

# ЕВРАЗИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST (ОКСБПСТ)

## Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:

Состав рабочей группы в алфавитном порядке: Барбараш О.Л. (д.м.н.), Комаров А.Л. (д.м.н.), Панченко Е.П. (д.м.н.), секретарь – Рытова Ю.К., со-председатель – Староверов И.И. (д.м.н.), со-председатель – Шахнович Р.М. (д.м.н.), Явелов И.С. (д.м.н.)

## Комитет экспертов:

Азизов В.А. (д.м.н., Азербайджан), Григоренко Е.А. (к.м.н., Беларусь), Зелвеян П.А. (д.м.н., Армения), Сарыбаев А.Ш. (д.м.н., Кыргызстан)

Все члены рабочей группы внесли одинаковый вклад в этот документ.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/ конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Шахнович Роман Михайлович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, Москва, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, e-mail: shakhnovich@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-3248-0224

**Отказ от ответственности.** Рекомендации ЕАК отражают точку зрения ЕАК и были подготовлены после тщательного изучения научных и медицинских данных, имеющихся на момент их публикации. ЕАК не несут ответственности в случае какого-либо противоречия, несоответствия и / или неоднозначности между Рекомендациями ЕАК и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, выпущенными соответствующими органами общественного здравоохранения, в частности, в отношении правильного использования медицинских или терапевтических стратегий. Медицинским работникам рекомендуется в полной мере учитывать Рекомендации ЕАК при оценке своего клинического суждения, а также при определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Тем не менее, Рекомендации ЕАК никоим образом не отменяют индивидуальную ответственность медицинских работников за принятие надлежащих и точных решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и в консультации с этим пациентом и, при необходимости и / или необходимости, опекуна пациента. Рекомендации ЕАК не освобождают медицинских работников от полного и тщательного рассмотрения соответствующих официальных обновленных рекомендаций или руководств, выпущенных компетентными органами

ми общественного здравоохранения, для рассмотрения каждого медицинского случая в свете современных научно обоснованных рекомендаций в соответствии с их этическими и профессиональными обязательствами. Кроме того, медицинский работник обязан проверять действующие правила и положения, касающиеся лекарств и медицинских изделий, на момент назначения по рецепту.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, инфаркт миокарда без подъемов сегмента ST, нестабильная стенокардия, чрескожное коронарное вмешательство.

**Для цитирования:** Барбараш О.Л., Комаров А.Л., Панченко Е.П., Староверов И.И., Шахнович Р.М., Явелов И.С. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ) (2021). Евразийский кардиологический журнал. 2021; (4):6-59, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-4-6-59>

# EURASIAN CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NON-ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME (NSTEMI-ACS)

---

## The working group, in alphabetical order:

Ol'ga L. Barbarash (Dr. of Sci. (Med.)), Andrej L. Komarov (Dr. of Sci. (Med.)), Elizaveta P. Panchenko (Dr. of Sci. (Med.)), secretary – Yuliya K. Rytova, co-chair – Igor' I. Staroverov (Dr. of Sci. (Med.)), co-chair – Roman M. Shahnovich (Dr. of Sci. (Med.)), Igor' S. Yavelov (Dr. of Sci. (Med.))

## Expert Committee:

Parunak A. Zelveyan (Dr. of Sci. (Med.), Armenia), Elena A. Grigorenko (Cand. of Sci. (Med.), Belarus), Vasadat A. Azizov (Dr. of Sci. (Med.), Azerbaijan), Akraj Sh. Sarybaev (Dr. of Sci. (Med.), Kyrgyzstan)

---

All members of the working group contributed equally to the document.

Members of the Working Group confirmed the lack of financial support / conflict of interest.

