się klinicznie w przypadku ostrego MI, który wystąpi w ciągu 28 dni od pierwszego lub kolejnego MI [11]. Elektrokardiograficzne rozpoznanie dorzutu MI po wcześniejszym MI może być utrudnione przez ewolucję zmian w EKG wynikających z pierwszego incydentu. Należy rozważyć rozpoznanie dorzutu MI w przypadku nawrotu uniesienia odcinka ST o ≥ 1 mm (0,1 mV) lub pojawienia się nowych patologicznych załamek Q w co najmniej dwóch sąsiednich odprowadzeniach, zwłaszcza gdy towarzyszą im objawy niedokrwienne. Ponowne uniesienie odcinka ST może jednak wystąpić również w przypadku zagrażającego pęknięcia mięśnia sercowego lub w przypadkach zapalenia osierdzia i powinno stanowić wskazanie do dodatkowej diagnostyki.

U pacjentów, u których podejrzewa się dorzut zawału serca na podstawie objawów przedmiotowych lub podmiotowych po wcześniejszym MI, zaleca się natychmiastowe oznaczenie stężenia cTn. Drugą próbkę krwi należy pobrać 3–6 godzin później lub wcześniej w przypadku metod o większej czułości oznaczania cTn. Jeśli stężenie cTn jest zwiększone, ale stabilne lub zmniejsza się w okresie, w którym podejrzewa się dorzut zawału, to rozpoznanie dorzutu wymaga wzrostu stężenia cTn w drugiej próbce o $> 20\%$ [74]. Jeśli stężenie cTn w pierwszym oznaczeniu jest prawidłowe, należy stosować kryteria jak dla nowego ostrego MI [12].

16. Uszkodzenie mięśnia sercowego i zawał serca związane z innymi zabiegami na sercu niż rewaskularyzacja

Inne zabiegi kardiologiczne, takie jak przezcewnikowe interwencje dotyczące zastawek, również mogą być przyczyną uszkodzenia mięśnia sercowego, zarówno w wyniku jego bezpośredniego urazu, jak i poprzez wywoływanie regionalnego niedokrwienia wtórnego do upośledzenia drożności tętnic wieńcowych, bądź zatorowości do tętnic wieńcowych. Ablacja zaburzeń rytmu serca polega na kontrolowanym zabiegowym uszkodzeniu mięśnia sercowego poprzez podgrzewanie lub chłodzenie jego tkanki. Nasilenie zabiegowego uszkodzenia mięśnia sercowego można oceniać za pomocą

seryjnych oznaczeń stężenia cTn. Wzrost stężenia cTn w tej sytuacji należy klasyfikować jako zabiegowe uszkodzenie mięśnia sercowego, natomiast nie rozpoznawać MI, chyba że spełnione są kryteria stężenia biomarkerów oraz jedno z dodatkowych kryteriów ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego wymienionych dla MI typu 5 [75, 76].

17. Uszkodzenie mięśnia sercowego i zawał serca związane z zabiegami pozasercowymi

Okokooperacyjny MI jest jednym z najważniejszych powikłań poważnych operacji niekardiologicznych i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [77, 78]. U większości pacjentów z okokooperacyjnym MI nie występują objawy niedokrwienia, co wynika ze znieczulenia, sedacji lub podawania leków przeciwbólowych. Mimo to bezobjawowy okokooperacyjny MI wiąże się z taką samą umieralnością w 30-dniowej obserwacji jak objawowy MI [77, 78]. Oznaczenie hs-cTn przed operacją może ułatwić identyfikację pacjentów, u których stężenie cTn jest długotrwale zwiększone, a także chorych z grupy zwiększonego ryzyka podczas operacji oraz po niej [79, 80]. Oznaczenia hs-cTn w próbkach uzyskanych po operacji ujawniają, że stężenie powyżej URL na poziomie 99. centyla stwierdza się nawet u 35% pacjentów, a u 17% osób obserwuje się wzrost stężenia cTn w kolejnych oznaczeniach, co wskazuje na ewoluujące uszkodzenie mięśnia sercowego [81]. Na szczególne ryzyko jest narażona ta ostatnia grupa; im większy wzrost stężenia cTn, tym większe ryzyko [82, 83].

Mechanizm patofizjologiczny okokooperacyjnego MI jest przedmiotem dyskusji. Uznaje się, że okres okokooperacyjny charakteryzuje się zwiększonym zapotrzebowaniem metabolicznym serca mogącym prowadzić do MI u pacjentów, u których dodatkowo występuje stabilna CAD [84, 85]. W badaniach koronarograficznych stwierdzono, że niedokrwienie mięśnia sercowego z powodu jego zwiększonego zapotrzebowania jest główną przyczyną okokooperacyjnego MI [84, 85], co w połączeniu ze wzrostem i/lub spadkiem stężenia cTn wskazuje na MI typu 2. W innych badaniach koronarograficznych wykryto jednak pęknięcie blaszki miażdżycowej w tętnicy wieńcowej u 50–60% pacjentów z okokooperacyjnym MI [86, 87], co kwalifikuje te incydenty jako MI typu 1. Z kolei, okokooperacyjne uszkodzenie mięśnia sercowego bez dodatkowych dowodów niedokrwienia, które wskazywałyby na MI, jest częstym powikłaniem po operacjach niekardiologicznych, wiążącym się ze znaczną umieralnością w krótko- i długoterminowej obserwacji, na równi z okokooperacyjnym MI [83].

U osób z grupy dużego ryzyka zaleca się pooperacyjne monitorowanie stężenia cTn. Aby można było właściwie zinterpretować etiologię zwiększonego stężenia cTn po ope-

racji, potrzebne jest początkowe oznaczenie przed operacją, które pozwala określić, czy wzrost stężenia cTn jest ostry, czy bardziej przewlekły. Rozpoznanie MI wciąż wymaga jednak, oprócz wzrostu stężenia cTn, uzyskania danych wskazujących na niedokrwienie mięśnia sercowego, które może się ujawnić w okresie około- i pooperacyjnym, np. w postaci zmian odcinka ST podczas telemetrii lub w EKG, powtarzających się epizodów hipoksji, hipotensji, tachykardii lub też cech MI w badaniach obrazowych. Jeżeli nie ma dowodów ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, bardziej właściwe jest rozpoznanie ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego. Trwające badania sugerują, że interwencje wieńcowe mogą być pomocne w tej sytuacji klinicznej.

18. Uszkodzenie mięśnia sercowego i zawał serca związane z niewydolnością serca

W zależności od rodzaju zastosowanej metody laboratoryjnej u pacjentów z niewydolnością serca (HF), zarówno ze zmniejszoną, jak i zachowaną frakcją wyrzutową, można obserwować stężenia cTn od wykrywalnych do wyraźnie zwiększonych, wskazujące na uszkodzenie mięśnia sercowego [88]. Jeżeli stosuje się metody o dużej czułości wykrywania cTn, mierzalne stężenia hs-cTn mogą występować u prawie wszystkich pacjentów z HF, w istotnym odsetku przekraczając URL na poziomie 99. centyla, zwłaszcza u osób z bardziej ostrymi postaciami klinicznymi HF, jak w przypadku ostrej dekomensacji HF [87].

Poza MI typu 1, zaproponowano wiele mechanizmów mogących tłumaczyć mierzalne lub patologicznie zwiększone stężenie cTn u pacjentów z HF [88, 89]. Na przykład MI typu 2 może wynikać ze zwiększonego ciśnienia przezściennego, upośledzenia drożności małych naczyń wieńcowych, dysfunkcji śródbłonna, niedokrwistości lub hipotensji. Oprócz MI typu 1 lub 2 w warunkach eksperymentalnych wykazano również apoptozę i autofagię kardiomiocytów spowodowaną rozciągnięciem ściany serca. Bezpośrednie działanie toksyczne na komórki związane z zapaleniem, wpływem krążących neurohormonów oraz procesami naciekowymi również może manifestować się HF z nieprawidłowym stężeniem cTn, wskazującym na uszkodzenie mięśnia sercowego. Sugeruje się, że jeszcze jedną przyczyną zwiększonego stężenia cTn może być egzocytoza z uwolnieniem szybko dostępnej cytozolowej puli troponiny do krwiobiegu przez kardiomiocyty poddane działaniu stresora [89].

W przypadku obrazu klinicznego ostrej dekomensacji HF należy zawsze niezwłocznie oznaczyć stężenie cTn i zarejestrować EKG w celu wykrycia lub wykluczenia niedokrwienia mięśnia sercowego jako czynnika wywołującego. W tej sytuacji zwiększone stężenie cTn należy interpretować jako

nasuwające duże podejrzenie MI typu 1, jeżeli obserwuje się istotny wzrost i/lub spadek stężenia tego biomarkera, zwłaszcza gdy towarzyszy temu dyskomfort w klatce piersiowej lub inne objawy sugerujące niedokrwienie mięśnia sercowego i/lub stwierdza się nowe zmiany niedokrwienne w EKG bądź pogorszenie czynności mięśnia sercowego w badaniach nieinwazyjnych. Dusznosc, główny objaw ostrej dekomensacji HF, może być ekwiwalentem objawów niedokrwienia, ale zaleca się ostrożność interpretacyjną, jeżeli nie ma potwierdzających danych przemawiających za mechanizmem wieńcowym. Anatomia zmian w tętnicach wieńcowych może być znana i ta wiedza może być wykorzystana do interpretacji nieprawidłowego stężenia cTn. Często jednak potrzebne są dalsze informacje, np. na temat czynności nerek, a także wyniki scyntyigrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego, koronarografii lub CMR, aby można było lepiej wyjaśnić przyczynę nieprawidłowych wartości stężenia cTn.

19. Zespół takotsubo

Zespół takotsubo (TTS) może imitować MI i stwierdza się go u 1–2% pacjentów z podejrzeniem STEMI [90]. TTS jest często wywołany przez intensywny stres emocjonalny lub fizyczny, taki jak strata bliskiej osoby. Ponad 90% pacjentów stanowią kobiety w okresie pomenopauzalnym. Powikłania sercowo-naczyniowe występują u ok. 50% pacjentów z TTS, a śmiertelność wewnątrzszpitalna jest podobna jak w STEMI (4–5%) z powodu występowania wstrząsu kardiogenego, pęknięcia wolnej ściany komory i złośliwych arytmii [90]. Obraz kliniczny TTS jest zwykle podobny do obrazu klinicznego ACS. Często występuje uniesienie odcinka ST (44%), ale zwykle jest ono rozlane w odprowadzeniach znad ściany bocznej lub przedsercowych, obejmując więcej odprowadzeń niż w przypadku zajęcia jednej tętnicy wieńcowej. Obniżenie odcinka ST występuje u < 10% pacjentów, a po 12–24 godzinach typowo obserwuje się głębokie, symetryczne załamki T i wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc) [91, 92].

Zwykle występuje przemijający wzrost stężenia cTn (w > 95% przypadków), ale maksymalne stwierdzane stężenie cTn nie jest zbyt wysokie, co kontrastuje z dużym obszarem zmian w EKG lub dysfunkcji LV. Wzrost, a następnie spadek stężenia cTn przemawia za ostrym uszkodzeniem mięśnia sercowego wtórnym do dużego wyrzutu katecholamin, który jest znanym czynnikiem wywołującym uwalnianie cTn z kardiomiocytów. Do niedokrwienia mięśnia sercowego mogą się przyczyniać również: skurcz tętnic wieńcowych, zwiększona kurczliwość i odkształcenie mięśnia sercowego lub duże obciążenie następcze komory. TTS należy podejrzewać, kiedy objawy kliniczne i nieprawidłowości w EKG są nieproporcjonalnie nasilone w stosunku do wzrostu stężenia cTn, a rozkład zaburzeń czynności skurczowej LV nie odpowiada obszarowi zaopatrywanemu przez jedną tętnicę wieńcową. W celu potwierdzenia tego rozpoznania często konieczne jest jednak wykonanie koronarografii i wentrykulografii.

W większości przypadków tętnice wieńcowe są prawidłowe w ocenie koronarograficznej, a jeżeli występuje CAD (ok. 15% przypadków), to jej nasilenie jest niewystarczające, aby tłumaczyć obserwowane regionalne zaburzenia czynności skurczowej. Wentrykulografia LV podczas cewnikowania serca i/lub echokardiografia może wykazać różne zaburzenia regionalnej czynności skurczowej LV, w tym akinezę lub hipokinezę o układzie okrężnym, zajmującą obszar zaopatrywany przez więcej niż jedną tętnicę wieńcową, dotyczącą koniuszka (82% pacjentów), segmentów środkowych komory (14,6%), segmentów podstawnych (2,2%) lub występującą ogniskowo (1,5%). W ostrej fazie w CMR stwierdza się często cechy obrzęku mięśnia sercowego, ale zwykle nie obserwuje się późnego wzmocnienia po podaniu gadolinu. Czas do poprawy czynności LV jest różny, od godzin do kilku tygodni [93]. Czynność serca może nie powrócić do normy, a utrzymujące się zaburzenia czynności rozkurczowej, zmniejszenie rezerwy mięśnia sercowego podczas wysiłku lub zaburzenia rytmu serca stwierdza się w długoterminowej obserwacji u 10–15% chorych. Jeżeli nie nastąpi normalizacja regionalnych zaburzeń czynności skurczowej, zaleca się wykonanie LGE-CMR w celu wykluczenia MI z samoistną rekanalizacją.

Rozróżnienie między MI a TTS może być trudne, zwłaszcza w przypadku współistnienia CAD (u 15% pacjentów w rejestrze *International Takotsubo Registry*) [91]. Dwoma dodatkowymi cechami, które ułatwiają odróżnienie TTS od ostrego MI, są wydłużenie QTc do > 500 ms w ostrej fazie oraz poprawa czynności LV w ciągu 2–4 tygodni. Opisywano rzadkie przypadki współistnienia MI i TTS, np. TTS wywołany przez MI lub TTS z wtórnym pęknięciem blaszki miażdżycowej, ale dotyczy to przypadków, w których ostre regionalne zaburzenia czynności skurczowej obejmowały obszar większy niż zaopatrywany przez tętnicę wieńcową związaną z zawałem, a ich charakterystyka odpowiadała definicji TTS [94].

20. Zawał serca bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych

Coraz częściej zwraca się uwagę na to, że istnieje grupa pacjentów z MI, u których w koronarografii nie stwierdza się CAD z istotnymi zwężeniami (zdefiniowanymi jako zwężenie światła dużej tętnicy nasierdziejowej o $\geq 50\%$) i w celu określenia tej jednostki chorobowej wprowadzono termin „zawał serca bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych” (MINOCA) [95, 96]. Rozpoznanie MINOCA, podobnie jak rozpoznanie MI, wskazuje, że za uszkodzenie miocytów jest odpowiedzialny mechanizm niedokrwienno (tj. wykluczono przyczyny nie-niedokrwienne, takie jak zapalenie mięśnia sercowego). Rozpoznanie MINOCA wymaga ponadto, aby nie przeoczyć istotnych zmian w tętnicach wieńcowych (np. samoistnego rozwarstwienia tętnicy wieńcowej). Częstość występowania MINOCA ocenia się na 6–8% wśród pacjentów

z rozpoznaniem MI, częściej wśród kobiet niż mężczyzn, a także wśród pacjentów z NSTEMI w porównaniu z STEMI [96–98]. Przyczyną MINOCA może być uszkodzenie blaszki miażdżycowej i zakrzepica w tętnicy wieńcowej, tj. MI typu 1. Możliwy jest jednak również udział skurczu tętnicy wieńcowej i samoistnego rozwarstwienia tętnicy wieńcowej, tj. MI typu 2, a także inne przyczyny. Dodatkowe obrazowanie tętnic wieńcowych i metody oceny czynnościowej mogą być przydatne w celu wyjaśnienia mechanizmów niedokrwienia w MINOCA [46].

21. Uszkodzenie mięśnia sercowego i zawał serca związane z chorobą nerek

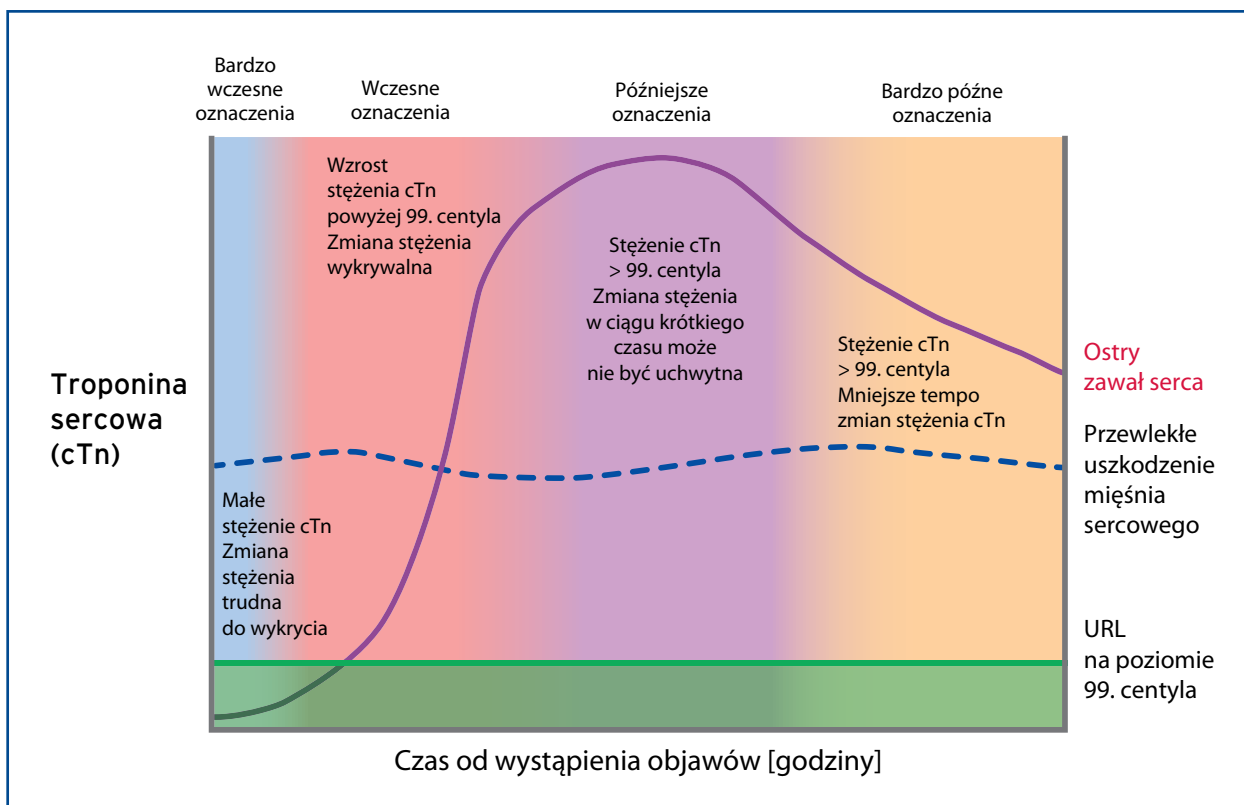
Zwiększone stężenie cTn stwierdza się u wielu osób z przewlekłą chorobą nerek (CKD) [99, 100]. W przypadku metod o dużej czułości wykrywania cTn u większości pacjentów ze schyłkową chorobą nerek stężenie hs-cTn wynosi powyżej URL na poziomie 99. centyla [99, 101]. Dotyczy to zwłaszcza hs-cTnT, której stężenie jest zwiększone częściej niż hs-cTnI [99, 102]. W badaniach z wykorzystaniem oznaczeń hs-cTn wykazano, że dysfunkcja nerek często wiąże się z nieprawidłowościami w układzie sercowo-naczyniowym [102–104]. W badaniach sekcyjnych wzrost stężenia cTn zawsze wiązał się z cechami uszkodzenia mięśnia sercowego [15]. Ostatnio wykazano niewielki wpływ nerkowej eliminacji cTn, kiedy stężenie cTn jest małe, ale nie w przypadku znacznego wzrostu stężenia w odpowiedzi na ostre epizody uszkodzenia mięśnia sercowego [105]. Mechanizmy obejmują wzrost ciśnienia w komorze, upośledzenie drożności małych naczyń wieńcowych, niedokrwistość, hipotensję i być może bezpośredni toksyczny wpływ na mięsień sercowy związany ze stanem mocznicowym [89]. W modelach eksperymentalnych wykazano apoptozę i autofagię kardiomiocytów spowodowaną ostrym rozciągnięciem ściany serca [18]. Zwiększone stężenie cTn jest więc częste, a ponieważ odzwierciedla ono uszkodzenie mięśnia sercowego, ma dużą wartość prognostyczną w obserwacji długoterminowej [99].

