

MISIŁO, Adriana, OLCZYK, Krzysztof, SOSNA, Monika and MORDOŃ, Krzysztof. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction - role, goals and effects. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;43(1):31-38. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.43.01.003> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45126> <https://zenodo.org/record/8220089>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023. This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 17.07.2023. Revised:30.07.2023. Accepted: 06.08.2023. Published: 08.08.2023.

## Cardiac rehabilitation after myocardial infarction - role, goals and effects

Adriana Misiło

<https://orcid.org/0009-0001-8014-0737>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 im. św. Barbary w Sosnowcu, plac Medyków 1, 41-200 Sosnowiec

[adrianamisilo@gmail.com](mailto:adrianamisilo@gmail.com)

Krzysztof Olczyk

<https://orcid.org/0009-0002-5007-5396>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 im. św. Barbary w Sosnowcu, plac Medyków 1, 41-200 Sosnowiec

[krzysztof.olczyk@interia.pl](mailto:krzysztof.olczyk@interia.pl)

Monika Sosna

<https://orcid.org/0009-0009-7384-0696>

SP ZOZ MSWiA w Katowicach im. Sierżanta Grzegorza Załogi, ul. Bartosza Głowackiego 10, 40-052 Katowice

[monika.sosna99@gmail.com](mailto:monika.sosna99@gmail.com)

Krzysztof Mordoń

<https://orcid.org/0009-0004-8339-3475>

Szpital Powiatowy im. św. Maksymiliana w Oświęcimiu, ul. Wysokie Brzegi 4, 32-600 Oświęcim

[krzysztofkmp@wp.pl](mailto:krzysztofkmp@wp.pl)

### Abstract

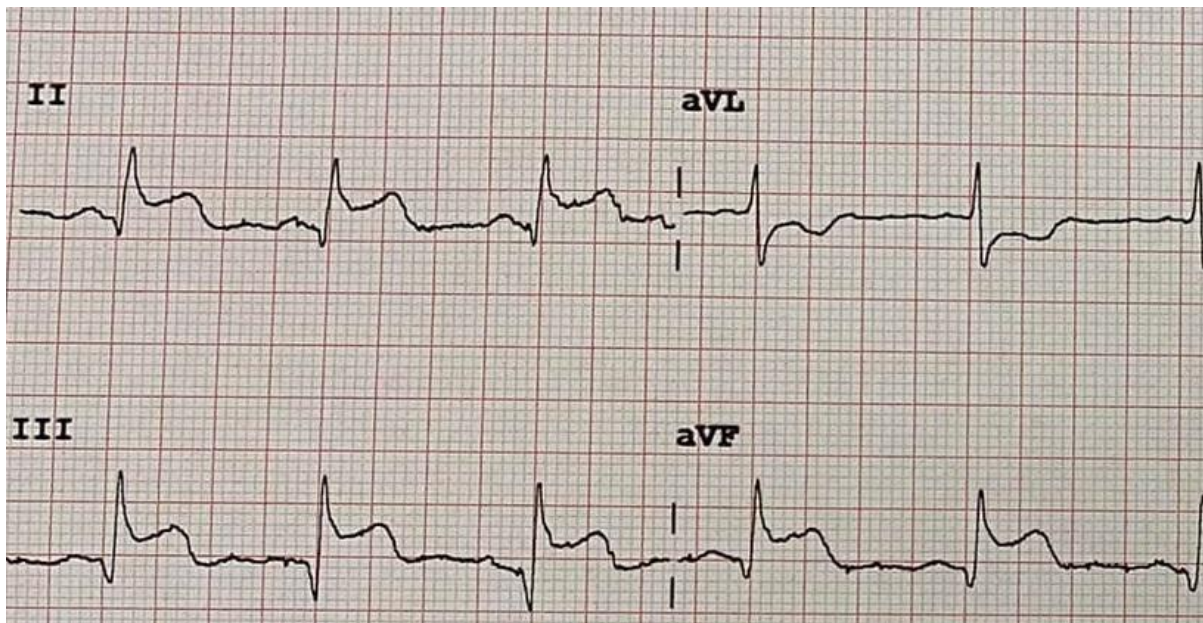
Cardiovascular diseases, in particular ischemic heart disease, are the leading cause of death worldwide. According to the current guidelines of scientific societies, the most important target group, in which preventive actions play a key role, are e.g. patients with ischemic heart disease. The actions taken aimed at slowing down the progression of the disease, optimizing therapy, including its individualization, education and counseling in the field of pro-health behaviors. Preventive measures are also cost-effective in relation to the costs incurred for a number of measures taken in the event of an acute cardiovascular event. As a result, comprehensive care programs with secondary prevention as the primary objective are now considered the standard of care, particularly in patients with acute coronary artery disease (ACS).