---

**Corresponding author:** Roman M. Shahnovich (Dr. of Sci. (Med.)) Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, 121552, Moscow, st. 3rd Cherepkovskaya, 15a, Email: shahnovich@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-3248-0224

---

**Disclaimer.** The EAC Guidelines represent the views of the EAC, and were produced after careful consideration of the scientific and medical knowledge, and the evidence available at the time of their publication. The EAC is not responsible in the event of any contradiction, discrepancy, and/or ambiguity between the EAC Guidelines and any other official recommendations or guidelines issued by the relevant public health authorities, in particular in relation to good use of healthcare or therapeutic strategies. Health professionals are encouraged to take the EAC Guidelines fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic, or therapeutic medical strategies; however, the EAC Guidelines do not override, in any way whatsoever, the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and, where appropriate and/or necessary, the patient's caregiver. Nor do the EAC Guidelines exempt health professionals from taking into full and careful consideration the relevant official updated recommendations or guidelines issued by the competent public health authorities, in order to manage each patient's case in light of the scientifically accepted data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional's responsibility to

verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription.

**Key words:** acute coronary syndrome, myocardial infarction, non-ST-segment elevation myocardial infarction, percutaneous coronary intervention.

---

**For citation:** Ol'ga L. Barbarash, Andrej L. Komarov, Elizaveta P. Panchenko, Igor' I. Staroverov, Roman M. Shahnovich, Igor' S. Yavelov. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) (2021). Eurasian heart journal. 2021; (4):6-59, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-4-6-59>

## СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ / THE WORKING GROUP

**Барбараш Ольга Леонидовна**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия (**Ol'ga L. Barbarash**, Corresponding Member RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia), ORCID: 0000-0002-4642-3610

**Комаров Андрей Леонидович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия (**Andrei L. Komarov**, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-9141-103X

**Панченко Елизавета Павловна**, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия (**Elizaveta P. Panchenko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-9158-2522

**Староверов Игорь Иванович**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела неотложной кардиологии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия (**Igor' I. Staroverov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Head of the Department of Emergency Cardiology, Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-00049-6101.

**Шахнович Роман Михайлович**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия (**Roman M. Shahnovich**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Department of Emergency Cardiology, Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-3248-0224.

**Явелов Игорь Семенович**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия (**Igor' S. Yavelov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center of Preventive Medicine, Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-2816-1183.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	9
1. Предисловие .....	10
2. Основные термины и определения .....	11
3. Рубрики МКБ-10 для ОКС .....	11
4. Этиология и патогенез острого коронарного синдрома .....	12
5. Эпидемиология .....	12
6. Диагностика ОКСБпСТ .....	13
6.1. Клиническая картина .....	13
6.2. Физикальное обследование .....	13
6.3. ЭКГ .....	13
6.4. Маркеры повреждения миокарда .....	14
6.4.1. Сердечные тропонины .....	15
6.4.2. Высокочувствительный тест для определения тропонина (вч-тропонин) .....	15
6.4.3. Алгоритмы исключения, подтверждения диагноза острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST по данным уровня в/ч сердечного тропонина .....	15
6.5. Инструментальные методы обследования .....	17
6.5.1. Эхокардиография .....	17
6.5.2. Стресс-эхокардиография .....	17
6.5.3. Радионуклидные методы .....	17
6.5.4. Магнитно-резонансная томография (МРТ) .....	17
6.5.5. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) .....	18
6.6. Стратификация риска .....	18
6.7. Критерии диагноза ИМ .....	18
6.7.1. Критерии диагностики острого ИМ 1 и 2 типов .....	18
7. Дифференциальная диагностика .....	18
8. Лечение .....	21
8.1. Стратегия инвазивного лечения в стационаре .....	21
8.2. Способы инвазивного лечения .....	21
8.3. Особенности коронарного шунтирования у пациентов с ОКСБпСТ .....	22
8.4. Особенности инвазивного лечения ОКСБпСТ при кардиогенном шоке .....	23
8.5. Антитромботическое лечение .....	24
8.5.1. Антиагреганты и двойная антитромбоцитарная терапия .....	24