Rozpoznawanie MI u pacjentów z CKD i zwiększonym stężeniem cTn może być trudne, jeżeli nie występują objawy kliniczne lub zmiany w EKG wskazujące na niedokrwienie mięśnia sercowego. Wyniki badań sugerują jednak, że zmiany stężenia cTn w seryjnych oznaczeniach pozwalają równie efektywnie rozpoznawać MI u osób z CKD jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek [106]. Jeżeli zwiększone stężenie cTn nie ulega zmianom, a czas od wystąpienia incydentu sprawia, że wzrost i/lub spadek stężenia cTn jest mało prawdopodobny, to zwiększone stężenie, nawet znacznie, prawdopodobnie odzwierciedla przewlekłe uszkodzenie

mięśnia sercowego. Nie oznacza to, że u tych pacjentów nie występuje CAD, ponieważ dysfunkcja nerek i CAD są ze sobą powiązane. Jeżeli natomiast obserwuje się wzrost i/lub spadek stężenia cTn, to przyczyną nieprawidłowego stężenia cTn może być ostre przeciążenie objętościowe, zastoinowa HF lub MI. Rozpoznanie ostrego MI jest prawdopodobne, jeżeli stwierdza się wzrost i/lub spadek stężenia cTn, któremu towarzyszą objawy niedokrwienia, nowe zmiany niedokrwienne w EKG lub ubytek żywotnego mięśnia sercowego w badaniach obrazowych. Nie ma danych, które wskazywałyby na to, że u tych pacjentów potrzebne są odmienne kryteria decyzyjne, jeżeli chodzi o stężenie cTn. Niekiedy w celu ustalenia właściwego rozpoznania konieczne może być wykonanie dodatkowych badań obrazowych. Należy zauważyć, że jeżeli pacjent z CKD jest konsultowany po upływie długiego czasu od wystąpienia bólu w klatce piersiowej, to w krótkoterminowej obserwacji może być trudno stwierdzić wzrost i/lub spadek stężenia cTn, zwłaszcza jeżeli jest ono długotrwale zwiększone. Taka sytuacja nie powinna wykluczać rozpoznania MI, jeżeli dane kliniczne przemawiające za MI są silne.

22. Uszkodzenie mięśnia sercowego i zawał serca u pacjentów w krytycznie ciężkim stanie klinicznym

Zwiększone stężenie cTn jest częste u pacjentów pozostających na oddziałach intensywnej terapii i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem niezależnie od choroby podstawowej [107, 108]. W niektórych przypadkach wzrost stężenia cTn może odzwierciedlać MI typu 2 na podłożu CAD i zwiększonego zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen [109], natomiast u innych pacjentów może wystąpić MI typu 1 spowodowany uszkodzeniem blaszki miażdżycowej prowadzącym do zakrzepicy w tętnicy wieńcowej. U jeszcze innych pacjentów może występować wzrost stężenia cTn i znaczne zmniejszenie frakcji wyrzutowej z powodu posocznicy wywołanej endotoksynami, z całkowitą normalizacją czynności mięśnia sercowego i frakcji wyrzutowej po wyleczeniu posocznicy. Decyzja dotycząca planu działania w przypadku zwiększonego stężenia cTn jest często wyzwaniem dla klinicysty sprawującego opiekę nad pacjentem w krytycznie ciężkim stanie, z ciężkim uszkodzeniem pojedynczego narządu lub uszkodzeniem wielonarządowym. Jeżeli — i kiedy — nastąpi poprawa i krytycznie ciężka choroba ustąpi, należy dokonać oceny klinicznej w celu ustalenia, czy i w jakim zakresie wskazana jest dalsza ocena w kierunku CAD lub strukturalnej choroby serca [110].



Rycina 7. Kinetyka troponiny sercowej (cTn) w wczesnej fazie u pacjentów z ostrym uszkodzeniem mięśnia sercowego, w tym z ostrym zawałem serca. Uwalnianie biomarkera do krwiobiegu zależy od przepływu krwi oraz tego, ile czasu upłynęło od wystąpienia objawów do pobrania próbki krwi. Zdolność uznania małych zmian stężenia cTn za diagnostyczne może być zatem problematyczna. Ponadto wiele chorób współistniejących powoduje zwiększenie stężenia cTn, zwłaszcza w przypadku metod o dużej czułości wykrywania cTn, co powoduje, że stężenie na początku obserwacji może być zwiększone nawet u pacjentów z zawałem serca ocenianych wcześniej po wystąpieniu objawów. Zmiany stężenia cTn (delta) można wykorzystywać do definiowania incydentów jako ostre lub przewlekłe, a zdolność wykrycia zmian stężenia cTn przedstawiono na rycinie. Zwiększone stężenie cTn można często wykryć w ciągu wielu dni po ostrym incydencie; URL — górna granica zakresu wartości referencyjnych

23. Biochemiczne kryteria rozpoznawania uszkodzenia mięśnia sercowego i zawału serca

Preferowanymi biomarkerami, których oznaczenie zaleca się w celu zarówno potwierdzenia, jak i wykluczenia uszkodzenia mięśnia sercowego, a zatem również definiowania MI oraz jego poszczególnych podtypów, są cTnI i cTnT [12, 22, 23, 31]. Wykrycie wzrostu i/lub spadku stężenia cTn ma zasadnicze znaczenie i jest ważną wczesną składową procesu diagnostycznego, wraz z innymi elementami oceny klinicznej, w celu ustalenia rozpoznania ostrego MI. Kryteria określania patologicznego wzrostu stężenia cTn między jego dwoma seryjnymi oznaczeniami zależą od stosowanego testu i wciąż ewoluują. Wyidealizowany obraz kinetyki troponiny u pacjentów z ostrym MI przedstawiono na rycinie 7.

Należy zauważyć, że ze względu na znaczną zależność uwalniania biomarkerów od przepływu krwi [111, 112] wy-

stępuje istotna zmienność czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia, czasu, po którym początkowo prawidłowa wartość przekroczy URL na poziomie 99. centyla, a także czasu, w którym można stwierdzić zmiany stężenia cTn. Możliwość wykrycia zmian stężenia cTn zależy od momentu, w którym dokonuje się oznaczeń. Na przykład, jeżeli stężenie cTn jest bliskie maksymalnemu, może być trudno zaobserwować jego zmiany. Podobnie, nachylenie krzywej zmian stężenia w czasie jest znacznie mniejsze na jej ramieniu zstępującym niż wstępującym. Kwestie te trzeba brać pod uwagę, kiedy ustala się, czy stężenie cTn ulega zmianom. Ważne jest również, czy dana zmiana stężenia jest większa niż to, czego można się spodziewać w związku z samą zmiennością metody. W przypadku konwencjonalnych metod oznaczania cTn definiuje się to jako zmianę wynoszącą co najmniej 3-krotność odchylenia standardowego dookoła pomiaru danym testem przy istotnych wartościach [12, 22]. W przypadku metod o dużej czułości oznaczania cTn trzeba również uwzględnić zmienność biologiczną. W większości badań łączna zmienność analityczna i biologiczna wynosi 50–60%.

Z tego powodu zaproponowano posługiwanie się powyższym progiem procentowym, jeżeli początkowo oznaczone stężenie nie przekracza URL na poziomie 99. centyla [23, 31, 113]. Natomiast u osób, u których początkowo stężenie przekracza URL na poziomie 99. centyla, do uzyskania zwiększonej czułości klinicznej podczas seryjnych oznaczeń potrzebna jest mniejsza zmiana stężenia (w porównaniu z osobami, u których początkowo stężenie nie przekracza URL na poziomie 99. centyla). Dlatego też grupa ekspertów zaleciła, aby w tej sytuacji jako wartość progową w seryjnych oznaczeniach przyjmować zmianę stężenia o $> 20\%$ [22]. Bez względu na zmiany stężenia zależą od testu, ale wydaje się, że mają one przewagę nad względnymi zmianami wyrażonymi w procentach w przypadku oznaczeń hs-cTn [114], a w niektórych badaniach dotyczyło to zwłaszcza przypadków, w których początkowo oznaczone stężenie jest zwiększone [115]. Posługiwanie się kryteriami stałej zmiany wartości bezwzględnej prowadzi do mniejszego wzrostu stężenia w procentach w miarę zwiększania się wartości bezwzględnej, a więc zapewnia większą czułość. Ocena, czy stężenie się zmienia, jest ważna, ponieważ umożliwia klinicyście rozróżnienie ostrego i przewlekłego wzrostu stężenia cTn powyżej URL na poziomie 99. centyla [113–115]. Posługiwanie się kryteriami mniejszymi od łącznej zmienności analitycznej i biologicznej prowadzi do zmniejszenia klinicznej swoistości oznaczeń hs-cTn [113, 116]. W przypadku oznaczeń hs-cTn konieczna jest również precyzja w postaci współczynnika zmienności dla URL na poziomie 99. centyla wynoszącego $\leq 10\%$ [31]. Posługiwanie się testami o standardowej czułości, które nie spełniają tego warunku precyzji (współczynnik zmienności dla URL na poziomie 99. centyla $\leq 10\%$) utrudnia określenie, czy zmiana stężenia w seryjnych oznaczeniach jest istotna, ale nie daje wyników fałszywie dodatnich. Testy ze współczynnikiem zmienności wynoszącym 10–20% są akceptowalne w praktyce klinicznej, natomiast testy ze współczynnikiem zmienności dla URL na poziomie 99. centyla przekraczającym 20% nie powinny być stosowane [117].

Jeżeli nie ma możliwości pomiaru cTn, najlepszą alternatywną metodą jest oznaczanie masy CK-MB. Podobnie jak w przypadku cTn, zwiększone stężenie CK-MB definiuje się jako wartość powyżej URL na poziomie 99. centyla, którą określa się jako próg decyzyjny dla rozpoznania MI. Należy posługiwać się normami oznaczeń CK-MB swoistymi dla płci [118].

24. Kwestie analityczne związane z oznaczaniem troponin sercowych

Czułość analityczna (granica wykrywalności) poszczególnych testów do oznaczania cTnI i cTnT różni się 10-krotnie [31, 119]. Ponieważ testy te nie są wystandaryzowane, wartości uzyskane jedną metodą nie mogą być bezpośrednio porównywane z wartościami uzyskanymi inną metodą. Ponadto

wartości mogą się różnić między kolejnymi generacjami testu [120], a nawet wtedy, kiedy te same odczynniki stosuje się w różnych aparatach [121]. Klinicyści muszą więc zapoznać się z lokalnie stosowaną metodą, a w przypadku wątpliwości dotyczących kwestii analitycznych poszukiwać wiarygodnych informacji, np. dostępnych na stronie internetowej *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC; <http://www.ifcc.org/executive-board-and-council/eb-task-forces/task-force-on-clinical-applications-of-cardiac-biomarkers-tf-cb/>). Niniejsze wytyczne dotyczą wszystkich testów, w tym testów o dużej czułości wykrywania cTn, współczesnych konwencjonalnych testów do oznaczania cTn, a także przyłóżkowych testów do oznaczania cTn. Podczas gdy testy o dużej czułości wykrywania cTn umożliwiają oznaczenie stosunkowo małych stężeń i dokumentowanie niewielkich wzrostów powyżej URL na poziomie 99. centyla, wiele współczesnych konwencjonalnych testów do oznaczania cTn, a także przyłóżkowych testów do oznaczania cTn może nie wykrywać małych wzrostów w obrębie zakresu referencyjnego lub nieco powyżej URL na poziomie 99. centyla, co prowadzi do znacznych różnic częstości występowania incydentów tylko w zależności od tego, jaki test stosuje się do oznaczania cTn. Te różnice zwiększają się, jeśli stosuje się wielokrotności URL na poziomie 99. centyla. Obecnie w wytycznych IFCC przyjmuje się, że testy o dużej czułości wykrywania cTn odróżniają się od współczesnych konwencjonalnych testów do oznaczania cTn oraz przyłóżkowych testów do oznaczania cTn zdolnością mierzenia stężeń cTn powyżej granicy wykrywalności dla danego testu u $\geq 50\%$ zdrowych osób [31, 118, 119, 122]. Pozwala to w przybliżeniu oszacować czułość testu. Zaleca się, aby wartości oznaczeń cTn były podawane jako liczby całkowite w nanogramach na litr w celu uniknięcia problemów interpretacyjnych związanych z wieloma zerami i miejscami po przecinku, które często są przyczyną nieścisłości [31]. Klinicyści powinni unikać mieszania jednostek, w których wyraża się wyniki konwencjonalnych testów oraz testów o dużej czułości wykrywania cTn. Wszystkie testy, w tym testy do oznaczania cTn, charakteryzują się pewnymi problemami analitycznymi, które są przyczyną wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych, ale nie zdarza się to często ($< 0,5\%$) [22]. Te problemy są rzadsze w przypadku testów o dużej czułości wykrywania cTn [23].

Łączna zmienność biologiczna i analityczna testów o dużej czułości wykrywania cTn wynosi 50–60% [123]. Kiedy stężenia są zwiększone, zmienność analityczna jest mniejsza i we właściwym kontekście klinicznym można przyjąć próg 20% w celu określenia, że wartości są stabilne. Na przykład, wykrycie zmian w ciągu krótkiego czasu może być trudne u pacjentów ocenianych wcześniej po wystąpieniu objawów ostrego MI, u chorych ocenianych późno, którzy znajdują się na ramieniu zstępującym krzywej zmian stężenia cTn w czasie, a także u osób z wartościami bliskimi wartości maksymalnej, u których może nastąpić przejście od fazy zwiększania się do fazy zmniejszania się stężenia cTn [113, 123].

25. Górna granica zakresu wartości referencyjnych na poziomie 99. centyla

Za próg decyzyjny dla występowania uszkodzenia mięśnia sercowego przyjęto URL na poziomie 99. centyla, który musi zostać określony dla każdego testu z zastosowaniem materiałów kontroli jakości na poziomie URL w celu potwierdzenia właściwej precyzji testu. Wartości URL na poziomie 99. centyla dla testów do oznaczania cTn stosowane w praktyce klinicznej i badaniach naukowych można znaleźć w materiałach opracowanych przez producentów testów, w recenzowanych publikacjach, a także na stronie internetowej [118–120]. Klinicyści powinni zdawać sobie sprawę z tego, że dla wszystkich testów do oznaczania cTn, włącznie z testami o dużej czułości wykrywania cTn, wciąż nie ma opinii lub konsensusu ekspertów na temat kryteriów sposobu definiowania URL na poziomie 99. centyla [124]. Udzielono poparcia wytycznym IFCC dotyczącym kwestii technicznych związanych z testami o dużej czułości wykrywania cTn, włącznie z tym, w jaki sposób należy konfigurować badania w celu określenia URL na poziomie 99. centyla [120]. Te wytyczne obejmują przesiewową ocenę klinicznych lub zastępczych biomarkerów, która może być potrzebna do lepszego zdefiniowania URL na poziomie 99. centyla, a także metody statystyczne, które mogą być stosowane, ale nie stawiają wymogu obrazowania serca [120]. Wykazano, że przesiewowe wykonywanie badań obrazowych u pozornie zdrowych osób prowadzi do zmniejszenia URL na poziomie 99. centyla, ale nie jest to praktyczny standard dla przemysłu metod diagnostyki *in vitro* [124, 125]. Istnieje więc możliwość uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych, kiedy wykorzystuje się wartości URL na poziomie 99. centyla podane przez producenta testu. W przypadku testów o dużej czułości wykrywania cTn wykazano większe wartości URL na poziomie 99. centyla wśród osób z chorobami współistniejącymi lub w wieku > 60 lat [101, 125–127]. Obecnie nie zaleca się jednak stosowania w praktyce klinicznej wartości progowych zależnych od wieku. Zamiast tego podczas rozpoznawania ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, w tym także MI, klinicyści powinni polegać na zmianach wartości uzyskiwanych podczas seryjnych oznaczeń cTn. U kobiet obserwuje się istotnie mniejsze wartości niż u mężczyzn i dlatego dla testów o dużej czułości wykrywania cTn zaleca się wartości URL na poziomie 99. centyla zróżnicowane w zależności od płci [31, 118–120]. Istnieją doniesienia, że w przypadku niektórych testów o dużej czułości wykrywania cTn wartości progowe swoiste dla płci dostarczają lepszych informacji diagnostycznych i prognostycznych u pacjentów, u których możliwy jest ostry MI [128, 129]. Istnieją jednak kontrowersje, czy takie podejście dostarcza dodatkowych cennych informacji w przypadku wszystkich testów o dużej czułości wykrywania cTn [130].