Key words: cardiac rehabilitation, myocardial infarct, KOS-Zawał

## Zawał mięśnia sercowego

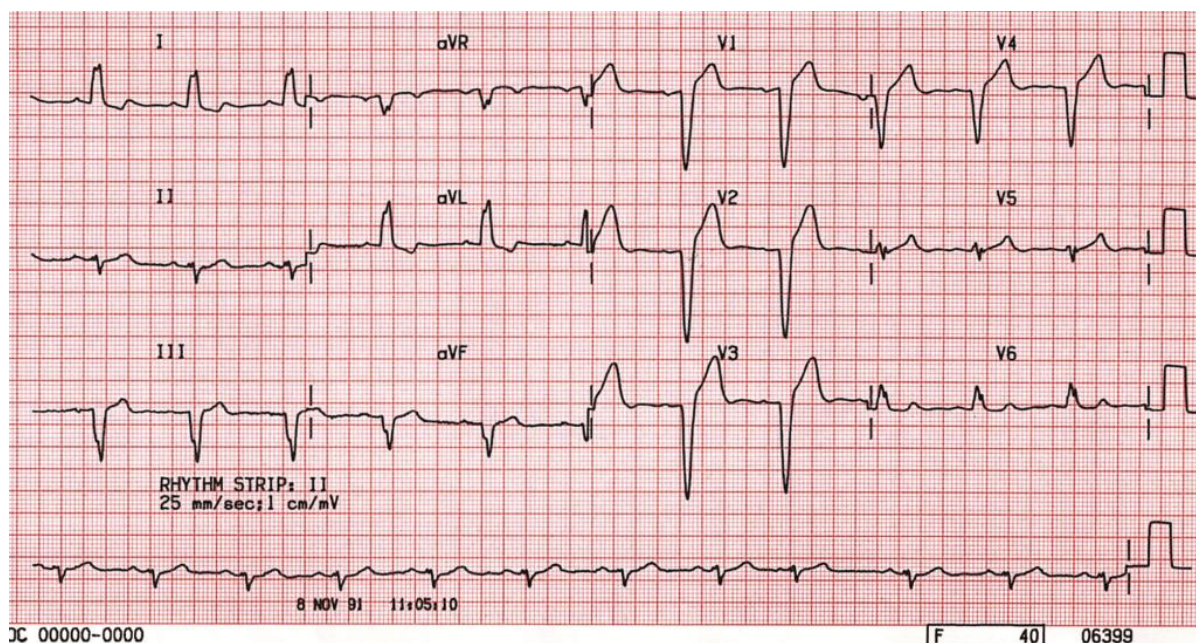
Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów na świecie. [1] Ostre incydenty wieńcowe, do których zaliczamy niestabilną dławicę piersiową oraz zawał z i bez uniesienia odcinka ST, stanowią jedne z najczęstszych powodów pilnych przyjęć do szpitala.