8.5.2. Предварительная/догоспитальная терапия антиагрегантами .....	25
8.5.3. Антикоагулянтная терапия .....	25
8.5.4. Лечение после выписки из стационара .....	27
8.5.5. Лечение в ближайший год после ОКС .....	28
8.5.6. Антитромботическая терапия у больных с ОКСБпСТ .....	30
8.5.7. Антитромботическая поддержка ЧКВ .....	30
8.5.8. Лечение после клинической стабилизации .....	30
8.5.9. Пероральные антикоагулянты препараты, назначаемые в составе многокомпонентной антитромботической терапии .....	30
8.5.10. Антиагрегантные препараты, назначаемые в составе многокомпонентной антитромботической терапии .....	31
8.5.11. Пациенты с ОКСБпСТ, принимающие ОАК и подвергаемые коронарному шунтированию .....	32
8.6. Неантитромботическое медикаментозное лечение ОКСБпСТ .....	33
8.6.1. Обезболивание .....	33
8.6.2. Устранение гипоксемии .....	33
8.6.3. Нитраты .....	33
8.6.4. Бета-адреноблокаторы .....	33
8.6.5. Блокаторы кальциевых каналов .....	34
8.6.6. Ингибиторы апф/блокаторы рецептора ангиотензина .....	34
8.6.7. Блокаторы рецептора альдостерона .....	34
8.6.8. Гиполипидемическая терапия .....	34
8.7. Лечение ОКСБпСТ у особых категорий больных .....	36
8.7.1. Лечение ОКСБпСТ у больных с сахарным диабетом .....	36
8.7.2. Лечение ОКСБпСТ у больных с хронической болезнью почек .....	36
8.7.3. Лечение ОКСБпСТ у больных пожилого возраста .....	36
9. Тактика лечения больных с ОКСБпСТ .....	37
9.1. Показания к госпитализации .....	37
9.2. Первая помощь .....	37
9.3. Лечение, проводимое бригадой скорой медицинской помощи .....	37
9.4. Лечение в стационаре .....	38
9.4.1. Палаты реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) .....	38

9.4.2. Тактика лечения в ПРИТ .....	38
9.4.3. Тактика ведения больных инфарктом миокарда в палате отделения .....	38
10. Вторичная профилактика после ОКСбпST .....	39
10.1. Коррекция образа жизни .....	39
10.1.1. Отказ от курения .....	39
10.1.2. Диета .....	39
10.1.3. Контроль массы тела .....	39
10.1.4. Физическая активность .....	39
10.2. Реабилитация и контроль психологических факторов .....	39

10.3. Антигипертензивная терапия .....	40
10.4. Гипогликемическая терапия у больных с сахарным диабетом .....	40
10.5. Вакцинация против гриппа .....	40
10.6. Обучение больного .....	40
10.7. Лекарственная терапия .....	41
11. Критерии оценки качества медицинской помощи .....	41
12. Приложения .....	42
13. Список литературы .....	50

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ — атеросклеротическая бляшка  
 АВК — антагонисты витамина К  
 АВС — активированное время свертывания крови  
 АГ — артериальная гипертензия  
 АД — артериальное давление  
 АКШ — аортокоронарное шунтирование  
 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент  
 АСБ — атеросклеротическая бляшка  
 АСК — ацетилсалициловая кислота  
 АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время  
 БАБ — бета-адреноблокаторы  
 БКК — блокатор кальциевых каналов  
 БРА — блокаторы рецептора ангиотензина II  
 БРИТ — блок реанимации и интенсивной терапии  
 БСК — болезни системы кровообращения  
 ВГН — верхняя граница нормы  
 ВЧ-тропонин — высокочувствительный тест для определения тропонина  
 ГМС — голометаллические стенты  
 ГНМВ — гепарины с низким молекулярным весом  
 ГП IIb/IIIa-рецепторы — гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa  
 ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия  
 ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение  
 ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента  
 ИБС — ишемическая болезнь сердца  
 ИМ — инфаркт миокарда  
 ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST  
 ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST  
 ИСА — инфаркт-связанная артерия  
 ИМТ — индекс массы тела  
 КА — коронарная артерия  
 КАГ — коронарная ангиография  
 КК — клиренс креатинина  
 КФК — креатинфосфокиназа  
 КШ — кардиогенный шок  
 ЛЖ — левый желудочек  
 ЛНП — липопротеиды низкой плотности  
 ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса  
 ЛПВП — липопротеиды высокой плотности  
 ЛПНП — липопротеиды низкой плотности  
 ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности  
 МНО — международное нормализованное отношение  
 МР — митральная регургитация  
 МРТ — магнитно-резонансная томография  
 МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография

НМГ — низкомолекулярный гепарин  
 НФГ — нефракционированный гепарин  
 ОАК — пероральные антикоагулянты  
 ОИМ — острый инфаркт миокарда  
 ОКС — острый коронарный синдром  
 ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на ЭКГ  
 ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST на ЭКГ  
 ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран этексилат, ривароксабан)  
 СВЛ — стент, выделяющий лекарство  
 СД — сахарный диабет  
 РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
 рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации (с использованием формул CKD-EPI, MDRD)  
 СД — сахарный диабет  
 СИ — сердечный индекс  
 СВЛ — стент, выделяющий лекарства  
 СМП — скорая медицинская помощь  
 СН — сердечная недостаточность  
 ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий  
 ТАТ — тройная антитромботическая терапия  
 УЗИ — ультразвуковое исследование  
 УИР — ускоренный идиовентрикулярный ритм  
 ФВ — фракция выброса  
 ФЖ — фибрилляция желудочков  
 ФК — функциональный класс  
 ФП — фибрилляция предсердий  
 ФР — фактор риска  
 ХБП — хроническая болезнь почек  
 ХС — холестерин  
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность  
 ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство  
 ЧКВ-центр — стационар с возможностью круглосуточного выполнения ЧКВ  
 ЧПЭС — чреспищеводная стимуляция сердца  
 ЧСС — частота сердечных сокращений  
 ЭИТ — электроимпульсная терапия  
 ЭКГ — электрокардиография (электрокардиограмма)  
 ЭхоКГ — эхокардиография  
 CHA2DS2-VASc — шкала риска ишемического инсульта при фибрилляции  
 NYHA — New-YorkHeartAssociation

## 1. ПРЕДИСЛОВИЕ

Острый коронарный синдром (ОКС) является ведущей причиной смертности в большинстве стран. Особенно высокие показатели заболеваемости и смертности от ОКС на постсоветском пространстве, что делает проблему лечения ОКС не только медицинской, но и важной социально значимой в этих странах. В настоящее время мы являемся свидетелями явного прогресса в диагностике и лечении ОКС. Появились новые медикаментозные и инвазивные подходы. Значительно повысился процент восстановления коронарного кровотока с помощью высокотехнологических методик – чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией стента. Это привело к существенному улучшению результатов лечения. Здесь нужно констатировать, что на фоне мировых успехов уровень помощи больным с ОКС на постсоветском пространстве не всегда соответствует принятым стандартам. Правильная, основанная на последних научных достижениях, организация медицинской помощи больным с ОКС на всех этапах: догоспитальном, госпитальном и амбулаторном – залог улучшения результатов лечения в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) не является линейно прогрессирующим, стабильным процессом. Для ИБС характерна смена фаз стабильного течения и обострения болезни. Клиническое обострение ИБС принято называть острым коронарным синдромом (ОКС). Острый коронарный синдром — временный «рабочий» диагноз, который необходим для первичной оценки, стратификации риска, выбора тактики лечения у больных с обострением ИБС. После непродолжительного периода наблюдения и диагностики, обычно не превышающего суток, становится ясно, о каком именно варианте обострения ИБС идет речь: нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST, ИМ с подъемом сегмента ST, либо коронарную природу болевого синдрома исключают. Термин возник в связи с необходимостью оперативно, без промедления выбирать лечебную тактику до установления окончательного диагноза. Кроме того, все состояния, относимые к ОКС, объединены общими патогенетическими механизмами. С точки зрения особенностей развития процесса, возможности быстрой диагностики, выработки тактики лечения, оказалось удобным разделить ОКС на две группы в зависимости от изменений на исходной электрокардиограмме (ЭКГ): ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и ОКС без подъема

сегмента ST (ОКСбпST). При ОКСпST в большинстве случаев в дальнейшем развивается крупноочаговый инфаркт миокарда с формированием патологического зубца Q или без него. У больных с ОКСбпST обычно диагностируют нестабильную стенокардию или мелкоочаговый инфаркт миокарда. Представленные рекомендации посвящены ОКСбпST (рис. 1).