26. Wykorzystywanie kryteriów uszkodzenia mięśnia sercowego i zawału serca w praktyce klinicznej

Próbki krwi w celu oznaczenia cTn powinny być pobierane podczas pierwszej oceny (określonej jako 0 h), a następnie ponownie po 3–6 godzinach lub wcześniej w przypadku hs-cTn. Odstęp próbkowania wpłynie na kliniczną wartość progową na początku obserwacji, a także na to, co określa się jako patologiczny wzrost i/lub spadek stężenia biomarkera. Pobieranie próbek później niż po 6 godzinach może być wymagane, jeżeli występują kolejne epizody niedokrwienia, a także u pacjentów z grupy dużego ryzyka. W celu rozpoznania ostrego MI jest wymagany wzrost i/lub spadek stężenia cTn z co najmniej jedną wartością powyżej URL na poziomie 99. centyla w połączeniu z dużym prawdopodobieństwem niedokrwienia mięśnia sercowego na podstawie oceny klinicznej i/lub EKG. Metody o dużej czułości wykrywania cTn skracają czas do rozpoznania u wielu chorych do mniej niż 3 godzin od początku wystąpienia objawów, ale wciąż pozostają pewni pacjenci, u których rozpoznanie zostaje potwierdzone późno (po 6 h) [131]. Co więcej, u niektórych osób z ostrym uszkodzeniem mięśnia sercowego, którzy są oceniani po upływie długiego czasu od początku ostrego MI (> 12–18 h), kiedy krzywa zmian stężenia cTn w czasie weszła już w fazę spadkową, wykrycie zmieniającego się stężenia cTn może wymagać dłuższego czasu [131]. Należy również zauważyć, że wraz z wprowadzeniem oznaczeń cTn i hs-cTn częstość występowania niestabilnej dławicy piersiowej zmniejszyła się, a częstość rozpoznania NSTEMI uległa zwiększeniu [132, 133]. Wielkość tych zmian przy zastosowaniu metod o dużej czułości wykrywania cTn oceniono na 18–30% [134]. Zakładając odpowiedni czas od wystąpienia objawów, ostre niedokrwienie powinno spowodować zmianę stężenia hs-cTn, ale u niektórych pacjentów trudno jest ocenić czas od początku wystąpienia objawów. W rezultacie pomimo typowego dyskomfortu w klatce piersiowej stężenie hs-cTn może nie być zwiększone. U innych pacjentów z objawami sugerującymi niestabilną dławicę piersiową stężenie hs-cTn może być zwiększone w wyniku strukturalnej choroby serca, z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego lub bez niego. Ta ostatnia grupa może być szczególnie trudna do odróżnienia od pacjentów z NSTEMI ocenianych późno po wystąpieniu tego incydentu, z powoli zmniejszającym się stężeniem troponiny, które można zaobserwować u takich chorych [131]. Wreszcie u niektórych pacjentów stężenie troponiny może się zmieniać, ale wielkość tej zmiany nie przekracza proponowanego progu dla rozpoznania MI lub też osiągnięte stężenie nie przekracza URL na poziomie 99. centyla. Ta grupa zasługuje na szczególną uwagę, ponieważ ryzyko u tych pacjentów może być duże. Decyzje dotyczące dalszego postępowania u tych chorych mogą być podjęte tylko na podstawie oceny klinicznej.

W celu wykluczenia ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego, a także MI zalecano strategie oparte albo na stwierdzeniu bardzo małego stężenia hs-cTn w momencie początkowej oceny, albo na braku jakichkolwiek zmian i utrzymywaniu się prawidłowego stężenia hs-cTn w ciągu 1–2 godzin od początkowej oceny. Strategia wykluczenia na podstawie bardzo małego stężenia stwierdzonego w pojedynczym oznaczeniu (w wielu przypadkach granica wykrywalności dla danego testu) charakteryzuje się dużą czułością dla uszkodzenia mięśnia sercowego, a więc jej ujemna wartość predykcyjna dla wykluczenia MI jest duża [135]. Ta strategia nie powinna być stosowana u pacjentów ocenianych wcześniej, tj. < 2 godzin od wystąpienia dyskomfortu w klatce piersiowej. Niektóre badania wskazują, że strategia pojedynczego oznaczenia zapewnia optymalną czułość i dużą ujemną wartość predykcyjną u pacjentów z grupy małego ryzyka i osób z prawidłowym EKG [136–138]. Do bardzo krótkich okresów wykluczenia MI istnieją jednak zastrzeżenia, które wynikają z tego, że precyzja testów może nie pozwalać na identyfikację małych różnic stężenia cTn [139–142]. Te kryteria nie były odnoszone — i nie powinny być — do pacjentów ze zwiększonym stężeniem hs-cTn.

Kliniczna swoistość i dodatnia wartość predykcyjna takich strategii ponownych oznaczeń po 1–2 godzinach w celu potwierdzenia MI jest ograniczona ze względu na znaczny odsetek osób, które spełniają proponowane kryteria stężenia biomarkerów w związku z innymi rozpoznaniami niż MI [136, 141]. Zastosowanie protokołu szybkiego potwierdzenia/wykluczenia MI nie zwalnia więc klinicyści z rozważenia innych przyczyn ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego [142]. Ponadto, biorąc pod uwagę szerszą populację pacjentów — w tym osoby z nietypowym obrazem klinicznym, pacjentów ze schyłkową chorobą nerek, a także chorych w krytycznie ciężkim stanie — prawdopodobnie potrzebna będzie zmiana stosowanych wartości progowych [139]. Tacy pacjenci byli wykluczani z większości badań, w których dokonywano oceny w szpitalnej izbie przyjęć/na oddziale ratunkowym [108, 136, 142].

Wykazanie wzrostu i/lub spadku stężenia cTn jest potrzebne w celu odróżnienia ostrego uszkodzenia od przewlekłych stanów związanych ze strukturalną chorobą serca, które mogą być przyczyną długotrwale zwiększonego stężenia cTn. Na przykład, stężenie cTn może być przewlekłe istotnie zwiększone u pacjentów z niewydolnością nerek [99, 143, 144] lub przerostem LV [145]. W takich przypadkach stężenie cTn może być znacznie zwiększone, ale nie ulega zmianom w seryjnych oznaczeniach. Wykrycie spadku stężenia cTn u pacjentów z dużym prawdopodobieństwem MI przed testem, którzy są oceniani po upływie długiego czasu od początku objawów, może jednak wymagać dłuższego okresu obserwacji [146]. U tych osób krzywa zmian stężenia cTn w czasie może znajdować się w fazie spadkowej i stężenie cTn może się zmniejszać powoli (ryc. 7). Z tego powodu

wykrycie zmian stężenia cTn w ciągu krótkiego czasu może być trudne [117]. W zależności od rozległości uszkodzenia mięśnia sercowego, stężenie cTn może się utrzymywać przez dłuższy czas powyżej URL na poziomie 99. centyla [22, 23]. Stężenie cTn powyżej URL na poziomie 99. centyla, zarówno zmieniające się, jak i nieulegające zmianom, lub brak klinicznych dowodów niedokrwienia powinny skłaniać do poszukiwania innych stanów związanych z uszkodzeniem mięśnia sercowego, które wymieniono w tabeli 1.

27. Rozpoznawanie zawału serca na podstawie elektrokardiogramu

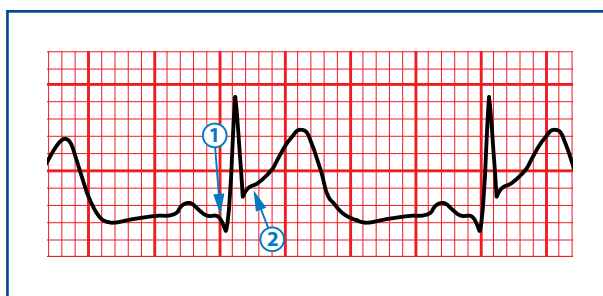
Ocena EKG jest integralną częścią diagnostyki u pacjentów z podejrzeniem MI. EKG powinno zostać zarejestrowane i zinterpretowane niezwłocznie (tj. docelowo w ciągu 10 min) po pierwszym kontakcie pacjenta z personelem medycznym [47, 147]. Rejestracja EKG w okresie przedszpitalnym skraca czas do rozpoznania oraz leczenia i może ułatwiać bezpośrednie kierowanie pacjentów z STEMI do szpitali wykonujących PCI, jeżeli jest to możliwe w zalecanym przedziale czasowym (120 min od rozpoznania STEMI) [46, 148]. Ostre niedokrwienie mięśnia sercowego wiąże się często z dynamicznymi zmianami obrazu EKG i seryjna rejestracja EKG może dostarczyć krytycznie ważnych informacji, zwłaszcza jeżeli początkowy obraz EKG jest niediagnostyczny. U pacjentów z utrzymującymi się lub nawracającymi objawami bądź niediagnostycznym początkowym obrazem EKG, w celu wykrycia dynamicznych zmian EKG rozsądne jest zarejestrowanie kilku standardowych zapisów EKG z elektrod umieszczonych w stałych miejscach, wykonywane co 15–30 minut w ciągu pierwszych 1–2 godzin. Można też posłużyć się ciągłą, wspomaganą komputerowo 12-odprowadzeniową rejestracją EKG (jeżeli ta metoda jest dostępna) [149]. Seryjna lub ciągła rejestracja EKG może ułatwić wykrywanie reperfuzji lub reokluzji. Reperfuzja wiąże się zwykle ze znacznym i szybkim zmniejszeniem uniesienia odcinka ST.

Większe przesunięcia odcinka ST lub odwrócenie załamek T w wielu odprowadzeniach/obszarach zaopatrywanych przez różne tętnice wieńcowe wiąże się z większym nasileniem niedokrwienia mięśnia sercowego i gorszym rokowaniem. Na przykład, obniżenie odcinka ST o ≥ 1 mm (0,1 mV) w sześciu odprowadzeniach, które może być związane z uniesieniem odcinka ST w odprowadzeniu aVR lub V_1 oraz zaburzeniami hemodynamicznymi, wskazuje na chorobę wielonaczyniową lub chorobę pnia lewej tętnicy wieńcowej. Patologiczne załameki Q również wiążą się z gorszym rokowaniem. Do innych elektrokardiograficznych objawów związanych z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego należą zaburzenia rytmu serca, opóźnienia (bloki) przewodzenia wewnątrzkomorowego i przedsionkowo-komorowego oraz zmniejszenie amplitudy załamek R w odprowadzeniach

przedsercowych, które jest mniej swoiste. Samo badanie elektrokardiograficzne często jest niewystarczające do rozpoznania ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego lub MI, ponieważ przesunięcia odcinka ST mogą być obserwowane w innych stanach, takich jak ostre zapalenie osierdzia, przerost LV, blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB), zespół Brugadów, zespół takotsubo i zespół wczesnej repolaryzacji [150]. Używanie wcześniejszego zapisu EKG często ułatwia odróżnienie nowych zmian od tych występujących przewlekłe, ale nie powinno to opóźniać decyzji dotyczących leczenia.

Długotrwałe nowe, wypukłe do góry uniesienie odcinka ST, zwłaszcza jeżeli wiąże się z lustrzanym obniżeniem odcinka ST w przeciwstawnych odprowadzeniach, zwykle odzwierciedla ostre zamknięcie tętnicy wieńcowej, które powoduje uszkodzenie mięśnia sercowego z martwicą. Zmiany lustrzane mogą ułatwiać odróżnienie STEMI od zapalenia mięśnia sercowego i zaburzeń repolaryzacji. Podobnie jak w przypadku kardiomiopatii, załamki Q mogą występować również z powodu włóknienia mięśnia sercowego przy braku CAD. Do najwcześniejszych objawów niedokrwienia mięśnia sercowego należą typowe zmiany załamków T i odcinka ST. Wczesnym objawem, który może poprzedzać uniesienie odcinka ST, jest zwiększenie amplitudy załamka T, z wysokimi, szpiczastymi (*hyperacute*), symetrycznymi załawkami T w co najmniej dwóch sąsiednich odprowadzeniach. Zasadniczo rzecz ujmując, pojawienie się nowych załamków Q wskazuje na martwicę mięśnia sercowego, która rozpoczyna się po upływie minut do godzin od początku uszkodzenia mięśnia sercowego. Przemijające załamki Q mogą być obserwowane podczas epizodu ostrego niedokrwienia lub (rzadko) podczas ostrego MI ze skuteczną reperfuzją. W tabeli 2 wymieniono kryteria zmian odcinka ST i załamka T (ST-T) wskazujących na ostre niedokrwienie mięśnia sercowego, które może, ale nie musi prowadzić do MI. Do określenia wielkości przesunięcia odcinka ST wykorzystuje się punkt J (miejsce, w którym kończy się zespół QRS i rozpoczyna odcinek ST), a jako punkt odniesienia służy początek zespołu QRS. U pacjentów ze stabilną linią izoelektryczną odniesienie do odcinka TP jest dokładniejszą metodą oceny wielkości przesunięcia odcinka ST, a także odróżniania zapalenia osierdzia (w którym występuje obniżenie odcinka PTa) od ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego. W ostrych stanach często występuje jednak tachykardia, a linia izoelektryczna jest zmienna. Jako punkt odniesienia dla oceny punktu J zaleca się więc początek zespołu QRS (ryc. 8).

We wszystkich odprowadzeniach, poza V_2 i V_3 , jako reakcja niedokrwieniana wymagane jest nowe lub przypuszczalnie nowe uniesienie w punkcie J o ≥ 1 mm (0,1 mV). U zdrowych mężczyzn w wieku < 40 lat uniesienie punktu J w odprowadzeniach V_2 lub V_3 może wynosić aż 2,5 mm (0,25 mV), ale zmniejsza się wraz z wiekiem. Ze względu na różnice między płciami wymagane są inne punkty odcięcia dla kobiet, ponieważ uniesienie punktu J u zdrowych kobiet



Rycina 8. Przykład uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie. Początek zespołu QRS zaznaczony strzałką nr 1 służy jako punkt odniesienia, a strzałka nr 2 wskazuje początek odcinka ST, czyli punkt J. Różnica między tymi dwoma punktami wskazuje wielkość przesunięcia odcinka ST. Pomiarów wysokości obu punktów należy dokonywać od górnego brzegu krzywej elektrokardiograficznej

Tabela 2. Obraz elektrokardiograficzny sugerujący ostre niedokrwienie mięśnia sercowego (jeżeli nie ma przerostu lewej komory ani bloku odnogi pęczka Hisa)

Uniesienie odcinka ST
Nowe uniesienie ST w punkcie J w dwóch sąsiednich odprowadzeniach z punktem odcięcia ≥ 1 mm (0,1 mV) we wszystkich odprowadzeniach poza V_2 - V_3 , dla których stosuje się następujące punkty odcięcia: ≥ 2 mm (0,2 mV) u mężczyzn w wieku ≥ 40 lat; $\geq 2,5$ mm (0,25 mV) u mężczyzn w wieku < 40 lat oraz $\geq 1,5$ mm (0,15 mV) u kobiet niezależnie od wieku ^a
Obniżenie odcinka ST i zmiany załamka T
Nowe poziome lub skośne w dół obniżenie odcinka ST o $\geq 0,5$ mm (0,05 mV) w dwóch sąsiednich odprowadzeniach i/lub ujemne załamki T > 1 mm (0,1 mV) w dwóch sąsiednich odprowadzeniach z dominującym załawkami R lub stosunkiem R/S > 1

^aJeżeli na podstawie wcześniejszego zapisu elektrokardiograficznego uzyskano informację o wielkości uniesienia punktu J w odprowadzeniach V_2 i V_3 , nowe uniesienie punktu J o ≥ 1 mm (0,1 mV) (w porównaniu z wcześniejszym elektrokardiogramem) powinno być traktowane jako odpowiedź niedokrwieniana. Blok odnogi pęczka Hisa — patrz rozdział 32

w odprowadzeniach V_2 i V_3 jest mniejsze niż u mężczyzn [5]. Kryteria przesunięcia odcinka ST przedstawione w tabeli 2 muszą być spełnione co najmniej w dwóch sąsiednich odprowadzeniach. Na przykład, uniesienie odcinka ST o ≥ 2 mm (0,2 mV) w odprowadzeniu V_2 oraz o ≥ 1 mm (0,1 mV) w odprowadzeniu V_1 spełnia kryteria nieprawidłowego zapisu w dwóch sąsiednich odprowadzeniach u mężczyzny w wieku ≥ 40 lat. Natomiast uniesienie odcinka ST o ≥ 1 mm (0,1 mV), ale < 2 mm (0,2 mV) obecne tylko w odprowadzeniach V_2 i V_3 u mężczyzn (lub $< 1,5$ mm u kobiet) może być obrazem prawidłowym.

Należy zauważyć, że w odpowiedzi na ostre niedokrwienie mięśnia sercowego mogą występować również mniejsze przesunięcia odcinka ST lub zmiany załamków T niż te, które opisano w tabeli 2. U pacjentów z rozpoznaną CAD lub dużym prawdopodobieństwem CAD zasadnicze

znaczenie dla zwiększenia swoistości takich zmian w EKG ma obraz kliniczny.

Brak uniesienia odcinka ST w odprowadzeniach przedsercowych, wysokie, symetryczne załamki T w odprowadzeniach przedsercowych, skośne w górę obniżenie odcinka ST o > 1 mm (0,1 mV) w punkcie J oraz w większości przypadków obniżenie odcinka ST (> 1 mm) w odprowadzeniu aVR lub symetryczne, często głębokie (> 2 mm) ujemne załamki T w odprowadzeniach przedsercowych znad ściany przedniej wiążą się z istotnym zwężeniem gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej [151–153]. Uniesienie odcinka ST w odprowadzeniu aVR o > 1 mm (0,1 mV) może towarzyszyć STEMI ściany przedniej lub dolnej i wiąże się ze zwiększoną umieralnością w 30-dniowej obserwacji u pacjentów z ostrym MI [154]. Zatorowość płucna, procesy wewnątrzczaszkowe, zaburzenia elektrolitowe, hipotermia oraz zapalenie osierdzia i mięśnia sercowego również mogą wywoływać nieprawidłowości ST-T i powinny być brane pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym.