Zawał mięśnia sercowego jest zespołem objawów klinicznych, które wynikają z istotnie znaczącego lub całkowitego ustania przepływu krwi przez tętnicę wieńcową na skutek jej niedrożności. Powoduje to niedokrwienie i w konsekwencji nieodwracalne ogniska martwicze w obszarze mięśnia sercowego, który jest zaopatrywany przez niedrożne naczynie. Niedrożność ta jest najczęściej wynikiem zakrzepu krwi na pękniętej blaszce miażdżycowej. Spośród innych przyczyn niedokrwienia mięśnia sercowego wymienia się także zator tętnicy wieńcowej, rozwarstwienie



ściany naczyń wieńcowych oraz skurcz naczyń wieńcowych. [12,13]

Rycina S1. Uniesienie odcinka ST. [11]



Rycina S2. Blok lewej odnogi pęczka Hisa, LBBB. [10]

Ze względu na rozmieszczenie naczyń wieńcowych, zaopatrują one różne obszary mięśnia sercowego. Lewa tętnica wieńcowa zstępująca przednia zaopatruje w krew przegrodę międzykomorową, ścianę przednio-boczną oraz wierzchołek komory. Lewa tętnica okalająca zaopatruje ścianę dolno-boczną. Natomiast prawa tętnica wieńcowa zaopatruje mięsień prawej komory. Niedrożność naczyń wieńcowych potwierdza się w badaniu koronarografii.

Ostry zawał mięśnia sercowego (AMI) można podzielić na dwie główne kategorie: zawał bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) oraz zawał z uniesieniem odcinka ST (STEMI). W obu przypadkach obserwujemy wzrost markerów wrażliwych na uszkodzenie mięśnia sercowego-troponiny T lub I, z co najmniej jedną wartością powyżej 99 percentyla górnej granicy normy. Troponiny osiągają szczytowe stężenie po 12 godzinach. Badanie elektrokardiograficzne (EKG) może dostarczyć nam kolejnych dowodów wskazujących na niedokrwienie, takich jak np. nowy blok lewej odnogi pęczka Hisa, pojawienie się patologicznego załamka Q, zmiany odcinka ST. [Rycina S1, S2,] Należy jednak pamiętać, że około 30% zawałów mięśnia sercowego przebiega bez zmian w zapisie EKG. Badanie echokardiograficzne (ECHO) może pokazać odcinkowe zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego o charakterze hipokinezy lub akinezy w obrębie obszaru niedokrwienia.

Zawał mięśnia sercowego (MI) prowadzi do upośledzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej, co może skutkować znacznym pogorszeniem wydolności serca z obniżeniem frakcji wyrzutowej (EF),

a także generować różnego rodzaju arytmie-zarówno nadkomorowe, jak i komorowe. Kluczowym postępowaniem do jak największego ograniczenia skutków niedokrwienia, a w konsekwencji do przywrócenia przepływu krwi przez niedrożne naczynie jest wczesne rozpoznanie oraz szybkie wdrożenie odpowiedniego postępowania leczniczego.

Złotym standardem postępowania w zawale STEMI jest jak najszybsze wykonanie przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). W przypadku bezobjawowego, stabilnego pacjenta z zawałem NSTEMI, PCI może nie odnieść oczekiwanej korzyści i należy wdrożyć inny schemat postępowania, który będzie opierał się głównie na terapii lekami przeciwplatekcyjnymi.



## Czynniki ryzyka zawału mięśnia sercowego

Czynniki ryzyka zawału można podzielić na modyfikowalne, niemodyfikowalne oraz wtórne do innych schorzeń. [14]

Czynniki modyfikowalne:

- palenie tytoniu
- zaburzenia gospodarki lipidowej
- nadciśnienie tętnicze
- cukrzyca
- otyłość
- niehigieniczny tryb życia
- zażywanie kokainy

Czynniki niemodyfikowalne:

- wiek
- płeć
- dodatni wywiad rodzinny

Inne przyczyny:

- uraz
- zapalenie naczyń krwionośnych
- rozwarstwienie aorty
- niedokrwistość

## Objawy

Do klasycznych objawów zawału mięśnia sercowego należy zamostkowy, stopniowo narastający silny ból w klatce piersiowej, który trwa zwykle > 20 min. Ma on zwykle gniotący, ściskający lub piekący. Może promieniować do żuchwy, lewego ramienia lub barku, a w przypadku zawału ściany dolnej serca-do nadbrzusza. Natężenie bólu nie zależy od fazy oddychania, pozycji ciała oraz nie zmniejsza się po przyjęciu nitrogliceryny pod język. Oprócz charakterystycznego bólu, może także wystąpić:

- duszność
- stan przedomdleniowy lub omdlenie
- zawroty głowy
- kołatanie serca
- nudności, wymioty
- lęk, niepokój

## Postępowanie

W leczeniu zawału mięśnia sercowego obowiązuje podstawowa zasada: im wcześniej, tym lepiej. Najlepsze rokowanie dotyczy pacjentów, u których podjęto interwencję w ciągu godziny od wystąpienia objawów.

Złotym standardem leczenia zawału mięśnia sercowego jest przezskórna interwencja wieńcowa, która polega na wprowadzeniu w miejsce zwężenia tętnicy wieńcowej cewnika balonowego i rozprężeniu balonika. W konsekwencji dochodzi do poszerzenia światła naczynia przywrócenia przepływu krwi. Następnie w celu zmniejszenia ryzyka ponownego zwężenia wszczepia się stent powlekany lekiem, który zmniejsza ryzyko wyrzepienia krwi w jego obrębie.

Każdy pacjent po zawale powinien zażywać kwas acetylosalicylowy, statynę, beta-bloker i inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE-I) lub antagonistę receptora angiotensyny (sartan, ARB).

Dodatkowo przez 12 miesięcy konieczne jest przyjmowanie kłopidogrelu lub innego leku hamującego agregację płytek krwi.

### Istota rehabilitacji kardiologicznej

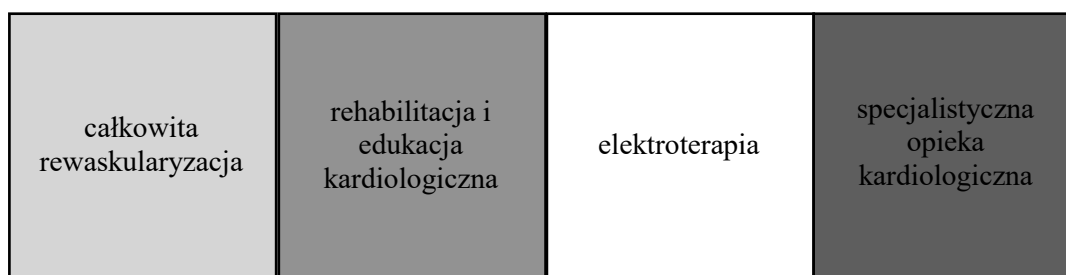
Ryzyko ponownego incydentu wieńcowej po MI po wypisaniu ze szpitala zależą od wielu czynników. Wśród głównych przyczyn wymienia się: nieadekwatną i nieregularną farmakoterapię bądź jej całkowite przerwanie, nieodpowiedni styl życia, choroby współistniejące (szczególnie, gdy są źle kontrolowane) oraz brak lub ograniczony dostęp do opieki kardiologicznej po zakończeniu hospitalizacji.

Rehabilitacja kardiologiczna jest najważniejszą opartą na dowodach naukowych interwencją w profilaktyce wtórnej po ostrym incydencie wieńcowym. Według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego najważniejszą grupą docelową wtórnych działań profilaktycznych są pacjenci z chorobą naczyń wieńcowych na tle miażdżycowym. [15] Pozawałowa rehabilitacja kardiologiczna jest to multidyscyplinarny program obejmujący modyfikację czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, trening fizyczny i psychospołeczny, skrupulatną farmakoterapię oraz ściśle monitorowanie przestrzegania zaleceń oraz regularną ocenę wyników. Całokształt programu rehabilitacji jest dla pacjenta w pełni bezpieczny i korzystny. Powoduje znaczną poprawę komfortu i jakości życia pacjentów. Ponadto wpływa pozytywnie na wydolność i codzienną funkcjonalność chorego, a także zmniejsza odsetek ponownych hospitalizacji.