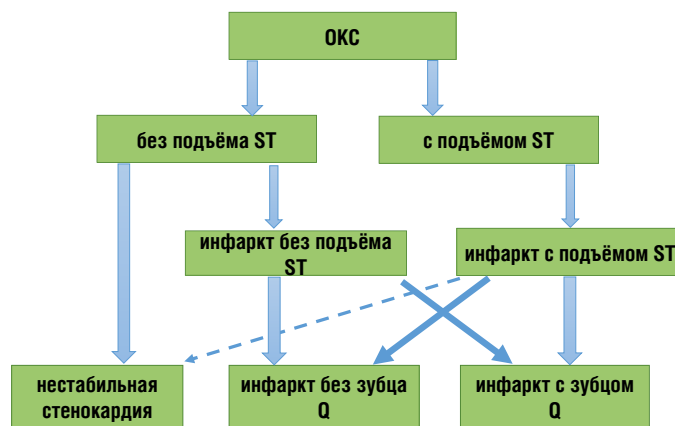


Рисунок 1. Варианты ОКС

Figure 1. Variants of ACS

Настоящее руководство основано на принципах доказательной медицины. Основные наиболее важные положения подкреплены результатами крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Вместе с тем допускаются рекомендации, основанные на мнении экспертов. В зависимости от обоснованности рекомендации делятся на 4 класса и 3 уровня доказательности данных (табл. 1 и 2).

Различия систем здравоохранения и оказания медицинской помощи в разных регионах, а также популяционно-демографические особенности затрудняют разработку рекомендаций, которые могли бы полностью выполняться во всех странах. Эти отличия включают в себя в том числе доступность лекарственных препаратов и средств немедикаментозного лечения, что является особенно актуальным для Российской Федерации и стран СНГ. Следует иметь в виду, что некоторые лекарственные препараты могут быть не зарегистрированы во всех странах-участниках Евразийской ассоциации кардиологов.

Таблица 1. Классы рекомендаций

Table 1. Classes of recommendations

Класс	Определение
Класс I	Данный метод лечения/диагностический подход должен быть использован, польза от его применения существенно превышает сопутствующие риски
Класс IIa	Применение данного метода лечения/диагностического подхода целесообразно, польза от его применения превышает сопутствующие риски
Класс IIb	Данный метод лечения/диагностический подход может быть использован в определенных ситуациях, польза от его применения превышает сопутствующие риски или сопоставима с ними
Класс III	Данный метод лечения/диагностический подход не должен быть использован, т.к. он не оказывает пользы или может причинить вред.

Таблица 2. Уровни доказательности данных

Table 2. Levels of evidence

Уровень	Доказательная база
Уровень А	Доказательства получены в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях или мета-анализах этих исследований
Уровень В	Доказательства получены в одном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании или крупных не рандомизированных исследованиях
Уровень С	В основе клинической рекомендации лежит мнение (соглашение) экспертов и/или результаты небольших исследований, данные регистров



## 2. ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**Голометаллический стент** – стент, представляющий собой металлический каркас из биологически инертного материала.

**Инфаркт миокарда со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ (ИМпST)** – инфаркт миокарда, при котором в ранние сроки заболевания фиксируются стойкие (длительностью более 20 минут) подъемы сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ.

**Инфаркт миокарда без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (ИМбпST)** – инфаркт миокарда, при котором в ранние сроки заболевания отсутствуют стойкие (длительностью более 20 минут) подъемы сегмента ST на ЭКГ.