Elektrokardiograficzne rozpoznanie zawału przedsionka należy podejrzewać w sytuacji zawału komory (zwłaszcza jeśli zajęta jest prawa komora), jeżeli obserwuje się małe, przemijające uniesienie i lustrzane obniżenie odcinka PQ (PTa) w połączeniu ze zmianami kształtu załamka P.

28. Wykorzystywanie dodatkowych odprowadzeń elektrokardiograficznych

U pacjentów z bólem w klatce piersiowej wskazującym na niedokrwienie i niediagnostycznym początkowym obrazem EKG należy zawsze rozważyć rejestrację zapisu z dodatkowych odprowadzeń, a także seryjną rejestrację EKG [155, 156]. Elektrokardiograficzne cechy niedokrwienia mięśnia sercowego w obszarze zaopatrywanym przez gałąź okalającą lewej tętnicy wieńcowej można łatwo przeoczyć. Izolowane obniżenie odcinka ST o $\geq 0,5$ mm (0,05 mV) w odprowadzeniach V_1 – V_3 może wskazywać na zamknięcie gałęzi okalającej, które najłatwiej wykrywa się na podstawie zapisu z odprowadzeń znad ściany tylnej w piątej przestrzeni międzyżebrowej (V_7 w lewej linii pachowej tylnej, V_8 w lewej linii łopatkowej i V_9 w lewej linii przykręgosłupowej). Rejestrację zapisu z tych odprowadzeń zaleca się zdecydowanie u pacjentów z dużym klinicznym podejrzeniem ostrego zamknięcia gałęzi okalającej (np. początkowy zapis EKG niediagnostyczny lub obniżenie odcinka ST w odprowadzeniach V_1 – V_3) [156]. W odprowadzeniach V_7 – V_9 zaleca się stosowanie jako punktu odcięcia dla uniesienia odcinka ST wartości 0,5 mm (0,05 mV), natomiast swoistość jest większa w przypadku punktu odcięcia dla uniesienia ST na poziomie $\geq 0,1$ mm (0,01 mV) i ten punkt odcięcia powinien być stosowany u mężczyzn w wieku < 40 lat. Obniżenie ST w odprowadzeniach V_1 – V_3 może wskazywać na niedokrwienie mięśnia sercowego w obszarze dolno-pod-

stawnym (uprzednio określane mianem zawału ściany tylnej), zwłaszcza gdy załamki T są dodatnie w końcowej fazie (ekwiwalent uniesienia odcinka ST), ale te zmiany nie są swoiste.

U pacjentów z zawałem ściany dolnej i podejrzeniem zawału prawej komory w odprowadzeniach aVR lub V_1 może występować uniesienie odcinka ST o ≥ 1 mm (0,1 mV). Należy dokonać wczesnej rejestracji zapisu z odprowadzeń prawokomorowych V_3R i V_4R , ponieważ uniesienie odcinka ST o $\geq 0,5$ mm (0,05 mV) ≥ 1 mm (0,1 mV) u mężczyzn w wieku < 30 lat] przemawia za tym rozpoznaniem [157]. Zmiany w odprowadzeniach prawokomorowych mogą być przemijające, a brak zmian EKG w odprowadzeniach V_3R i V_4R nie wyklucza zawału prawej komory. W tej sytuacji klinicznej pomocne może być obrazowanie mięśnia sercowego.

29. Rozpoznawanie uszkodzenia mięśnia sercowego na podstawie elektrokardiogramu

Początkowo nie można rozróżnić elektrokardiograficznych objawów ostrego lub przewlekłego uszkodzenia mięśnia sercowego od objawów ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego. Szybko rozwijające się, dynamiczne zmiany w EKG, które odpowiadają czasowo obrazowi klinicznemu, mogą ułatwić rozpoznanie ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego prowadzącego do MI u pacjenta z objawami klinicznymi i zwiększonym stężeniem cTn. Zmiany w EKG są jednak częste również u chorych z uszkodzeniem mięśnia sercowego, np. w przypadku zapalenia mięśnia sercowego lub TTS [158–160].

30. Przebyty lub niemy klinicznie/ /nierozpoznany zawał serca

Kryteria załamek Q związanych z MI i zwiększonym względny ryzykiem zgonu przedstawiono w tabeli 3 i uwzględniono w algorytmach kodowania załamek Q, takich jak kod Minnesota (*Minnesota Code*) i algorytm z badania

Tabela 3. Zmiany w elektrokardiogramie związane z przebyłym zawałem serca (jeżeli nie ma przerostu lewej komory ani bloku odnogi pęczka Hisa)

Dowolny załamek Q w odprowadzeniach V_2 – V_3 o czasie trwania $> 0,02$ s lub zespół QS w odprowadzeniach V_2 – V_3
Załamek Q o czasie trwania $\geq 0,03$ s i głębokości ≥ 1 mm (0,1 mV) lub zespół QS w odprowadzeniach I, II, aVL, aVF lub V_4 – V_6 w dowolnych dwóch odprowadzeniach w grupach sąsiednich odprowadzeń (I, aVL; V_1 – V_6 ; II, III, aVF) ^a
Załamek R o czasie trwania $> 0,04$ s w odprowadzeniach V_1 – V_2 i R/S > 1 z dodatnimi załawkami T (tj. o kierunku zgodnym z kierunkiem zespołu QRS) przy braku zaburzeń przewodzenia

^aTe same kryteria stosuje się w przypadku dodatkowych odprowadzeń V_7 – V_9

MONitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA) [11, 161, 162].

Swoistość rozpoznania MI na podstawie EKG jest największa, jeżeli załamki Q występują w kilku odprowadzeniach bądź grupach odprowadzeń lub ich czas trwania wynosi $> 0,04$ s. Jeśli załamkom Q towarzyszą zmiany odcięcia ST lub załamków T w tych samych odprowadzeniach, prawdopodobieństwo MI jest zwiększone, np. małe załamki Q o czasie trwania $\geq 0,02$ s i $< 0,03$ s oraz głębokości ≥ 1 mm (0,1 mV) wskazują na przebyte MI, jeśli towarzyszy im odwrócenie załamków T w tej samej grupie odprowadzeń. Ważnych informacji wskazujących na przebyte MI dostarczają również nieinwazyjne badania obrazowe. Jeżeli nie ma przyczyn innych niż niedokrwienne, to regionalne zmniejszenie grubości mięśnia sercowego, obecność blizny lub upośledzenie czynności skurczowej wykazane w echokardiografii, scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego metodą tomografii komputerowej emisji pojedynczych fotonów (SPECT), pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) czy CMR dostarcza silnych danych przemawiających za przebyłym MI, zwłaszcza jeżeli obraz EKG jest niejednoznaczny.

Termin „niemy klinicznie lub nierozpoznany zawał serca” należy stosować w odniesieniu do bezobjawowych pacjentów, u których pojawiły się nowe załamki Q spełniające kryteria przebytego MI, wykryte podczas rutynowych kontrolnych badań elektrokardiograficznych, lub u których stwierdzono cechy MI w badaniach obrazowych serca i nie można tego bezpośrednio powiązać z przebyłym zabiegiem rewaskularyzacji wieńcowej lub hospitalizacją z powodu ACS. W badaniach, w których dokonywano seryjnej oceny EKG, niemy klinicznie lub nierozpoznany MI z załamkiem Q stanowił 9–37% wszystkich incydentów MI niezakończonych zgonem i wiązał się z istotnym wzrostem umieralności [163, 164]. Nieprawidłowe umieszczenie elektrod, nieprawidłowości zespołu QRS lub błędy techniczne (np. zamiana odprowadzeń) mogą doprowadzić do pojawienia się nowych załamków Q lub zespołów QS w porównaniu z wcześniejszymi zapisami. Rozpoznanie nowego niemego klinicznie MI z załamkiem Q należy więc potwierdzić za pomocą ponownej rejestracji EKG z prawidłowym umieszczeniem elektrod, badania podmiotowego ukierunkowanego na potencjalne przemijające objawy niedokrwienia lub badania obrazowego. Metody obrazowania są przydatne, jeżeli w danym obszarze stwierdza się nieprawidłową czynność skurczową, pogrubienie lub ścieńczenie mięśnia sercowego, ale brak tych nieprawidłowości nie wyklucza MI [165].

KRYTERIA PRZEBYTEGO LUB NIEMEGO KLINICZNIE/NIERÓZPOZNANEGO ZAWAŁU SERCA

Spełnienie dowolnego z następujących kryteriów pozwala na rozpoznanie przebytego lub niemego klinicznie/nierozpoznanego zawału serca:

- patologiczne załamki Q spełniające kryteria przedstawione w tabeli 3, z objawami lub bez objawów, przy braku przyczyn innych niż niedokrwienne;
- uwidocznienie w badaniach obrazowych ubytku żywotnego mięśnia sercowego, którego umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej;
- anatomopatologiczny obraz przebytego zawału serca.

31. Stany utrudniające rozpoznanie zawału serca na podstawie elektrokardiogramu

Zespół QS w odprowadzeniu V_1 jest prawidłowy. Załamek Q o czasie trwania $< 0,03$ s i głębokości $< 0,25$ amplitudy załamka R w odprowadzeniu III jest prawidłowy, jeżeli oś zespołów QRS w płaszczyźnie czołowej znajduje się między -30° a 0° . Załamek Q może być także prawidłowy w odprowadzeniu w aVL , jeżeli oś zespołów QRS w płaszczyźnie czołowej mieści się w przedziale $60-90^\circ$. Przegrodowe załamki Q to małe, niepatologiczne załamki Q o czasie trwania $< 0,03$ s i głębokości $< 0,25$ amplitudy załamka R w odprowadzeniach I, aVL , aVF i V_4-V_6 . Preakscytacja, kardiomiopatie, TTS, amyloidozą serca, LBBB, blok przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa, przerost LV, przerost prawej komory, zapalenie mięśnia sercowego, ostre serce płucne lub hiperkaliemia mogą się wiązać z obecnością załamków Q lub zespołów QS przy braku MI. Klinicyści powinni zdawać sobie sprawę z czynników utrudniających rozpoznawanie niedokrwienia mięśnia sercowego na podstawie EKG, ponieważ nieprawidłowości ST-T obserwuje się często w różnych nieprawidłowych stanach dotyczących serca, takich jak preekscytacja, zapalenie osierdzia i kardiomiopatie.

32. Zaburzenia przewodzenia i kardiostymulatory

Rozpoznanie MI jest trudniejsze w przypadku występowania zaburzeń przewodzenia, co wynika częściowo ze zmian ST-T spowodowanych przez zaburzenia przewodzenia, a także z tego, że same zaburzenia przewodzenia mogą być zależne od częstości rytmu serca [166, 167]. Porównanie z wcześniejszym EKG może być pomocne w ustaleniu, czy zaburzenia przewodzenia lub zmiany ST-T są nowe, o ile nie wydłuża to czasu do leczenia. Objawy spowodowane niedokrwieniem w połączeniu z domniemanym nowym LBBB lub blokiem prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB), który nie

zależy od częstości rytmu serca, wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. U pacjentów z LBBB uniesienie odcinka ST o ≥ 1 mm (0,1 mV) w dowolnym odprowadzeniu, które jest zgodne z kierunkiem zespołu QRS, może wskazywać na ostre niedokrwienie mięśnia sercowego. Podobny obraz może być przydatny w wykrywaniu elektrokardiograficznych cech ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych ze stymulacją prawokomorową [167]. U pacjentów, którzy nie są zależni od kardiostymulatora, użyteczna może być również rejestracja EKG po czasowym wyłączeniu kardiostymulatora, ale konieczna jest uważna interpretacja zapisu w fazie repolaryzacji ze względu na możliwe występowanie zmian wywołanych przez stymulację (pamięć elektryczna). Elektrokardiograficzne rozpoznanie ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych ze stymulacją dwukomorową jest trudniejsze. U pacjentów z RBBB na ostre niedokrwienie mięśnia sercowego może wskazywać nowe lub przypuszczalnie nowe uniesienie odcinka ST o ≥ 1 mm (0,1 mV) lub inne nieprawidłowości odcinka ST albo załamek T (z wyłączeniem odprowadzeń V_1-V_4) (tab. 2). Nowy lub przypuszczalnie nowy RBBB bez towarzyszących zmian odcinka ST lub załamek T wiąże się z przepływem stopnia 0–2 w skali z badania *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) nawet u 66% pacjentów (w porównaniu z $> 90\%$ osób ze zmianami odcinka ST lub załamek T) [168].

33. Migotanie przedsionków

U pacjentów z migotaniem przedsionków z szybką czynnością komór lub napadowym częstoskurczem nadkomorowym może występować obniżenie odcinka ST lub odwrócenie załamek T pomimo braku CAD [169, 170]. Przyczyny tych zmian nie są całkowicie jasne. Taki obraz można tłumaczyć pamięcią elektryczną serca, czyli zjawiskiem przebudowy elektrycznej charakteryzującym się wyraźnym odwróceniem załamek T w wielu odprowadzeniach po okresie nieprawidłowej aktywacji komór, które może być również wywołane przez przemijające zaburzenia przewodzenia zależne od częstości rytmu serca lub stymulację. U niektórych pacjentów tachykardia może powodować, że wzrost przepływu wieńcowego jest niewystarczający w stosunku do zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, co prowadzi do hipoksji komórek i nieprawidłowej repolaryzacji [171, 172]. Z tego powodu u chorych z nowym migotaniem przedsionków, zwiększonym stężeniem cTn i nowym obniżeniem odcinka ST nie należy automatycznie rozpoznawać MI typu 2 bez uzyskania dodatkowych informacji. W tej sytuacji klinicznej pomocne w ustaleniu rozpoznania mogą być objawy kliniczne niedokrwienia, charakterystyka czasowa tych objawów w stosunku do początku migotania przedsionków, zmiany stężenia cTn, a także wyniki badań obrazowych i/lub koronarografii. Jeżeli natomiast nie ma cech niedokrwienia mięśnia sercowego, etiologię wzrostu stężenia cTn należy przypisywać uszkodzeniu mięśnia sercowego.

34. Badania obrazowe

Nieinwazyjne badania obrazowe mają wiele zastosowań u pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem MI, ale niniejszy rozdział dotyczy tylko ich roli w rozpoznawaniu i charakteryzowaniu uszkodzenia mięśnia sercowego oraz MI. Uzasadnieniem wykonywania tych badań jest to, że regionalna hipoperfuzja i niedokrwienie mięśnia sercowego prowadzą do kaskady zdarzeń, która obejmuje dysfunkcję mięśnia sercowego, śmierć komórek oraz gojenie poprzez włóknienie. Ważnymi parametrami w badaniach obrazowych są więc: perfuzja mięśnia sercowego, żywotność miocytów, grubość, grubienie i ruch mięśnia sercowego, a także wpływ ubytku miocytów na kinetykę paramagnetycznych lub radiologicznych środków kontrastowych, wskazujący na włóknienie mięśnia sercowego lub bliznę.

Metodami obrazowania stosowanymi często w ostrej fazie MI lub po przebytych MI są: echokardiografia, scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego za pomocą SPECT lub PET, CMR oraz być może tomografia komputerowa (CT) [173]. Możliwości tych metod w znacznym stopniu się pokrywają i za pomocą każdej z nich można w większym lub mniejszym zakresie oceniać żywotność, perfuzję oraz czynność mięśnia sercowego. Tylko metody radioizotopowe pozwalają na bezpośrednią ocenę żywotności miocytów ze względu na właściwości stosowanych znaczników. Inne metody umożliwiają pośrednią ocenę żywotności mięśnia sercowego, np. na podstawie odpowiedzi skurczowej na dobutaminę w echokardiografii lub zwiększenia przestrzeni zewnątrzkomórkowej wtórnie do ubytku miocytów stwierdzonego w CMR lub CT.

34.1. ECHOKARDIOGRAFIA

Mocną stroną echokardiografii jest możliwość łącznej oceny budowy i czynności serca, w szczególności grubości mięśnia sercowego, jego grubienia/ścięńczenia oraz ruchu ścian serca. Regionalne zaburzenia czynności skurczowej wywołane przez niedokrwienie można wykryć w badaniu echokardiograficznym niemal natychmiast po jego wystąpieniu, jeżeli zajęte jest $> 20\%$ grubości mięśnia sercowego [174–176]. Te nieprawidłowości, jeżeli są nowe i nie ma ich alternatywnej przyczyny, przemawiają za rozpoznaniem MI, jeżeli obserwuje się wzrost i/lub spadek stężenia cTn. Echokardiografia umożliwia również wykrycie innych chorób serca poza CAD, które mogą wywołać ból w klatce piersiowej, takich jak ostre zapalenie osierdzia, ciężka stenoza aortalna, kardiomiopatia przerostowa i inne. Metoda ta jest przydatna w rozpoznawaniu powikłań mechanicznych u pacjentów z MI i zaburzeniami hemodynamicznymi (wstrząs), a także innych potencjalnie śmiertelnych stanów, takich jak ostre rozwarstwienie aorty lub masywna zatorowość płucna, których obraz kliniczny może być podobny do obrazu klinicznego ostrego zawału serca.

Dożylne echokardiograficzne środki kontrastowe mogą poprawiać uwidocznienie granicy wsierdza i można je stosować w ocenie perfuzji mięśnia sercowego oraz upośledzenia drożności naczyń mikrokrążenia. Obrazowanie metodą doplera tkankowego, a także ocena odkształcenia mięśnia sercowego umożliwiają ilościową ocenę czynności globalnej i regionalnej [177, 178]. Opracowano wewnątrznaczyniowe echokardiograficzne środki kontrastowe, które są ukierunkowane na określone procesy molekularne, ale tych metod nie zastosowano jeszcze w diagnozowaniu MI [179].