W trakcie pierwotnej hospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego, lekarze podejmują decyzję o zakwalifikowaniu pacjenta do programu rehabilitacji kardiologicznej. Odbывается ona w warunkach szpitalnych, ambulatoryjnych, domowych oraz w formie telerehabilitacji. Udoskonalenie systemów teleinformatycznych umożliwiło rozpowszechnienie telerehabilitacji, przez co dostęp do rehabilitacji pozawałowej jest łatwiejszy i umożliwia lepsze przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. [17] W trakcie programu pacjenci uczą się zdrowo odżywiać, podejmują aktywność fizyczną zgodnie ze swoimi aktualnymi możliwościami, a także otrzymują wsparcie w rzucaniu palenia tytoniu. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego podstawowe zasady opieki nad pacjentem po ostrym incydencie wieńcowym obejmują:

- całkowitą rewaskularyzację, gdy ta nie była wykonana w trakcie hospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego (wykazano, że niepełna rewaskularyzacja związana jest ze zwiększeniem ponownych incydentów wieńcowych o kilkadziesiąt procent) [16]
- objęcie programem rehabilitacji i edukacji kardiologicznej (wykazano, że takie działania związane są z poprawą rokowania i jakości życia pacjentów oraz wypadają korzystnie pod względem finansowym) [15]
- wszczepienie kardiowertera-defibrylatora, rozrusznika serca lub układu resynchronizującego
- specjalistyczną opiekę kardiologiczną (Pierwsza konsultacja kardiologiczna powinna odbyć się w ciągu 6-8 tygodni od zakończenia hospitalizacji. [4] Opieka ta obejmuje badanie podmiotowe i przedmiotowe, wykonanie EKG, analizę badań dodatkowych oraz ocenę skuteczności i ewentualną modyfikację dotychczasowej farmakoterapii. Zaleca się wykonanie badania echokardiograficznego w czasie 6-12 tygodni po zawale mięśnia sercowego u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) <40%. [18] Należy ocenić profil lipidowy pacjenta po upływie 4-12 tygodni po MI. [19] Często konieczne jest zlecenie dodatkowych badań laboratoryjnych, tj. stężenie kreatyniny, TSH, czy doustny test tolerancji glukozy) [20]

Składowe opieki specjalistycznej po MI przedstawia rycina S3.



Rycina S3. Składowe programu rehabilitacji kardiologicznej po MI.

### Program KOS-Zawał

W październiku 2017r. wprowadzono w Polsce Program Kompleksowej Opieki nad Pacjentem po Zawałe Mięśnia Sercowego (KOS-Zawał), którego głównym celem jest wtórna prewencja, a także optymalizacja strategii leczenia i poprawa jego jakości oraz w końcu, zmniejszenie śmiertelności w tej grupie chorych [8,9]. Program został przygotowany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz przez zespół specjalistów z Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Program KOS-Zawał zakłada objęcie skoordynowaną opieką pacjentów po zawale mięśnia sercowego przez okres 12 miesięcy od momentu wypisania ze szpitala. W tym czasie rekomendowane są średnio cztery konsultacje kardiologiczne [4]. Pierwsza konsultacja powinna uwzględniać badania laboratoryjne (m.in. morfologię krwi, lipidogram, glikemię), badanie echokardiograficzne oraz test wysiłkowy [4,5]. W trakcie kolejnych wizyt może być konieczne powtórne wykonanie tych samych badań lub zlecenie dodatkowych. Powyższe konsultacje oraz badania mogą być realizowane w ośrodkach, które prowadzą programy kompleksowej edukacji oraz rehabilitacji kardiologicznej [4].