**Инфаркт-связанная артерия (ИСА)** – артерия, сужение просвета или окклюзия которой является причиной данного инфаркта миокарда

**Нестабильная стенокардия** – недавно возникшая или утяжелившаяся стенокардия, когда тяжесть и продолжительность ишемии недостаточны для развития некроза кардиомиоцитов (выброса в кроток биомаркеров некроза миокарда в количестве, достаточном для диагностики острого инфаркта миокарда). Включает больных с затяжным (более 20 минут) ангинозным приступом в покое, впервые возникшей, прогрессирующей и постинфарктной стенокардией.

**Острое повреждение (некроз) миокарда** – повышение и/или снижение содержания в крови биомаркеров некроза миокарда (предпочтительно сердечного тропонина), которое как минимум однократно превышает 99-й перцентиль значений у здоровых лиц.

**Острый инфаркт миокарда (ОИМ):** острое повреждение (некроз) миокарда вследствие ишемии, подтвержденное характерной динамикой уровня биомаркеров в крови.

**Острый коронарный синдром (ОКС)** – термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать ОИМ или нестабильную стенокардию. Термин “ОКС” используется, когда диагностической информации еще недостаточно для окончательного суждения о наличии или отсутствии очагов некроза в миокарде и, следовательно, представляет собой рабочий диагноз в первые часы и сутки заболевания, в то время как термины “ИМ” и “нестабильная стенокардия” используются при формулировании окончательного диагноза.

**Острый коронарный синдром без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST)** – недавно возникшие клинические признаки или симптомы ишемии миокарда, когда на ЭКГ отсутствуют стойкие (длительностью более 20 минут) подъемы сегмента ST. Может закончиться без развития очагов некроза миокарда (нестабильная стенокардия) или с развитием очагов некроза (инфаркт миокарда, с формированием или без формирования патологических зубцов Q на ЭКГ).

**Острый коронарный синдром со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ (ОКСпST)** – недавно возникшие клинические признаки или симптомы ишемии миокарда в сочетании с наличием стойких (длительностью более 20 минут) подъемов сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ. Может закончиться без развития очагов некроза миокарда (редко) или с развитием очагов некроза (инфаркт миокарда, с формированием или без формирования патологических зубцов Q на ЭКГ).

**Операция коронарного шунтирования** – наложение обходного анастомоза, позволяющего улучшить кровоток дистальнее гемодинамически значимого стеноза в коронарной артерии. В зависимости от методики включает аорто-коронарное, маммаро-коронарное и другие виды шунтирования.

**Первичное чрескожное коронарное вмешательство** – способ

реперфузионного лечения острого коронарного синдрома со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ, когда первым мероприятием по восстановлению проходимости коронарной артерии является чрескожное коронарное вмешательство.

**“Подготовленное” чрескожное коронарное вмешательство** – способ реперфузионного лечения острого коронарного синдрома со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ, при котором вслед за введением полной или половинной дозы фибринолитика, иногда в сочетании с блокатором гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов, безотлагательно выполняется чрескожное коронарное вмешательство.

**Постинфарктная стенокардия** – стенокардия, возникшая в первые 2 недели после инфаркта миокарда.

**“Спасительное” (“спасающее”) чрескожное коронарное вмешательство** – срочное чрескожное коронарное вмешательство после неуспешной тромболитической терапии.

**Стент, выделяющий лекарство** – стент, из структур которого выделяется антипролиферативное вещество, препятствующее образованию неоинтимы и за счет этого способствующее замедлению повторного стенозирования.

**Тромболитическая терапия** – способ реперфузионного лечения острого коронарного синдрома со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ, когда осуществляется медикаментозное восстановление проходимости окклюзированной коронарной с помощью парентерального введения фибринолитического препарата.

**Фармако-инвазивный подход** – способ реперфузионного лечения острого коронарного синдрома со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ, когда в первые сутки после тромболитической терапии выполняется коронарная ангиография и при необходимости ЧКВ (срочно при неуспешной тромболитической терапии или через 2-24 часа от начала тромбозиса при неинвазивных признаках реперфузии миокарда).