34.2. BADANIA RADIOIZOTOPOWE

Kilka znaczników radioizotopowych, w tym znaczniki stosowane w SPECT (tal-201 w postaci chlorku oraz sestamibi i tetrofosmina znakowane technetem-99m) oraz znaczniki stosowane w PET (2-fluorodeksyglukoza znakowana fluorem-18 i rubid-82), pozwala na bezpośrednie obrazowanie żywych miocytów [173]. Zaletą technik radioizotopowych jest to, że są to jedyne powszechnie dostępne metody umożliwiające bezpośrednią ocenę żywotności, chociaż względnie mała rozdzielczość obrazów ogranicza możliwości wykrywania najmniejszych obszarów MI. Badania na fantomach wskazują, że można w ten sposób wykryć już 4-procentowy ubytek mięśnia sercowego, co odpowiada 5–10 g tkanki [180]. Obrazowanie bramkowane EKG umożliwia wiarygodną ocenę ruchu ścian serca, grubienia mięśnia sercowego oraz jego globalnej czynności. Rozwijane techniki radioizotopowe, które mogą mieć znaczenie w ocenie MI, obejmują obrazowanie unerwienia współczulnego za pomocą metajodobenzyloguanidyny znakowanej jodem-123 [181], obrazowanie aktywacji metaloproteinaz macierzy w przebiegu przebudowy komór [182, 183] oraz ocenę metabolizmu mięśnia sercowego [184].

34.3. REZONANS MAGNETYCZNY SERCA

Duży kontrast tkankowy i rozdzielczość CMR umożliwiają dokładną ocenę budowy i czynności mięśnia sercowego. Mimo że CMR jest rzadziej wykorzystywany w stanach nagłych, w przypadku podejrzenia ostrego MI jego możliwości są podobne do echokardiografii. Paramagnetyczne środki kontrastowe mogą być wykorzystywane do oceny perfuzji mięśnia sercowego oraz zwiększenia przestrzeni zewnątrzkomórkowej, z którym wiąże się włóknienie po przebytych MI (wykrywanego za pomocą LGE-CMR). Te metody były stosowane w przypadku ostrego MI [185, 186], a poprzez wizualizację obszarów opóźnionego wzmocnienia kontrastowego można wykrywać nawet małe obszary podwsierdziowego MI, zajmujące zaledwie 1 g tkanki [187]. CMR umożliwia również wykrywanie obecności i rozległości obrzęku/zapalenia w mięśniu sercowym, co pozwala na odróżnianie ostrego i przewlekłego uszkodzenia mięśnia sercowego. Charakterystykę obrazów uzyskiwanych metodą LGE-CMR w przypadku uszkodzenia mięśnia sercowego o etiologii niedokrwiennej lub innej niż niedokrwienna przedstawiono na rycinie 9.

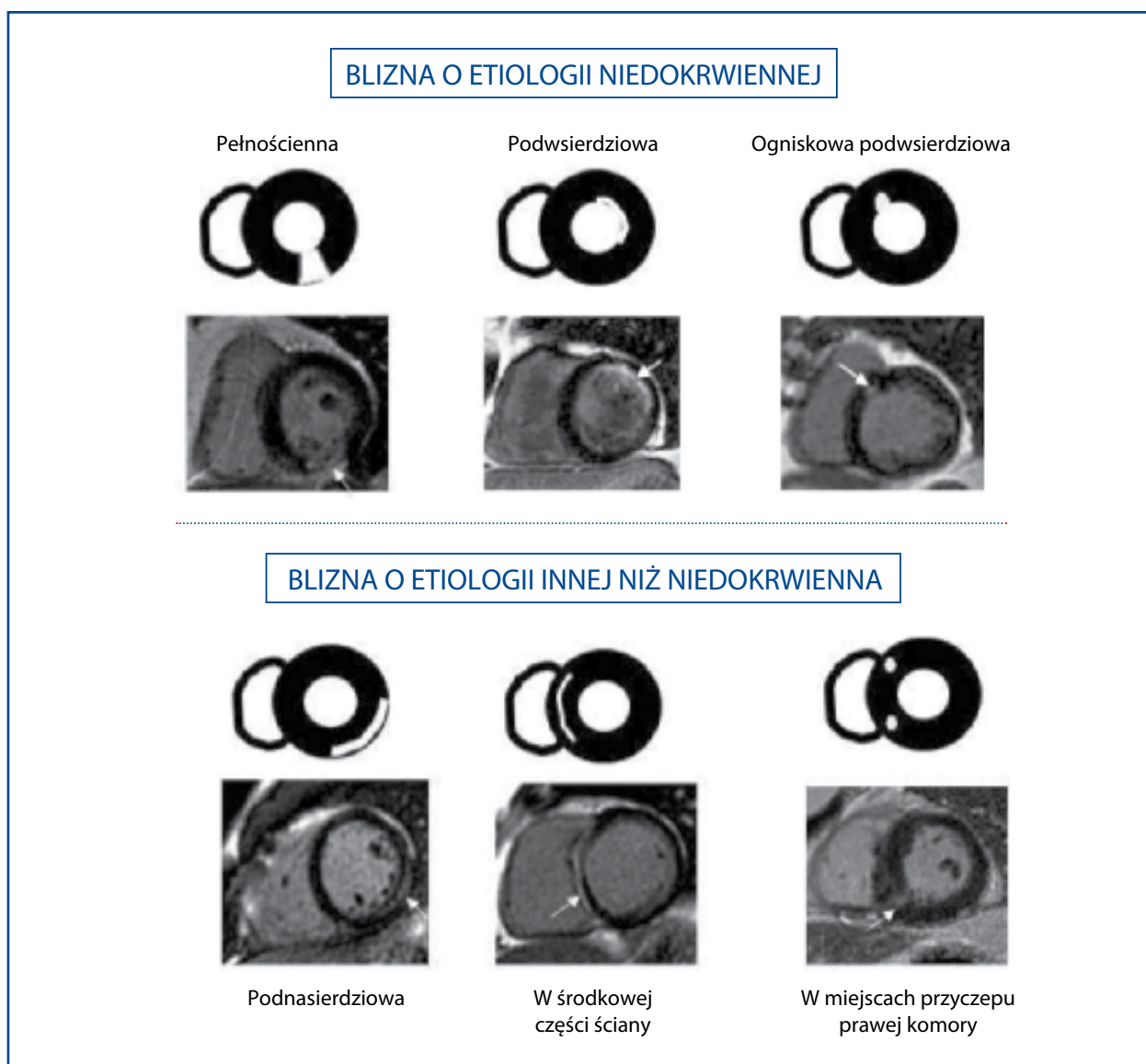
34.4. ANGIOTOMOGRAFIA KOMPUTEROWA TĘTNIC WIEŃCOWYCH

Obszar zawału jest początkowo widoczny jako ognisko zmniejszonego wzmocnienia mięśnia LV, ale na późniejszych obrazach widać zwiększone wzmocnienie, jak w przypadku LGE-CMR [188]. Ta obserwacja ma znaczenie kliniczne, ponieważ CT z podaniem środka kontrastowego można wykonać w przypadku podejrzenia zatorowości płucnej i rozwarstwienia aorty, stanów, których obraz kliniczny może być podobny do obrazu ostrego MI, ale ta metoda nie jest rutynowo stosowana w przypadku podejrzenia MI. Podobnie, ocena perfuzji mięśnia sercowego za pomocą CT jest technicznie możliwa, ale nie jest powszechnie stosowana [189]. Angiotomografię komputerową tętnic wieńcowych można wykorzystać do rozpoznawania CAD u pacjentów z ACS ocenianych w szpitalnej izbie przyjęć/na oddziale ratunkowym lub na oddziale dla pacjentów z bólem w klatce piersiowej (*chest pain unit*), zwłaszcza u osób z grupy małego do umiarkowanego prawdopodobieństwa CAD z prawidłowym stężeniem cTn w momencie początkowej oceny [189–193]. W jedynej randomizowanej próbie klinicznej przeprowadzonej u takich pacjentów, u których zarówno oznaczano stężenie hs-cTn, jak i wykonywano angiotomografię komputerową tętnic wieńcowych, stwierdzono, że obrazowanie nie powodowało skrócenia pobytu w szpitalu, ale wiązało się z rzadszym wykonywaniem późniejszych badań w trybie ambulatoryjnym oraz zmniejszeniem kosztów [189]. Nie można rozpoznać MI tylko na podstawie angiotomografii komputerowej tętnic wieńcowych.

35. Zastosowanie badań obrazowych w ostrej fazie zawału serca

Metody obrazowania mogą być przydatne w rozpoznawaniu ostrego MI ze względu na możliwość wykrywania zaburzeń czynności skurczowej lub ubytku żywotnego mięśnia sercowego w sytuacji zwiększonego stężenia biomarkerów sercowych. Wykazanie nowego ubytku żywotnego mięśnia sercowego przy braku przyczyn innych niż niedokrwienna przemawia za rozpoznaniem MI. Prawidłowa czynność skurczowa praktycznie wyklucza istotny MI, ale nie można wykluczyć małego MI [194]. Metody obrazowania są więc przydatne na wczesnym etapie identyfikacji chorych i pozwalają na wypisanie do domu pacjentów z uprzednim podejrzeniem MI. Jeżeli jednak w odpowiednich punktach czasowych oznaczono stężenie biomarkerów i uzyskane wartości są prawidłowe, wyklucza to ostry MI i jest ważniejsze od kryteriów obrazowych.

Zaburzenia regionalnej czynności skurczowej i grubienia mięśnia sercowego mogą być spowodowane przez ostry MI albo przez jeden lub więcej innych stanów, w tym przebyty MI, ostre niedokrwienie, ogłuszenie lub hibernację. Choroby



Rycina 9. Obrazy w rezonansie magnetycznym serca po podaniu środka kontrastowego. Środki kontrastowe zawierające gadolin ulegają powolnemu wypłukiwaniu z mięśnia sercowego ze zwiększoną przestrzenią zewnątrzkomórkową, jak w obszarach włóknienia, co powoduje zwiększenie zakontrastowania obszarów blizny (białe strzałki). Różne rozkłady bliznowacenia można podzielić na mające etiologię niedokrwiczną lub inną niż niedokrwiczną. Blizna/włóknienie o etiologii niedokrwicznej (górne obrazy) rozciąga się typowo od warstwy podwsierdziowej do nasierdza (niepełnościenna blizna podwsierdziowa lub blizna pełnościenna). Natomiast bliznę/włóknienie o etiologii innej niż niedokrwiczna można zaobserwować przy nasierdziu, w środkowej części ściany lub w miejscach przyczepu prawej komory (dolne obrazy)

o etiologii innej niż niedokrwiczna, takie jak kardiomiopatie oraz choroby zapalne lub naciekowe, także mogą prowadzić do regionalnych ubytków żywotnego mięśnia sercowego lub zaburzeń jego czynności. Dlatego też dodatnia wartość predykcyjna badań obrazowych w przypadku rozpoznania ostrego MI nie jest duża, dopóki nie wykluczono tych stanów, chyba że wykryto nowe nieprawidłowości lub można zakładać, że powstały one w sytuacji występowania innych cech ostrego MI.

W przypadku ostrego MI można również wykorzystywać CMR do oceny obecności i rozległości zagrożonego mięśnia

sercowego (obrząk mięśnia sercowego), ilości uratowanego mięśnia sercowego, upośledzenia drożności naczyń mikrokrążenia, krwawień w obrębie mięśnia sercowego oraz rozległości zawału, a wszystkie te wskaźniki uszkodzenia mięśnia sercowego mają wartość prognostyczną [190]. U pacjentów z możliwym ostrym MI, ale bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych CMR może ułatwić rozpoznawanie alternatywnych stanów, takich jak zapalenie mięśnia sercowego, TTS, zawał w mechanizmie zatorowym lub MI z samoistną rekanalizacją [189].

36. Zastosowanie badań obrazowych w późnym okresie zawału serca

W przypadku późnej oceny pacjenta z podejrzeniem MI obecność odcinkowych zaburzeń czynności skurczowej, nieprawidłowego grubienia mięśnia sercowego, jego ścięczenia lub blizny przy braku przyczyn nie-niedokrwiennej przemawia za przebyciem MI. Duża rozdzielczość i swoistość CMR pod względem wykrywania blizny w mięśniu sercowym spowodowały, że jest to bardzo wartościowa metoda. W szczególności zdolność rozróżniania między podwierszdiowym a innym umiejscowieniem blizny ułatwia różnicowanie między chorobą niedokrwinną serca a innymi chorobami mięśnia sercowego. Badania obrazowe są również użyteczne w stratyfikacji ryzyka po ostatecznym rozpoznaniu zawału serca.

37. Wykorzystanie definicji i kryteriów rozpoznania zawału serca w badaniach klinicznych

W programach rozwoju leków i urządzeń MI może być kryterium włączenia lub punktem końcowym w ocenie skuteczności leczenia, często jako element składowy głównego punktu końcowego, a także ważnym punktem końcowym w ocenie bezpieczeństwa terapii w programach rozwoju leków [195, 196]. Uniwersalna definicja MI przynosi duże korzyści w badaniach klinicznych, ponieważ umożliwia wystandardyzowane podejście do interpretacji i porównywania różnych badań, a także łączenia ich wyników w celu oceny wskaźników bezpieczeństwa. W celu harmonizacji definicji MI ważne jest, aby wystandardyzować zgłaszanie incydentów MI przez komitety ds. incydentów klinicznych. Umożliwi to bardziej optymalne porównywanie częstości występowania MI między próbami klinicznymi, w których ocenia się leki i urządzenia.

Nie można zakładać, że wartości uzyskiwane za pomocą danego testu do oznaczania cTn są równoważne wartościom uzyskiwanym za pomocą innego testu. Te różnice zwiększają się, kiedy posługuje się wielokrotnościami uzyskiwanych wartości. Może to wpływać na uzyskiwane wyniki, zwłaszcza w próbach klinicznych, w których porównuje się strategie leczenia, takie jak PCI i CABG. Wykorzystanie tylko jednego rodzaju testu i/lub centralnego laboratorium w danej próbie klinicznej mogłoby ułatwić zmniejszenie tej zmienności i mogłoby mieć szczególne znaczenie dla zmniejszenia zmienności w próbach klinicznych oceniających lek lub interwencję, w których stężenie cTn jest jednym z głównych punktów końcowych w ocenie bezpieczeństwa leczenia. Powszechne posługiwanie się tylko jednym rodzajem testu jest jednak na ogół niemożliwe w próbach klinicznych, w których uzyskuje

się dane z obserwacji po wypisaniu ze szpitala, ponieważ późniejsze incydenty niedokrwienne mogą występować u pacjentów leczonych w różnych szpitalach, w których stosuje się różne testy do oznaczania cTn. W próbach klinicznych należy ustalić wystandardyzowane podejście do określania URL na poziomie 99. centyla dla danego testu. Jedną z możliwych strategii w dużych wieloośrodkowych próbach klinicznych jest wykorzystywanie wartości URL na poziomie 99. centyla zalecanej przez producenta danego testu w celu zmniejszenia zmienności między ośrodkami pod względem wyboru prognozy decyzyjnego dla rozpoznania MI.

Wielokrotności URL dla metod o dużej czułości wykrywania cTn mogą mieć zupełnie inne implikacje prognostyczne niż w przypadku konwencjonalnych testów do oznaczania cTn. Jeżeli tylko jest to możliwe, należy podawać rodzaj testu. Wielokrotności URL na poziomie 99. centyla powinny być oznaczone i podawane, zarówno u pacjentów z uszkodzeniem mięśnia sercowego związanym z zabiegiem na sercu, jak i u osób z rozpoznaniem MI typu 4a i 5. Należy również podawać rozkład częstości skumulowanej występowania maksymalnych wartości cTn w ocenie MI jako punktu końcowego w poszczególnych grupach terapeutycznych. Ułatwi to porównywanie prób klinicznych i metaanaliz.

38. Niemy klinicznie/ nierozpoznany zawał serca w badaniach epidemiologicznych i programach kontroli jakości

W badaniach epidemiologicznych i próbach klinicznych, w których ocenia się sercowo-naczyniowe punkty końcowe, prowadzi się zwykle coroczne monitorowanie EKG w celu wykrycia nierozpoznanego lub niemego klinicznie MI z załamkiem Q. Te incydenty wiążą się z niepomyślnym rokowaniem [197]. Nie ma jednolitych poglądów na temat tego, jak często monitorować EKG w poszukiwaniu niemego klinicznie MI z załamkiem Q, a także czy należy rutynowo prowadzić nadzór w celu wykrywania niemych klinicznie incydentów MI. Seryjne monitorowanie pacjentów, u których wystąpił jawny klinicznie incydent MI z załamkiem Q, ujawniło regresję załamek Q u znacznej liczby chorych [198]. Coroczne wykonywanie EKG jest rozsądne w próbach klinicznych w celu monitorowania występowania niemych klinicznie incydentów MI z załamkiem Q, jeżeli w badanej populacji można się spodziewać zwiększonej częstości występowania incydentów na podłożu miażdżycy. Analiza powinna obejmować początkowy obraz EKG, zapisy rejestrowane w związku z incydentami w trakcie obserwacji oraz coroczne zapisy wymagane w protokole badania, a także dane z badań obrazowych, jeżeli są dostępne.

39. Indywidualne i społeczne implikacje definicji zawału serca

Rewizja definicji MI ma wiele implikacji dla poszczególnych osób, personelu medycznego i całego społeczeństwa. Wstępne lub ostateczne rozpoznanie jest podstawą dla poradnictwa dotyczącego dalszych badań diagnostycznych, zmian stylu życia, leczenia i rokowania u danego pacjenta. Łączna liczba osób z danym rozpoznaniem jest z kolei podstawą dla planowania opieki zdrowotnej, formułowania zasad polityki zdrowotnej i alokacji środków.

Jednym z celów dobrej praktyki klinicznej jest ustalenie definitywnego i swoistego rozpoznania, które jest uzasadnione aktualną wiedzą naukową. Podejście do definicji uszkodzenia mięśnia sercowego i MI przedstawione w niniejszym dokumencie pozwala osiągnąć ten cel. Ogólnie rzecz ujmując, znaczenie pojęcia MI nie uległo zmianie, ale opracowano nowe, czułe metody rozpoznawania tej jednostki chorobowej. Zdiagnozowanie ostrego MI jest więc rozpoznaniem klinicznym opartym na objawach występujących u pacjenta, zmianach w EKG oraz bardzo czułych markerach biochemicznych, a także informacjach uzyskanych za pomocą różnych metod obrazowych.