Program KOS-Zawał zapewnia pacjentom dostęp do kompleksowej opieki, która obejmuje cztery podstawowe moduły działań [5]. Moduł I dotyczy leczenia ostrej fazy zawału mięśnia sercowego, w tym leczenia inwazyjnego, angioplastyki wieńcowej, pomostowania tętniczego oraz leczenia zachowawczego. Moduł II obejmuje edukację i rehabilitację kardiologiczną pacjenta podczas pobytu na oddziale rehabilitacyjnym lub oddziale dziennym, a także za pośrednictwem telerehabilitacji [4,5]. Moduł III obejmuje elektroterapię (tj. wszczepienie ICD lub CRT-D) [4,5]. Moduł IV stanowi podsumowanie stanu klinicznego pacjenta i obejmuje wykonanie kontrolnych badań laboratoryjnych [6].

### Podsumowanie

Rehabilitacja kardiologiczna obejmuje kontrolę czynników ryzyka, zapewnia regularną specjalistyczną opiekę kardiologiczną oraz daje możliwość pełnej rewaskularyzacji. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że systematyczne kontrole po ostrym incydencie wieńcowym wiążą się z dużym odsetkiem przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów i ze znacznie mniejszą częstością występowania ponownych incydentów wieńcowych.

W Polsce także istnieje program rehabilitacji kardiologicznej KOS-Zawał, który obejmuje co najmniej 4 wizyty w ciągu 12 miesięcy od momentu wypisania ze szpitala z powodu MI i zapewnia pacjentowi dostęp do wysokospecjalistycznej opieki w trakcie jego trwania. Udowodniono znaczną poprawę rokowania i jakości życia w grupie pacjentów z niego korzystających oraz zmniejszenie odsetka ponownych incydentów wieńcowych.

1. Zgoda pacjenta: nie dotyczy
  2. Dane pozyskano z PubMed i Google Scholar.
  3. Ocena etyczna: nie dotyczy
  4. Wkład autora:
    - Konceptualizacja Adriana Misilo, Monika Sosna, Krzysztof Olczyk, Krzysztof Mordoń
    - Metodologia Adriana Misilo, Krzysztof Olczyk
    - Oprogramowanie Monika Sosna, Krzysztof Mordoń
    - Analiza formalna Adriana Misilo, Monika Sosna
    - Przechowywanie danych Monika Sosna, Krzysztof Olczyk, Adriana Misilo
    - Wizualizacja Adriana Misilo, Krzysztof Mordoń
    - Nadzór Adriana Misilo, Monika Sosna, Krzysztof Olczyk, Krzysztof Mordoń
- Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

5. Konflikt interesów: nie dotyczy
6. Finansowanie: nie dotyczy
7. Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej: nie dotyczy
8. Oświadczenie o świadomej zgodzie: nie dotyczy
9. Oświadczenie o dostępności danych: nie dotyczy