**Чрескожное коронарное вмешательство** – восстановление кровотока в стенозированном участке коронарной артерии с использованием чрескожного введения необходимых для этого устройств. Включает чрескожную баллонную ангиопластику, коронарное стентирование и другие, менее распространенные методики. Как правило, если не указано иное, под чрескожным коронарным вмешательством подразумевают коронарное стентирование.

## 3. РУБРИКИ МКБ-10 ДЛЯ ОКС

120. Нестабильная стенокардия.

121. Острый инфаркт миокарда.

121.0. Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда.

121.1. Острый трансмуральный инфаркт нижней стенки миокарда.

121.2. Острый трансмуральный инфаркт миокарда других уточненных локализаций.

121.3. Острый трансмуральный инфаркт миокарда неуточненной локализации.

121.4. Острый субэндокардиальный инфаркт миокарда.

121.9. Острый инфаркт миокарда неуточненный.

122. Повторный инфаркт миокарда.

122.0. Повторный инфаркт передней стенки миокарда.

122.1. Повторный инфаркт нижней стенки миокарда.

122.8. Повторный инфаркт миокарда другой уточненной локализации.

122.9. Повторный инфаркт миокарда неуточненной локализации.

124. Другие формы острой ишемической болезни сердца.

**124.0.** Коронарный тромбоз, не приводящий к инфаркту миокарда.

**124.8.** Другие формы острой ишемической болезни сердца.

**124.9.** Острая ишемическая болезнь сердца неуточненная

#### 4. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Атеросклероз коронарных артерий – основа и первопричина ОКС. Основное патогенетическое звено ОКС – окклюзирующий или неокклюзирующий внутрикоронарный тромбоз. Возможны и другие механизмы: кровоизлияние в атеросклеротическую бляшку (АСБ), отслойка интимы, быстрый рост АСБ, спазм и т.д. Самые частые причины тромбоза — разрыв и эрозия бляшки. АСБ, склонную к разрыву или эрозированную, на поверхности которой развивается тромбоз, называют нестабильной. Коронарную артерию, с которой связано обострение ИБС, принято называть инфаркт- или симптом-связанной. Структурные и функциональные особенности нестабильной АСБ хорошо описаны. Нестабильная АСБ как правило состоит из крупного липидного ядра, включающего в большом количестве воспалительные клетки и относительно мало гладкомышечных клеток, и покрыта истонченной фиброзной капсулой. Провоспалительные цитокины, выделяемые макрофагами и другими клетками, способствуют экспрессии ферментов (металлопротеиназ), приводящих к разрушению коллагенового матрикса покрышки АСБ с последующим ее разрывом. В качестве возможных триггеров воспаления в области АСБ выступают окисленные липопротеиды, инфекция, неспецифическое воспаление, метаболические нарушения (сахарный диабет, гиперурикемия), радиация и т.д. После разрыва АСБ происходит цепь последовательных реакций, приводящих к тромбозу. Взаимодействие тромбоцитов с коллагеном экстрацеллюлярного матрикса бляшки приводит к их активации. В тоже время, макрофаги и гладкомышечные клетки АСБ продуцируют тканевой фактор, запускающий каскад коагуляции. Довольно часто окклюзия развивается в месте гемодинамически незначимого стеноза коронарных артерий (КА). К потерям нестабильности АСБ, которые приводят к тромбозу, относят также эрозию кальцинированные узелки. Разрыв АСБ наблюдается в 65-75% случаев, эрозия – 15-20%, кальцинированные узелки – 2-6%. В КА больных с ОКС обычно находят несколько нестабильных АСБ, что говорит о распространенном характере процессов дестабилизации.