Należy zauważyć, że obecna uniwersalna definicja MI może mieć pewne konsekwencje dla pacjentów i ich rodzin, jeżeli chodzi o status psychologiczny, ubezpieczenia na życie i od chorób oraz karierę zawodową, a także wydawanie praw jazdy i licencji pilota. To rozpoznanie wiąże się również z konsekwencjami dla społeczeństwa w kwestiach związanych z kodowaniem rozpoznań chorób, refundacją kosztów leczenia szpitalnego, statystykami zdrowia publicznego, zwolnieniami lekarskimi oraz orzekaniem o inwalidztwie. Aby można było sprostać powyższym wyzwaniom, lekarze muszą być odpowiednio informowani o tych kryteriach diagnostycznych. Trzeba więc opracować materiały edukacyjne oraz odpowiednio zaadaptować wytyczne dotyczące leczenia.

40. Globalne perspektywy definicji zawału serca

Choroby układu sercowo-naczyniowego są globalnym problemem zdrowotnym, a ich częstość występowania w krajach rozwiniętych wciąż się zwiększa. Poznanie obciążeń i następstw wynikających z CAD w populacjach ma zasadnicze znaczenie. Zmieniające się definicje kliniczne, kryteria i biomarkery stwarzają dodatkowe wyzwania, jeżeli chodzi o możliwości poznania i poprawy zdrowia publicznego. Dla klinicystów definicja MI ma ważne i natychmiastowe implikacje terapeutyczne. Dla epidemiologów te dane są często retrospektywne, dlatego spójne definicje przypadków mają krytyczne znaczenie dla porównań i analiz trendów. Standardy opisane w niniejszym dokumencie można wykorzystać w badaniach epidemiologicznych i międzynarodowej klasyfikacji

chorób [199]. Aby jednak można było analizować trendy czasowe, ważne jest, aby posługiwać się spójnymi definicjami i dokonać korekt ilościowych, kiedy zmieniają się biomarkery lub inne metody diagnostyczne [200], biorąc pod uwagę to, że wprowadzenie oznaczeń cTn spowodowało znaczne zwiększenie liczby możliwych rozpoznań MI z perspektywy epidemiologów [11, 201].

W krajach dysponujących ograniczonymi zasobami ekonomicznymi oznaczenia biomarkerów sercowych i metody obrazowe mogą nie być dostępne, z wyjątkiem niewielu ośrodków, a nawet może nie być możliwości rejestracji EKG. WHO zaleca posługiwanie się uniwersalną definicją MI opracowaną przez ESC/ACC/AHA/WHF w krajach bez ograniczeń zasobów, natomiast w krajach z ograniczonymi zasobami — bardziej elastyczne standardy. Oznacza to, że kiedy jedyne dostępne informacje to dane kliniczne z wywiadów oraz EKG, natomiast dane dotyczące biomarkerów sercowych są niedostępne lub niepełne, rozpoznanie MI można potwierdzić na podstawie obecności patologicznych załamków Q [11].

41. Posługiwanie się uniwersalną definicją zawału serca w systemie opieki zdrowotnej

Rozpoznanie MI na podstawie kryteriów przedstawionych w niniejszym dokumencie wymaga integracji obrazu klinicznego, zmian w EKG, danych laboratoryjnych, obserwacji z badań obrazowych oraz niekiedy danych anatomo- i histopatologicznych, wszystkich ocenianych w kontekście horyzontu czasowego, w którym rozwinął się oceniany incydent. We współczesnych systemach opieki zdrowotnej coraz częściej wykorzystuje się elektroniczną dokumentację medyczną, w której informacje są wprowadzane do systemu, przechowywane i dostępne do pozyskania w późniejszym czasie. Ta ewolucja oferuje zalety nowoczesnej elektronicznej bazy danych, która jest wykorzystywana do różnych celów, w tym odkryć naukowych i poprawy jakości opieki klinicznej, ale również stwarza problem konieczności pozyskiwania kluczowych danych potwierdzających rozpoznanie MI z różnych miejsc i w różnych formatach. Ponadto wykorzystanie elektronicznej dokumentacji medycznej jako epidemiologicznego i badawczego narzędzia przyszłości będzie prawdopodobnie wymagać podejmowania działań w celu weryfikacji dokładności rozpoznania ostrego MI zamiast polegania na kodach rozpoznań dla celów administracyjnych i refundacyjnych. Taka próba stworzenia obliczalnego fenotypu MI (skategoryzowanego dodatkowo jako MI typów 1–5) będzie wymagać zaangażowania informatyków oraz ekspertów z zakresu nauki o implementacji, aby wprowadzić zalecenia zawarte w niniejszej uniwersalnej definicji MI do rutynowej praktyki sprawowania i dokumentowania opieki zdrowotnej.

Biorąc pod uwagę ewolucję oznaczeń biomarkerów wykorzystywanych do rozpoznawania MI, ważne jest, aby

ten obliczalny fenotyp MI został stworzony w spójny sposób, umożliwiając wiarygodne porównania między różnymi instytucjami oraz śledzenie trendów epidemiologicznych. Idealnie byłoby, aby dostępne dane obejmowały informację o teście zastosowanym do ustalenia rozpoznania MI, wartość URL na poziomie 99. centyla oraz pełną sekwencję wyników oznaczeń, które ujawniły wzrost i/lub spadek stężenia biomarkera [196].

42. Dodatek

Zaprobowane przez **Komisję Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. Wytycznych Postępowania (CPG, ESC Committee for Practice Guidelines)** w imieniu Zarządu ESC (kadencja na lata 2016–2018).

Narodowe towarzystwa kardiologiczne należące do ESC, które aktywnie uczestniczyły w recenzowaniu „Czwartej uniwersalnej definicji zawału serca (2018)”:

Algieria: *Algerian Society of Cardiology*, Mohamed Chettibi; **Armenia:** *Armenian Cardiologists Association*, Hamlet Hayrapetyan; **Austria:** *Austrian Society of Cardiology*, Franz Xaver Roithinger; **Azerbejdżan:** *Azerbaijan Society of Cardiology*, Farid Aliyev; **Belgia:** *Belgian Society of Cardiology*, Marc J. Claeys; **Białoruś:** *Belorussian Scientific Society of Cardiologists*, Volha Sujayeva; **Bośnia i Hercegowina:** *Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina*, Elnur Smajić; **Dania:** *Danish Society of Cardiology*, Kasper Karmak Iversen; **Egipt:** *Egyptian Society of Cardiology*, Ehab El Hefny; **Estonia:** *Estonian Society of Cardiology*, Toomas Marandi; **Federacja Rosyjska:** *Russian Society of Cardiology*, Alexey Yakovlev; **Finlandia:** *Finnish Cardiac Society*, Pekka Porela; **Francja:** *French Society of Cardiology*, Martine Gilard; **Grecja:** *Hellenic Society of Cardiology*, Periklis Davlourous; **Hiszpania:** *Spanish Society of Cardiology*, Alessandro Sionis; **Holandia:** *Netherlands Society of Cardiology*, Peter Damman; **Islandia:** *Icelandic Society of Cardiology*, Thorarinn Gudnason; **Izrael:** *Israel Heart Society*, Ronny Alcalai; **Kosowo:** *Kosovo Society*

of Cardiology, Shpend Elezi; **Kirgistan:** *Kyrgyz Society of Cardiology*, Gulmira Baitova; **Litwa:** *Lithuanian Society of Cardiology*, Olivija Gustiene; **Luksemburg:** *Luxembourg Society of Cardiology*, Jean Beissel; **Łotwa:** *Latvian Society of Cardiology*, Ilja Zakke; **Macedonia (Była Jugosławińska Republika Macedonii):** *Macedonian FYR Society of Cardiology*, Slobodan Antov; **Malta:** *Maltese Cardiac Society*, Philip Dingli; **Moldowa:** *Moldavian Society of Cardiology*, Aurel Grosu; **Niemcy:** *German Cardiac Society*, Stefan Blankenberg; **Norwegia:** *Norwegian Society of Cardiology*, Vibeke Juliebø; **Polska:** *Polskie Towarzystwo Kardiologiczne*, Jacek Legutko; **Portugalia:** *Portuguese Society of Cardiology*, João Morais; **Republika Czeska:** *Czech Society of Cardiology*, Petr Kala; **Rumunia:** *Romanian Society of Cardiology*, Gabriel Tatu-Chitoiu; **San Marino:** *San Marino Society of Cardiology*, Marco Zavatta; **Serbia:** *Cardiology Society of Serbia*, Milan Nedeljkovic; **Słowenia:** *Slovenian Society of Cardiology*, Peter Radsel; **Szwecja:** *Swedish Society of Cardiology*, Tomas Jemberg; **Szwajcaria:** *Swiss Society of Cardiology*, Christian Müller; **Tunezja:** *Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery*, Leila Abid; **Turcja:** *Turkish Society of Cardiology*, Adnan Abaci; **Ukraina:** *Ukrainian Association of Cardiology*, Alexandr Parkhomenko; **Wielka Brytania:** *British Cardiovascular Society*, Simon Corbett; **Włochy:** *Italian Federation of Cardiology*, Furio Colivicchi.

Zaprobowane przez **ACC Clinical Policy Approval Committee**.

Zaprobowane przez **AHA Science Advisory and Coordinating Committee**.

Zaprobowane przez **WHF Board**.

43. Podziękowania

Dziękujemy Karen A. Hicks za cenne rady.

44. Piśmiennictwo

Dostępne on-line; patrz strona internetowa KP.

Cite this article as: Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Czwarta uniwersalna definicja zawału serca (2018). *Kardiologia Polska*. 2018; 76(10): 1383–1415; doi: 10.5603/KP.2018.0203.

44. Piśmiennictwo

- Hammer A. Ein Fall von thrombotischem Verschlusse einer der Kranzarterien des Herzens. *Wien Med Wschr.* 1878; 28: 97–102.
- Obraztsov VP, Straszko ND. Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens. *Z Klin Med.* 1910; 71: 116–132.
- Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA.* 1912; 59(23): 2015–2022, doi: [10.1001/jama.1912.04270120001001](https://doi.org/10.1001/jama.1912.04270120001001).
- Friedberg CK, Horn H. Acute myocardial infarction not due to coronary artery occlusion. *JAMA.* 1939; 112(17): 1675–1679, doi: [10.1001/jama.1939.02800170021007](https://doi.org/10.1001/jama.1939.02800170021007).
- World Health Organization. Working Group on the Establishment of Ischemic Heart Disease Registers. Report of the Fifth Working Group. Copenhagen. In: Report No. Eur 8201 (5). Geneva: World Health Organization; 1971.
- Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation.* 1979; 59(3): 607–609, indexed in Pubmed: [761341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/761341/).
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation.* 1994; 90(1): 583–612, indexed in Pubmed: [8026046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8026046/).
- Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: A statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 2003; 108(20): 2543–2549, doi: [10.1161/01.CIR.0000100560.46946.EA](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000100560.46946.EA), indexed in Pubmed: [14610011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14610011/).
- The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined — a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 2000; 21(18): 1502–1513. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959–969.
- Thygesen K, Alpert J, White H. Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(22): 2173–2195, doi: [10.1016/j.jacc.2007.09.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.011).
- Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, et al. Writing group on behalf of the participating experts of the WHO consultation for revision of WHO definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol.* 2011; 40(1): 139–146, doi: [10.1093/ije/dyq165](https://doi.org/10.1093/ije/dyq165), indexed in Pubmed: [20926369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20926369/).
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Writing Group on the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2551–2567; *Circulation* 2012;126:2020–2035; *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581–1598.
- Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins. *Am J Med.* 2016; 129(4): 446.e5–446.e21, doi: [10.1016/j.amjmed.2015.11.006](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.11.006), indexed in Pubmed: [26593739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26593739/).
- Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Prognostic impact of myocardial injury related to various cardiac and noncardiac conditions. *Am J Med.* 2016; 129(5): 506–514.e1, doi: [10.1016/j.amjmed.2015.12.009](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.12.009), indexed in Pubmed: [26763756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763756/).
- Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem.* 2000; 46(3): 338–344, indexed in Pubmed: [10702520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10702520/).
- Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res.* 1974; 35 Suppl 3: 156–172, indexed in Pubmed: [4607107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4607107/).
- Virmani R, Forman MB, Kolodgie FD. Myocardial reperfusion injury. Histopathological effects of perfluorochemical. *Circulation.* 1990; 81(3 Suppl): IV57–IV68, indexed in Pubmed: [2407375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2407375/).
- Reimer KA, Jennings RB, Tatum AH. Pathobiology of acute myocardial ischemia: metabolic, functional and ultrastructural studies. *Am J Cardiol.* 1983; 52(2): 72A–81A, indexed in Pubmed: [6869259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6869259/).
- Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, et al. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(14): 1454–1471, doi: [10.1016/j.jacc.2015.02.032](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.032), indexed in Pubmed: [25857912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25857912/).
- Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J.* 2016; 37(16): 1268–1283, doi: [10.1093/eurheartj/ehv592](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv592), indexed in Pubmed: [26543047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26543047/).
- Thygesen K, Mair J, Katus H, et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2010; 31(18): 2197–2204, doi: [10.1093/eurheartj/ehq251](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq251), indexed in Pubmed: [20685679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20685679/).
- Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. 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(18): 2252–2257, doi: [10.1093/eurheartj/ehs154](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs154), indexed in Pubmed: [22723599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22723599/).
- Rittoo D, Jones A, Lecky B, et al. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: implications for the diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(22): 2411–2420, doi: [10.1016/j.jacc.2014.03.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.027), indexed in Pubmed: [24747102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24747102/).
- Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, et al. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(17): 1819–1824, doi: [10.1016/j.jacc.2011.08.026](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.026), indexed in Pubmed: [21962825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21962825/).
- Wens SCA, Schaaf GJ, Michels M, et al. Elevated plasma cardiac troponin t levels caused by skeletal muscle damage in pompe disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016; 9(1): 6–13, doi: [10.1161/CIRCGENETICS.115.001322](https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.115.001322), indexed in Pubmed: [26787432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26787432/).
- Mair J, Lindahl B, Müller C, et al. What to do when you question cardiac troponin values. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018; 7(6): 577–586, doi: [10.1177/2048872617708973](https://doi.org/10.1177/2048872617708973), indexed in Pubmed: [28485179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28485179/).
- Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, et al. European Society of Cardiology (ESC) Study Group on Biomarkers in Cardiology of the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018; 7(6): 553–560, doi: [10.1177/2048872617748553](https://doi.org/10.1177/2048872617748553), indexed in Pubmed: [29278915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29278915/).
- Vestergaard KR, Jespersen CB, Arnadottir A, et al. Prevalence and significance of troponin elevations in patients without acute coronary disease. *Int J Cardiol.* 2016; 222: 819–825, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.07.166](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.166), indexed in Pubmed: [27522381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27522381/).
- Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, et al. Elevated Cardiac Troponin T in Patients With Skeletal Myopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(14): 1540–1549, doi: [10.1016/j.jacc.2018.01.070](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.070), indexed in Pubmed: [29622161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29622161/).
- Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, et al. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem.* 2015; 48(4-5): 201–203, doi: [10.1016/j.clinbiochem.2014.08.021](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.08.021), indexed in Pubmed: [25204966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25204966/).
- Goodman SG, Steg PG, Eagle KA, et al. GRACE Investigators. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2006; 151(3): 654–660, doi: [10.1016/j.ahj.2005.05.014](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.05.014), indexed in Pubmed: [16504627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16504627/).
- Weil BR, Suzuki G, Young RF, et al. Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(25): 2906–2916, doi: [10.1016/j.jacc.2018.04.029](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.029), indexed in Pubmed: [29929614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29929614/).
- Turer AT, Addo TA, Martin JL, et al. Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay: insights from a coronary sinus sampling