## References

1. World Health Organization (WHO). The World Health Report. WHO, 2019 (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>)
2. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J, 2021; 33: 3227-3337.
3. Jankowski P, Niewada M, Bochenek A, Bochenek-Klimczyk K, Bogucki M, Drygas W, Dudek D, Eysymontt Z, Grajek S, Kozierkiewicz A, Mamcarz A, Olszowska M, Pająk A, Piotrowicz R, Podolec P, Wolszakiewicz J, Zdrojewski T, Zielińska D, Opolski G, Stępińska J. Optymalny Model Kompleksowej Rehabilitacji i Wtórnej Prewencji. Kardiologia Polska, 2013; 71(9): 995-1003.
4. Jankowski P, Gąsior M, Gierlotka M, Cegłowska U, Słomka M, Eysymontt Z, Gałaszek M, Buszman P, Kalarus Z, Kaźmierczak J, Legutko J, Sujkowska G, Matusiewicz W, Opolski G, Hoffman P. Opieka koordynowana po zawale serca. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Agencji Technologii Medycznych i Taryfikacji. Kardiologia Polska, 2016, 74(8): 800-811
5. Kubielas G, Diakowska D, Uchmanowicz I. Survival analysis of patients with acute coronary syndrome receiving comprehensive coordinated care after myocardial infarction (KOS-Zawał). Kardiologia Polska, 2022; 80(3): 315-321
6. Sobieszek A, Milewski K. Koordynowana Opieka Specjalistyczna dla pacjenta po zawale serca-KOS-Zawał. Kardiologia Inwazyjna, 2017; 12(5): 4-6
7. Gąsior M, Wita K, Buszman P, Mizia-Stec K, Kalarus Z, Nowalany-Kozielska E, Sikora J, Wojakowski W, Gołba K, Milewski K, Pączek P, Cieśla D, Gąsior Z, Rozentryt P, Nessler J, Jankowski P, Niedziela J. Managed Care after Acute Myocardial Infarction (MC-AMI) improves prognosis in AMI survivors with pre-existing heart failure: A propensity score matching analysis of Polish nationwide program comprehensive post-MI care. Kardiologia Polska, 2022; 80(3): 302-306

8. Kolarczyk-Haczyk A, Konopko M, Mazur M, Żurakowski A, Gąsior M, Rogala M, Jankowski P, Kaźmierczak P, Milewski KP, Buszman PE, Buszman PP. Long-term outcomes of the Coordinated Care Program in Patients after Myocardial Infarction (KOS-MI). *Kardiologia Polska*, 2023;
9. Konopko M, Kolarczyk-Haczyk A, Mazur M, Kaźmierczak P, Żurakowski A, Gąsior M, Jankowski P, Buszman PE, Milewski K, Buszman PP. The Influence of Complete Revascularization and Comprehensive Cardiac Rehabilitation in Patients after Acute Myocardial Infarction (MI). Results from the Coordinated Care after MI Program in Poland. *Journal of the American College of Cardiology*, 2022; 79(9): 1593
10. <https://www.stemlynsblog.org/b26-left-bundle-branch-block-lbbb/>
11. <https://medcases.io/blog-posty/ostre-zespoly-wiencowe>
12. Massberg S, Polzin A. Update ESC-Leitlinie 2017: Duale Antiplättchentherapie [Update ESC-Guideline 2017: Dual Antiplatelet Therapy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2018 Aug;143(15):1090-1093. German. doi: 10.1055/a-0549-8230. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30060279.
13. Scheen AJ. De l'athérosclérose à l'athérombose: D'une pathologie chronique silencieuse à un accident aigu critique [From atherosclerosis to atherothrombosis : from a silent chronic pathology to an acute critical event]. *Rev Med Liege*. 2018 May;73(5-6):224-228. French. PMID: 29926559.
14. Berg DD, Wiviott SD, Braunwald E, Guo J, Im K, Kashani A, Gibson CM, Cannon CP, Morrow DA, Bhatt DL, Mega JL, O'Donoghue ML, Antman EM, Newby LK, Sabatine MS, Giugliano RP. Modes and timing of death in 66 252 patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes enrolled in 14 TIMI trials. *Eur Heart J*. 2018 Nov 7;39(42):3810-3820. doi: 10.1093/eurheartj/ehy556. PMID: 30239711; PMCID: PMC6220126.
15. Perk J, De Backer Guy, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Kardiol Pol*, 2012; 70 (suppl. I): S1–S100.
16. Généreux P, Campos CM, Yadav M et al. Reasonable incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention: the SYNTAX Revascularisation Index. *EuroIntervention*. 2015; 11: 634–642.
17. Piotrowicz E, Piotrowicz R. Cardiac telerehabilitation: current situation and future challenges. *Eur J Prev Cardiol*, 2013; 20: 12–16.
18. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*, 2015; 36: 2793–2867.
19. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011; 32: 1769–1818.
20. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2013; 34: 3035–3087.