- study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(24): 2398–2405, doi: [10.1016/j.jacc.2010.11.066](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.066), indexed in Pubmed: [21658559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21658559/).
34. Siriwardena M, Campbell V, Richards AM, et al. Cardiac biomarker responses to dobutamine stress echocardiography in healthy volunteers and patients with coronary artery disease. *Clin Chem*. 2012; 58(10): 1492–1494, doi: [10.1373/clinchem.2012.187682](https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.187682), indexed in Pubmed: [22896711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22896711/).
 35. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(24): 2406–2408, doi: [10.1016/j.jacc.2011.01.029](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.029), indexed in Pubmed: [21658560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21658560/).
 36. Jaffe AS, Wu AHB. Troponin release — reversible or irreversible injury? Should we care? *Clin Chem*. 2012; 58(1): 148–150, doi: [10.1373/clinchem.2011.173070](https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.173070), indexed in Pubmed: [22039010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22039010/).
 37. Eggers K, Lindahl B. Application of cardiac troponin in cardiovascular diseases other than acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2016; 63(1): 223–235, doi: [10.1373/clinchem.2016.261495](https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.261495).
 38. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*. 2013; 10(11): 623–634, doi: [10.1038/nrcardio.2013.129](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.129), indexed in Pubmed: [23979214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23979214/).
 39. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, et al. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011; 32(4): 404–411, doi: [10.1093/eurheartj/ehq456](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq456), indexed in Pubmed: [21169615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21169615/).
 40. Kelley WE, Januzzi JL, Christenson RH. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. *Clin Chem*. 2009; 55(12): 2098–2112, doi: [10.1373/clinchem.2009.130799](https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.130799), indexed in Pubmed: [19815610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19815610/).
 41. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med*. 2005; 142(9): 786–791, indexed in Pubmed: [15867411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15867411/).
 42. Weil BR, Young RF, Shen X, et al. Brief myocardial ischemia produces cardiac troponin i release and focal myocyte apoptosis in the absence of pathological infarction in swine. *JACC Basic Transl Sci*. 2017; 2(2): 105–114, doi: [10.1016/j.jacbs.2017.01.006](https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2017.01.006), indexed in Pubmed: [28979949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28979949/).
 43. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation*. 2013; 127(24): 2452–2457, doi: [10.1161/CIRCULATION-NAHA.113.001258](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-NAHA.113.001258), indexed in Pubmed: [23775194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23775194/).
 44. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014; 114(12): 1852–1866, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.114.302721](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302721), indexed in Pubmed: [24902970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24902970/).
 45. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013; 34(10): 719–728, doi: [10.1093/eurheartj/ehs411](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs411), indexed in Pubmed: [23242196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23242196/).
 46. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018; 39(2): 119–177, doi: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393), indexed in Pubmed: [28886621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886621/).
 47. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. Authors. 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(3): 267–315, doi: [10.1093/eurheartj/ehv320](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320), indexed in Pubmed: [26320110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320110/).
 48. Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen AC, et al. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med*. 2013; 126(9): 789–797, doi: [10.1016/j.amjmed.2013.02.029](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.02.029), indexed in Pubmed: [23856021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23856021/).
 49. Cadiel G, Gonzalez-Del-Hoyo M, Carrasquer A, et al. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury. *Heart*. 2017; 103(8): 616–622, doi: [10.1136/heartjnl-2016-310243](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310243), indexed in Pubmed: [27742797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27742797/).
 50. Baron T, Hambraeus K, Sundström J, et al. TOTAL-AMI study group. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart*. 2015; 101(2): 101–106, doi: [10.1136/heartjnl-2014-306093](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306093), indexed in Pubmed: [25331532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25331532/).
 51. Shah ASV, McAllister DA, Mills R, et al. Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *Am J Med*. 2015; 128(5): 493–501.e3, doi: [10.1016/j.amjmed.2014.10.056](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.056), indexed in Pubmed: [25436428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25436428/).
 52. Gupta S, Vaidya SR, Arora S, et al. Type 2 versus type 1 myocardial infarction: a comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7(4): 348–358, doi: [10.21037/cdt.2017.03.21](https://doi.org/10.21037/cdt.2017.03.21), indexed in Pubmed: [28890871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28890871/).
 53. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury. *Clin Chem*. 2017; 63(1): 101–107, doi: [10.1373/clinchem.2016.255521](https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255521), indexed in Pubmed: [28062614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28062614/).
 54. Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen AC, et al. Mortality rate in type 2 myocardial infarction: observations from an unselected hospital cohort. *Am J Med*. 2014; 127(4): 295–302, doi: [10.1016/j.amjmed.2013.12.020](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.12.020), indexed in Pubmed: [24457000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24457000/).
 55. Lambrecht S, Sarkisian L, Saaby L, et al. Different causes of death in patients with myocardial infarction type 1, type 2, and myocardial injury. *Am J Med*. 2018; 131(5): 548–554, doi: [10.1016/j.amjmed.2017.11.043](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.11.043), indexed in Pubmed: [29274756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29274756/).
 56. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, et al. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation*. 2018; 137(12): 1236–1245, doi: [10.1161/CIRCULATION-NAHA.117.031806](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-NAHA.117.031806), indexed in Pubmed: [29150426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29150426/).
 57. Neumann JT, Sörensen NA, Rübssamen N, et al. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2017; 38(47): 3514–3520, doi: [10.1093/eurheartj/ehx457](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx457), indexed in Pubmed: [29020401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020401/).
 58. Saw J, Mancini GB, Humphries KH. Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(3): 297–312, doi: [10.1016/j.jacc.2016.05.034](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.034), indexed in Pubmed: [27417009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27417009/).
 59. Januzzi JL, Sandoval Y. The many faces of type 2 myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(13): 1569–1572, doi: [10.1016/j.jacc.2017.07.784](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.784), indexed in Pubmed: [28935033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935033/).
 60. Jangaard N, Sarkisian L, Saaby L, et al. Incidence, frequency, and clinical characteristics of type 3 myocardial infarction in clinical practice. *Am J Med*. 2017; 130(7): 862.e9–862.e14, doi: [10.1016/j.amjmed.2016.12.034](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.12.034), indexed in Pubmed: [28159605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28159605/).
 61. Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, et al. Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury: a randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers. *Circulation*. 2004; 109(3): 345–350, doi: [10.1161/01.CIR.0000109489.71945.BD](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000109489.71945.BD), indexed in Pubmed: [14732755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14732755/).
 62. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2005; 111(8): 1027–1032, doi: [10.1161/01.CIR.0000156328.28485.AD](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000156328.28485.AD), indexed in Pubmed: [15723982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15723982/).
 63. Rahimi K, Banning AP, Cheng ASH, et al. Prognostic value of coronary revascularisation-related myocardial injury: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart*. 2009; 95(23): 1937–1943, doi: [10.1136/hrt.2009.173302](https://doi.org/10.1136/hrt.2009.173302), indexed in Pubmed: [19687014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19687014/).
 64. Tricoci P. Consensus or controversy?: evolution of criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Clin Chem*. 2017; 63(1): 82–90, doi: [10.1373/clinchem.2016.255208](https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255208).
 65. Ndrepepa G, Colletan R, Braun S, et al. High-Sensitivity troponin T and mortality after elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(21): 2259–2268, doi: [10.1016/j.jacc.2016.08.059](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.059), indexed in Pubmed: [27884243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884243/).
 66. Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, et al. ACTION Study Group. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. *Eur Heart J*. 2018; 39(13): 1100–1109, doi: [10.1093/eurheartj/ehx799](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx799), indexed in Pubmed: [29365133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29365133/).
 67. Thygesen K, Jaffe AS. The prognostic impact of periprocedural myocardial infarction and injury. *Eur Heart J*. 2018; 39(13): 1110–1112, doi: [10.1093/eurheartj/ehy089](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy089), indexed in Pubmed: [29529182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29529182/).
 68. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, et al. Standardized endpoint definitions for coronary intervention trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Eur Heart J*. 2018; 39: 2192–2207. *Circulation* 2018; 137: 2635–2650.
 69. Pegg TJ, Maunsell Z, Karamitsos TD, et al. Utility of cardiac biomarkers for the diagnosis of type V myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: insights from serial cardiac MRI. *Heart*. 2011; 97(10): 810–816, doi: [10.1136/hrt.2010.213462](https://doi.org/10.1136/hrt.2010.213462), indexed in Pubmed: [21378388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21378388/).

70. Jørgensen PH, Nybo M, Jensen MK, et al. Optimal cut-off value for cardiac troponin I in ruling out Type 5 myocardial infarction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014; 18(5): 544–550, doi: [10.1093/icvts/ivt558](https://doi.org/10.1093/icvts/ivt558), indexed in Pubmed: [24468543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24468543/).
71. Wang TKm, Stewart RAh, Ramanathan T, et al. Diagnosis of MI after CABG with high-sensitivity troponin T and new ECG or echocardiogram changes: relationship with mortality and validation of the universal definition of MI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2013; 2(4): 323–333, doi: [10.1177/2048872613496941](https://doi.org/10.1177/2048872613496941), indexed in Pubmed: [24338291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24338291/).
72. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, et al. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Perioperative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J.* 2017; 38(31): 2392–2411, doi: [10.1093/eurheartj/ehx383](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx383), indexed in Pubmed: [28821170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28821170/).
73. Moussa ID, Klein LW, Shah B, et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: An expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 1563–1570.
74. Apple FS, Murakami MM. Cardiac troponin and creatine kinase MB monitoring during in-hospital myocardial reinfarction. *Clin Chem.* 2005; 51(2): 460–463, doi: [10.1373/clinchem.2004.042887](https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.042887), indexed in Pubmed: [15563477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15563477/).
75. Sinning JM, Hammerstingl C, Schueler R, et al. The prognostic value of acute and chronic troponin elevation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention.* 2016; 11(13): 1522–1529, doi: [10.4244/EIJY15M02_02](https://doi.org/10.4244/EIJY15M02_02), indexed in Pubmed: [25671517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25671517/).
76. Wang T, Stewart R, Ramanathan T, et al. Diagnosis of myocardial infarction and prognostic utility of high-sensitivity troponin T after isolated aortic valve replacement. *Clin Trials Regul Sci Cardiol.* 2016; 16: 1–5, doi: [10.1016/j.ctrsc.2016.01.003](https://doi.org/10.1016/j.ctrsc.2016.01.003).
77. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, et al. POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011; 154(8): 523–528, doi: [10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003](https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003), indexed in Pubmed: [21502650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21502650/).
78. The Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2012; 307: 2295–2304.
79. Nagele P, Brown F, Gage BF, et al. High-sensitivity cardiac troponin T in prediction and diagnosis of myocardial infarction and long-term mortality after noncardiac surgery. *Am Heart J.* 2013; 166(2): 325–332, doi: [10.1016/j.ahj.2013.04.018](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.04.018), indexed in Pubmed: [23895816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23895816/).
80. Weber M, Luchner A, Manfred S, et al. Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for perioperative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2013; 34: 853–862.
81. Kavsak PA, Walsh M, Srinathan S, et al. High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: a prospective cohort study. *Clin Biochem.* 2011; 44(12): 1021–1024, doi: [10.1016/j.clinbiochem.2011.05.017](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.05.017), indexed in Pubmed: [21640092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21640092/).
82. Devereaux PJ, Biccard BM, Sigamani A, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA.* 2017; 317(16): 1642–1651, doi: [10.1001/jama.2017.4360](https://doi.org/10.1001/jama.2017.4360), indexed in Pubmed: [28444280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28444280/).
83. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, et al. BASEL-PMI Investigators. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation.* 2018; 137(12): 1221–1232, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114), indexed in Pubmed: [29203498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203498/).
84. Duvall WL, Sealove B, Pungoti C, et al. Angiographic investigation of the pathophysiology of perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012; 80(5): 768–776, doi: [10.1002/ccd.23446](https://doi.org/10.1002/ccd.23446), indexed in Pubmed: [22419582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419582/).
85. Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, et al. Perioperative myocardial infarction. *Circulation.* 2009; 119(22): 2936–2944, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828228](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828228), indexed in Pubmed: [19506125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19506125/).
86. Hanson I, Kahn J, Dixon S, et al. Angiographic and clinical characteristics of type 1 versus type 2 perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013; 82(4): 622–628, doi: [10.1002/ccd.24626](https://doi.org/10.1002/ccd.24626), indexed in Pubmed: [22926992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22926992/).
87. Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D, et al. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: frequent and dangerous. *Atherosclerosis.* 2012; 222(1): 191–195, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.021](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.021), indexed in Pubmed: [22410124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22410124/).
88. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiane M, et al. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(14): 1071–1078, doi: [10.1016/j.jacc.2010.06.016](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.06.016), indexed in Pubmed: [20863950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20863950/).
89. Januzzi JL, Filippatos G, Nieminen M, et al. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J.* 2012; 33(18): 2265–2271, doi: [10.1093/eurheartj/ehs191](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs191), indexed in Pubmed: [22745356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22745356/).
90. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. 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(1): 8–27, doi: [10.1002/ejhf.424](https://doi.org/10.1002/ejhf.424), indexed in Pubmed: [26548803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26548803/).
91. Templin C, Ghadri J, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015; 373(10): 929–938, doi: [10.1056/nejmoa1406761](https://doi.org/10.1056/nejmoa1406761).
92. Medeiros K, O'Connor MJ, Baicu CF, et al. Systolic and diastolic mechanics in stress cardiomyopathy. *Circulation.* 2014; 129(16): 1659–1667, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002781](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002781), indexed in Pubmed: [24503950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24503950/).
93. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation.* 2005; 111(4): 472–479, doi: [10.1161/01.CIR.0000153801.51470.EB](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000153801.51470.EB), indexed in Pubmed: [15687136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15687136/).
94. Redfors B, Råmunddal T, Shao Y, et al. Takotsubo triggered by acute myocardial infarction: a common but overlooked syndrome? *J Geriatr Cardiol.* 2014; 11(2): 171–173, doi: [10.3969/j.issn.1671-5411.2014.02.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2014.02.001), indexed in Pubmed: [25009569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25009569/).
95. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. WG on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017; 38(3): 143–153, doi: [10.1093/eurheartj/ehw149](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw149), indexed in Pubmed: [28158518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28158518/).
96. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, et al. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2017; 135(16): 1481–1489, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336), indexed in Pubmed: [28179398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28179398/).
97. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2015; 131(10): 861–870, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201), indexed in Pubmed: [25587100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25587100/).
98. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, et al. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017; 10(12): e003443, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443), indexed in Pubmed: [29246884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246884/).
99. Jacobs LH, van de Kerkhof J, Mingels AM, et al. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. *Ann Clin Biochem.* 2009; 46(Pt 4): 283–290, doi: [10.1258/acb.2009.008197](https://doi.org/10.1258/acb.2009.008197), indexed in Pubmed: [19454537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19454537/).
100. Unger ED, Dubin RF, Deo R, et al. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(1): 103–112, doi: [10.1002/ejhf.445](https://doi.org/10.1002/ejhf.445), indexed in Pubmed: [26635076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26635076/).
101. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation.* 2015; 131(23): 2041–2050, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014245](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014245), indexed in Pubmed: [25948542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25948542/).

102. deFilippi C, Seliger SL, Kelley W, et al. Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2012; 58(9): 1342–1351, doi: [10.1373/clinchem.2012.185322](https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.185322), indexed in Pubmed: [22791885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22791885/).
103. Michos ED, Wilson LM, Yeh HC, et al. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 161(7): 491–501, doi: [10.7326/M14-0743](https://doi.org/10.7326/M14-0743), indexed in Pubmed: [25111499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25111499/).
104. Parikh RH, Seliger SL, deFilippi CR. Use and interpretation of high sensitivity cardiac troponins in patients with chronic kidney disease with and without acute myocardial infarction. *Clin Biochem*. 2015; 48(4-5): 247–253, doi: [10.1016/j.clinbiochem.2015.01.004](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.01.004), indexed in Pubmed: [25617663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25617663/).
105. Fridén V, Starnberg K, Muslimovic A, et al. Clearance of cardiac troponin T with and without kidney function. *Clin Biochem*. 2017; 50(9): 468–474, doi: [10.1016/j.clinbiochem.2017.02.007](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.02.007), indexed in Pubmed: [28193484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28193484/).
106. Stacy SR, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014; 161(7): 502–512, doi: [10.7326/M14-0746](https://doi.org/10.7326/M14-0746), indexed in Pubmed: [25111593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25111593/).
107. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, et al. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *JAMA*. 1995; 273(24): 1945–1949, indexed in Pubmed: [7783306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7783306/).
108. Babuin L, Vasile VC, Rio Perez JA, et al. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2008; 36(3): 759–765, doi: [10.1097/CCM.0B013E318164E2E4](https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E318164E2E4), indexed in Pubmed: [18209672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18209672/).
109. Landesberg G, Vesselov Y, Einav S, et al. Myocardial ischemia, cardiac troponin, and long-term survival of high-cardiac risk critically ill intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2005; 33(6): 1281–1287, indexed in Pubmed: [15942345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15942345/).
110. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Diagnostic application of the universal definition of myocardial infarction in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2008; 14(5): 543–548, doi: [10.1097/MCC.0b013e32830d34b9](https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32830d34b9), indexed in Pubmed: [18787447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18787447/).
111. Vatner SF, Baig H, Manders WT, et al. Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *J Clin Invest*. 1978; 61(4): 1048–1056, doi: [10.1172/JCI109004](https://doi.org/10.1172/JCI109004), indexed in Pubmed: [659577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/659577/).
112. Starnberg K, Jeppsson A, Lindahl B, et al. Revision of the troponin T release mechanism from damaged human myocardium. *Clin Chem*. 2014; 60(8): 1098–1104, doi: [10.1373/clinchem.2013.217943](https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.217943), indexed in Pubmed: [24842954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24842954/).
113. Jaffe AS, Moeckel M, Giannitsis E, et al. In search for the Holy Grail: suggestions for studies to define delta changes to diagnose or exclude acute myocardial infarction: a position paper from the study group on biomarkers of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014; 3(4): 313–316, doi: [10.1177/2048872614541906](https://doi.org/10.1177/2048872614541906), indexed in Pubmed: [25009249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25009249/).
114. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011; 124(2): 136–145, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023937](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023937), indexed in Pubmed: [21709058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21709058/).
115. Mueller M, Biener M, Vafaie M, et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2012; 58(1): 209–218, doi: [10.1373/clinchem.2011.171827](https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.171827), indexed in Pubmed: [22134520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22134520/).
116. Keller T, Zeller T, Ojeda F, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA*. 2011; 306(24): 2684–2693, doi: [10.1001/jama.2011.1896](https://doi.org/10.1001/jama.2011.1896), indexed in Pubmed: [22203537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22203537/).
117. Jaffe AS, Apple FS, Morrow DA, et al. Being rational about (im) precision: a statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the definition of myocardial infarction. *Clin Chem*. 2010; 56(6): 941–943, doi: [10.1373/clinchem.2010.143958](https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.143958), indexed in Pubmed: [20360122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20360122/).
118. Sandoval Y, Apple FS. The global need to define normality: the 99th percentile value of cardiac troponin. *Clin Chem*. 2014; 60(3): 455–462, doi: [10.1373/clinchem.2013.211706](https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.211706), indexed in Pubmed: [24115136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24115136/).
119. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, et al. IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clin Chem*. 2017; 63(1): 73–81, doi: [10.1373/clinchem.2016.255109](https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255109), indexed in Pubmed: [28062612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28062612/).
120. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*. 2010; 56(2): 254–261, doi: [10.1373/clinchem.2009.132654](https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.132654), indexed in Pubmed: [19959623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19959623/).
121. Frankensteiner L, Wu AHB, Hallermayer K, et al. Biological variation and reference change value of high-sensitivity troponin T in healthy individuals during short and intermediate follow-up periods. *Clin Chem*. 2011; 57(7): 1068–1071, doi: [10.1373/clinchem.2010.158964](https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.158964), indexed in Pubmed: [21519037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21519037/).
122. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem*. 2012; 58(11): 1574–1581, doi: [10.1373/clinchem.2012.192716](https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.192716), indexed in Pubmed: [22983113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22983113/).
123. Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, et al. Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem*. 2018; 64(4): 645–655, doi: [10.1373/clinchem.2017.277186](https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.277186), indexed in Pubmed: [29343532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29343532/).
124. Collinson PO, Heung YM, Gaze D, et al. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clin Chem*. 2012; 58(1): 219–225, doi: [10.1373/clinchem.2011.171082](https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.171082), indexed in Pubmed: [22100808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22100808/).
125. McKie PM, Heublein DM, Scott CG, et al. Defining high-sensitivity cardiac troponin concentrations in the community. *Clin Chem*. 2013; 59(7): 1099–1107, doi: [10.1373/clinchem.2012.198614](https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.198614), indexed in Pubmed: [23592511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23592511/).
126. Olivieri F, Galeazzi R, Giavarina D, et al. Aged-related increase of high sensitive Troponin T and its implication in acute myocardial infarction diagnosis of elderly patients. *Mech Ageing Dev*. 2012; 133(5): 300–305, doi: [10.1016/j.mad.2012.03.005](https://doi.org/10.1016/j.mad.2012.03.005), indexed in Pubmed: [22446505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22446505/).
127. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J*. 2011; 32(11): 1379–1389, doi: [10.1093/eurheartj/ehr033](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr033).
128. Shah ASV, Griffiths M, Lee KK, et al. High sensitivity cardiac troponin and the under-diagnosis of myocardial infarction in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2015; 350: g7873, indexed in Pubmed: [25609052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25609052/).
129. Eggers KM, Johnston N, James S, et al. Cardiac troponin I levels in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome—the importance of gender. *Am Heart J*. 2014; 168(3): 317–324.e1, doi: [10.1016/j.ahj.2014.06.006](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.006), indexed in Pubmed: [25173543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25173543/).
130. Balmelli C, Meune C, Twerenbold R, et al. 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(1): 30–37, doi: [10.1016/j.ahj.2013.03.014](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.03.014), indexed in Pubmed: [23816018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23816018/).
131. Bjurman C, Larsson M, Johanson P, et al. Small changes in troponin T levels are common in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(14): 1231–1238, doi: [10.1016/j.jacc.2013.06.050](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.050), indexed in Pubmed: [23933541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23933541/).
132. D'Souza M, Sarkisian L, Saaby L, et al. Diagnosis of unstable angina pectoris has declined markedly with the advent of more sensitive troponin assays. *Am J Med*. 2015; 128(8): 852–860, doi: [10.1016/j.amjmed.2015.01.044](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.01.044), indexed in Pubmed: [25820165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25820165/).
133. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med*. 2012; 125(12): 1205–1213.e1, doi: [10.1016/j.amjmed.2012.07.015](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.07.015), indexed in Pubmed: [23164485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23164485/).

134. Sandoval Y, Apple FS, Smith SW. High-sensitivity cardiac troponin assays and unstable angina. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018; 7(2): 120–128, doi: [10.1177/2048872616658591](https://doi.org/10.1177/2048872616658591), indexed in Pubmed: [27388716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27388716/).
135. Morrow DA. Clinician's Guide to Early Rule-Out Strategies With High-Sensitivity Cardiac Troponin. *Circulation*. 2017; 135(17): 1612–1616, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.026717](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.026717), indexed in Pubmed: [28438803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28438803/).
136. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Clinical effect of sex-specific cutoff values of high-sensitivity cardiac troponin T in suspected myocardial infarction. *JAMA Cardiol*. 2016; 1(8): 912–920, doi: [10.1001/jamacardio.2016.2882](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2882), indexed in Pubmed: [27653005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27653005/).
137. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(14): 1242–1249, doi: [10.1016/j.jacc.2013.02.078](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.078), indexed in Pubmed: [23583250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23583250/).
138. Pickering JW, Than MP, Cullen L, et al. Rapid rule-out of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin T measurement below the limit of detection: a collaborative meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017; 166(10): 715–724, doi: [10.7326/M16-2562](https://doi.org/10.7326/M16-2562), indexed in Pubmed: [28418520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418520/).
139. Mueller C, Giannitsis E, Möckel M, et al. Biomarker Study Group of the ESC Acute Cardiovascular Care Association. Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel biomarker-based strategies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017; 6(3): 218–222, doi: [10.1177/2048872616653229](https://doi.org/10.1177/2048872616653229), indexed in Pubmed: [27370210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27370210/).
140. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Circulation*. 2017; 135(17): 1597–1611, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025661](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025661), indexed in Pubmed: [28283497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28283497/).
141. Möckel M, Giannitsis E, Mueller C, et al. Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Rule-in of acute myocardial infarction: Focus on troponin. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017; 6: 212–217.
142. Jaffe AS, White H. Ruling-In myocardial injury and ruling-out myocardial infarction with the european society of cardiology 1-hour algorithm. *Circulation*. 2016; 134(20): 1542–1545, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024687](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024687), indexed in Pubmed: [27754880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27754880/).
143. Sandoval Y, Herzog CA, Love SA, et al. Prognostic value of serial changes in high-sensitivity cardiac troponin I and T over 3 months using reference change values in hemodialysis patients. *Clin Chem*. 2016; 62(4): 631–638, doi: [10.1373/clinchem.2015.251835](https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.251835), indexed in Pubmed: [26847217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26847217/).
144. deFilippi C, Herzog C. Interpreting Cardiac Biomarkers in the Setting of Chronic Kidney Disease. *Clin Chem*. 2016; 63(1): 59–65, doi: [10.1373/clinchem.2016.254748](https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.254748).
145. Neeland IJ, Drazner MH, Berry JD, et al. Biomarkers of chronic cardiac injury and hemodynamic stress identify a malignant phenotype of left ventricular hypertrophy in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(2): 187–195, doi: [10.1016/j.jacc.2012.10.012](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.012), indexed in Pubmed: [23219305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219305/).
146. Biener M, Mueller M, Vafaie M, et al. Diagnostic performance of rising, falling, or rising and falling kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in an unselected emergency department population. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013; 2(4): 314–322, doi: [10.1177/2048872613498517](https://doi.org/10.1177/2048872613498517), indexed in Pubmed: [24338290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24338290/).
147. Amsterdam E, Wenger N, Brindis R, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(24): e139–e228, doi: [10.1016/j.jacc.2014.09.017](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.017).
148. Bagai A, Jollis J, Dauerman H, et al. Emergency department bypass for ST-segment-elevation myocardial infarction patients identified with a prehospital electrocardiogram. *Circulation*. 2013; 128(4): 352–359, doi: [10.1161/circulationaha.113.002339](https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.002339).
149. Scirica B, Morrow D, Budaj A, et al. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(16): 1411–1421, doi: [10.1016/j.jacc.2008.12.053](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.053).
150. Wang K, Asinger RW, Marriott HJL. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 349(22): 2128–2135, doi: [10.1056/NEJMra022580](https://doi.org/10.1056/NEJMra022580), indexed in Pubmed: [14645641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14645641/).
151. de Winter RJ, Verouden NJW, Wellens HJJ, et al. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med*. 2008; 359(19): 2071–2073, doi: [10.1056/NEJMc0804737](https://doi.org/10.1056/NEJMc0804737), indexed in Pubmed: [18987380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18987380/).
152. de Winter RW, Adams R, Verouden NJW, et al. Precordial junctional ST-segment depression with tall symmetric T-waves signifying proximal LAD occlusion, case reports of STEMI equivalence. *J Electrocardiol*. 2016; 49(1): 76–80, doi: [10.1016/j.jelectrocard.2015.10.005](https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2015.10.005), indexed in Pubmed: [26560436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26560436/).
153. de Zwaan C, Bär F, Wellens H. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. *Am Heart J*. 1982; 103(4): 730–736, doi: [10.1016/0002-8703\(82\)90480-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(82)90480-x).
154. Wong CK, Gao W, Stewart RAH, et al. HERO-2 Investigators. aVR ST elevation: an important but neglected sign in ST elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2010; 31(15): 1845–1853, doi: [10.1093/eurheartj/ehq161](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq161), indexed in Pubmed: [20513728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20513728/).
155. Matetzky S, Freimark D, Feinberg MS, et al. Acute myocardial infarction with isolated ST-segment elevation in posterior chest leads V7-9: “Hidden” ST-segment elevations revealing acute posterior infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34(3): 748–753, indexed in Pubmed: [10483956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10483956/).
156. Wong CK, White HD. Patients with circumflex occlusions miss out on reperfusion: how to recognize and manage them. *Curr Opin Cardiol*. 2012; 27(4): 327–330, doi: [10.1097/HCO.0b013e32835482b7](https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e32835482b7), indexed in Pubmed: [22565144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22565144/).
157. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, et al. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 6(6): 1273–1279, indexed in Pubmed: [4067105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4067105/).
158. Deluigi CC, Ong P, Hill S, et al. ECG findings in comparison to cardiovascular MR imaging in viral myocarditis. *Int J Cardiol*. 2013; 165(1): 100–106, doi: [10.1016/j.ijcard.2011.07.090](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.090), indexed in Pubmed: [21885134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21885134/).
159. Biagini E, Pazzi C, Olivetto I, et al. Usefulness of electrocardiographic patterns at presentation to predict long-term risk of cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2016; 118(3): 432–439, doi: [10.1016/j.amjcard.2016.05.023](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.05.023), indexed in Pubmed: [27289293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27289293/).
160. Guerra F, Rrapaj E, Pongetti G, et al. Differences and similarities of repolarization patterns during hospitalization for takotsubo cardiomyopathy and acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2013; 112(11): 1720–1724, doi: [10.1016/j.amjcard.2013.07.036](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.07.036), indexed in Pubmed: [24012034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24012034/).
161. Savage RM, Wagner GS, Ideker RE, et al. Correlation of postmortem anatomic findings with electrocardiographic changes in patients with myocardial infarction: retrospective study of patients with typical anterior and posterior infarcts. *Circulation*. 1977; 55(2): 279–285, indexed in Pubmed: [832343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/832343/).
162. Horan LG, Flowers NC, Johnson JC. Significance of the diagnostic Q wave of myocardial infarction. *Circulation*. 1971; 43(3): 428–436, indexed in Pubmed: [5544988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5544988/).
163. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, et al. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation*. 2009; 120(25): 2529–2540, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913111](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913111), indexed in Pubmed: [19920001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19920001/).
164. Burgess DC, Hunt D, Zannino D, et al. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J*. 2010; 31(1): 92–99, doi: [10.1093/eurheartj/ehp377](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp377), indexed in Pubmed: [19797259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19797259/).
165. Kwong RY, Sattar H, Wu H, et al. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 118(10): 1011–1020, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727826](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727826), indexed in Pubmed: [18725488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18725488/).
166. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Co-

- ronary Arteries) Investigators. *N Engl J Med.* 1996; 334(8): 481–487, doi: [10.1056/NEJM19960223340801](https://doi.org/10.1056/NEJM19960223340801), indexed in Pubmed: 8559200.
167. Cai Q, Mehta N, Sgarbossa EB, et al. The left bundle-branch block puzzle in the 2013 ST-elevation myocardial infarction guideline: from falsely declaring emergency to denying reperfusion in a high-risk population. Are the Sgarbossa Criteria ready for prime time? *Am Heart J.* 2013; 166(3): 409–413, doi: [10.1016/j.ahj.2013.03.032](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.03.032), indexed in Pubmed: 24016487.
 168. Widimsky P, Rohác F, Stásek J, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J.* 2012; 33(1): 86–95, doi: [10.1093/eurheartj/ehr291](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr291), indexed in Pubmed: 21890488.
 169. Brandt RR, Hammill SC, Higano ST. Electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction during ventricular pacing. *Circulation.* 1998; 97(22): 2274–2275, indexed in Pubmed: 9631878.
 170. Pradhan R, Chaudhary A, Donato AA. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am J Emerg Med.* 2012; 30(7): 1042–1047, doi: [10.1016/j.ajem.2011.06.027](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2011.06.027), indexed in Pubmed: 21855255.
 171. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, et al. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(19): 1909–1911, doi: [10.1016/j.jacc.2007.08.005](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.005), indexed in Pubmed: 17980260.
 172. Vakil K, Gandhi S, Abidi KS, et al. Deep T-wave inversions: Cardiac ischemia or memory? *J Cardiovasc Dis.* 2014; 2: 116–119.
 173. Stillman AE, Oudkerk M, Bluemke D, et al. Assessment of acute myocardial infarction: current status and recommendations from the North American society for Cardiovascular Imaging and the European Society of Cardiac Radiology. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011; 27(1): 7–24, doi: [10.1007/s10554-010-9714-0](https://doi.org/10.1007/s10554-010-9714-0), indexed in Pubmed: 20972835.
 174. Scirica BM. Acute coronary syndrome: emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(14): 1403–1415, doi: [10.1016/j.jacc.2009.09.071](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.071), indexed in Pubmed: 20359589.
 175. Kontos MC, Diercks DB, Kirk JD. Emergency department and office-based evaluation of patients with chest pain. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(3): 284–299, doi: [10.4065/mcp.2009.0560](https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0560), indexed in Pubmed: 20194155.
 176. Lewis WR. Echocardiography in the evaluation of patients in chest pain units. *Cardiol Clin.* 2005; 23(4): 531–9, vii, doi: [10.1016/j.ccl.2005.08.009](https://doi.org/10.1016/j.ccl.2005.08.009), indexed in Pubmed: 16278122.
 177. Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, et al. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2011; 32(3): 272–283, doi: [10.1093/eurheartj/ehq446](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq446), indexed in Pubmed: 21163851.
 178. Zamorano J, Wallbridge DR, Ge J, et al. Non-invasive assessment of cardiac physiology by tissue Doppler echocardiography. A comparison with invasive haemodynamics. *Eur Heart J.* 1997; 18(2): 330–339, indexed in Pubmed: 9043850.
 179. Kaul S, Miller JG, Grayburn PA, et al. A suggested roadmap for cardiovascular ultrasound research for the future. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24(4): 455–464, doi: [10.1016/j.echo.2011.02.017](https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.02.017), indexed in Pubmed: 21440216.
 180. O'Connor MK, Hammell T, Gibbons RJ. In vitro validation of a simple tomographic technique for estimation of percentage myocardium at risk using methoxyisobutyl isonitrite technetium 99m (sestamibi). *Eur J Nucl Med.* 1990; 17(1-2): 69–76, indexed in Pubmed: 2150647.
 181. Carrió I, Cowie MR, Yamazaki J, et al. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010; 3(1): 92–100, doi: [10.1016/j.jcmg.2009.07.014](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.07.014), indexed in Pubmed: 20129538.
 182. Nahrendorf M, Sosnovik DE, French BA, et al. Multimodality cardiovascular molecular imaging, Part II. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009; 2(1): 56–70, doi: [10.1161/CIRCIMAGING.108.839092](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.108.839092), indexed in Pubmed: 19808565.
 183. Kramer CM, Sinusas AJ, Sosnovik DE, et al. Multimodality imaging of myocardial injury and remodeling. *J Nucl Med.* 2010; 51 Suppl 1: 107S–121S, doi: [10.2967/jnumed.109.068221](https://doi.org/10.2967/jnumed.109.068221), indexed in Pubmed: 20395347.
 184. Taegtmeier H. Tracing cardiac metabolism in vivo: one substrate at a time. *J Nucl Med.* 2010; 51 Suppl 1: 80S–87S, doi: [10.2967/jnumed.109.068205](https://doi.org/10.2967/jnumed.109.068205), indexed in Pubmed: 20395343.
 185. Kim H, Farzaneh-Far A, Kim R. Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardio.* 2009; 55(1): 1–16, doi: [10.1016/j.jacc.2009.06.059](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.06.059).
 186. Beek AM, Rossum ACv. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Heart.* 2010; 96(3): 237–243, doi: [10.1136/hrt.2009.172296](https://doi.org/10.1136/hrt.2009.172296).
 187. Locca D, Bucciarelli-Ducci C, Ferrante G, et al. New universal definition of myocardial infarction applicable after complex percutaneous coronary interventions? *JACC Cardiovasc Interv.* 2010; 3(9): 950–958, doi: [10.1016/j.jcin.2010.06.015](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.06.015), indexed in Pubmed: 20850095.
 188. Schuleri KH, George RT, Lardo AC. Assessment of coronary blood flow with computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Nucl Cardiol.* 2010; 17(4): 582–590, doi: [10.1007/s12350-010-9257-8](https://doi.org/10.1007/s12350-010-9257-8), indexed in Pubmed: 20585916.
 189. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, et al. Coronary CT angiography for suspected ACS in the era of high-sensitivity troponins: randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(1): 16–26, doi: [10.1016/j.jacc.2015.10.045](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.045), indexed in Pubmed: 26764061.
 190. Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, et al. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(12): 1217–1226, doi: [10.1016/j.jacc.2014.06.1194](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1194), indexed in Pubmed: 25236513.
 191. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. ROMICAT-II Investigators. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med.* 2012; 367(4): 299–308, doi: [10.1056/NEJMoa1201161](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1201161), indexed in Pubmed: 22830462.
 192. Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T, et al. High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: results from the ROMICAT-II trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(7): 684–692, doi: [10.1016/j.jacc.2014.05.039](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.039), indexed in Pubmed: 25125300.
 193. Ferencik M, Liu T, Mayrhofer T, et al. hs-Troponin I followed by CT angiography improves acute coronary syndrome risk stratification accuracy and work-up in acute chest pain patients: results from ROMICAT II trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015; 8(11): 1272–1281, doi: [10.1016/j.jcmg.2015.06.016](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.06.016), indexed in Pubmed: 26476506.
 194. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010; 122(17): 1756–1776, doi: [10.1161/CIR.0b013e-3181ec61df](https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e-3181ec61df), indexed in Pubmed: 20660809.
 195. European Medicines Agency/Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medical products. EMA/CHMP/50549/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203804.pdf (25 Feb 2016).
 196. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, et al. Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative (SCTI). 2017 Cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials. *Circulation.* 2018; 137: 961–972. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1021–1034.
 197. Leening MJG, Elias-Smale SE, Felix JF, et al. Unrecognised myocardial infarction and long-term risk of heart failure in the elderly: the Rotterdam Study. *Heart.* 2010; 96(18): 1458–1462, doi: [10.1136/hrt.2009.191742](https://doi.org/10.1136/hrt.2009.191742), indexed in Pubmed: 20483894.
 198. Karnegis JN, Matts J, Tuna N. Development and evolution of electrocardiographic Minnesota Q-QS codes in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1985; 110(2): 452–459, indexed in Pubmed: 4025120.
 199. Goyal A, Gluckman TJ, Tchong JE. What's in a Name? The New ICD-10 (10th Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) Codes and Type 2 Myocardial Infarction. *Circulation.* 2017; 136(13): 1180–1182, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030347](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030347), indexed in Pubmed: 28947477.
 200. Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G, et al. Twenty-two-year trends in incidence of myocardial infarction, coronary heart disease mortality, and case fatality in 4 US communities, 1987–2008. *Circulation.* 2012; 125(15): 1848–1857, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047480](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047480), indexed in Pubmed: 22420957.
 201. Luepker RV, Duval S, Jacobs DR, et al. The effect of changing diagnostic algorithms on acute myocardial infarction rates. *Ann Epidemiol.* 2011; 21(11): 824–829, doi: [10.1016/j.annepidem.2011.08.005](https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2011.08.005), indexed in Pubmed: 21982485.