Сердце относят к органам, наиболее чувствительным к ишемии. При отсутствии эффективного коллатерального кровообращения, в случае тотальной окклюзии крупной коронарной артерии уже через 30 мин начинается гибель кардиомиоцитов. Подобная динамика некроза миокарда обуславливает крайнюю важность раннего начала лечения ИМ. При ИМ в большинстве случаев происходит необратимое повреждение обширного участка миокарда, в результате чего нарушается, прежде всего, сократительная функция ЛЖ, изменяются его форма, размер, толщина миокарда. В зоне ИМ отмечают истончение ткани, расширение полости ЛЖ вплоть до развития аневризмы сердца (обширного некротического участка сердца в зоне инфаркта). Эти процессы называют ремоделированием сердца. Одна из основных задач терапии ИМ заключена в уменьшении процессов ремоделирования.

Причиной ИМ 2 типа являются заболевания или состояния, сопровождающиеся снижением доставки кислорода или увеличение потребности в нем. Причины могут как кардиальными (аритмия, гипертрофия ЛЖ и т.д.), так и экстракардиальными (анемия, артериальная гипертензия, почечная, дыхательная недостаточность и т.д.).

В эпидемиологическом исследовании *INTERHEART* изучали вклад основных факторов кардиального риска в развитие ИМ. Оказалось, что у 90% больных ИМ за возникновение болезни были ответственны 9 хорошо известных «классических» факторов риска. К ним относят гиперлипидемию, курение, сахарный диабет, АГ, абдоминальное ожирение, психосоциальные причины (стресс, депрессия и т.д.), низкую физическую активность, неправильную диету и потребление алкоголя. Наиболее существенный вклад в развитие ИМ внесли первые два фактора [1]. Таким образом, коррекция хорошо известных факторов риска может предотвратить значительное количество случаев ИМ. Несмотря на это, продолжается активный поиск новых факторов риска ИМ, прежде всего генетических и биохимических.

#### 5. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В Европе, в странах Северной Америки и других развитых странах в последние десятилетия отмечается снижение смертности от ИБС. В то же время различные формы ИБС по-прежнему занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности, со значительным разбросом показателей в разных странах мира [2,3]. В Европе наиболее высокие стандартизованные коэффициенты смертности от ИБС регистрируются в Беларуси, Украине, Болгарии, Литве и РФ [3]. Болезни системы кровообращения являются ведущей причиной смертей у взрослого населения в РФ (46,3% от общего числе смертельных исходов). В структуре смертности от БСК на долю ИБС в 2018 году пришлось более половины (52,6%). В этом же году ИМ как причина смерти зафиксирован у 54.427 человек (6,5% в структуре смертности при БСК) [данные Росстата [www.gsk.ru](http://www.gsk.ru) на 22.06.2019]. На фоне широкого внедрения инвазивного лечения больных смертность от ИМnST снижается.

В РФ ежегодно регистрируется около 500000 случаев ОКС, из них примарно две трети составляет ОКСбпST. Распространена точка зрения, согласно которой ОКСбпST, является более легким вариантом ОКС по сравнению с ОКСпST. На самом деле ситуация обратная. Средне- и долгосрочный прогноз при ОКСбпST, особенно в отношении ИМбпST, хуже. По данным международного регистра GRACE смертность через 6 месяцев после выписки из стационара для пациентов с ИМnST составила 4,8%, для пациентов с ИМбпST – 6,2 %, для пациентов с нестабильной стенокардией – 3,6% [4]. В 2015 году при анализе российского регистра РЕКОРД-3 были получены похожие данные. У пациентов с ИМбпST частота смертельных исходов после выписки составила 8,6%, у пациентов с ИМnST — 2,8%, у пациентов с нестабильной стенокардией — 3,6% [5]. Более высокие показатели смертности у пациентов с ИМбпST по сравнению с пациентами с ИМnST можно объяснить следующими причинами – пациенты с ИМбпST старше, чаще имеют сопутствующие заболевания, многососудистое поражение коронарных артерий и мультифокальный атеросклероз, им реже проводится реваскуляризация. Относительная заболеваемость ИМnST снижается, в то время как заболеваемость ИМбпST увеличивается [6,7]. По данным американского ретроспективного исследования с 2002 по 2011 год значительно возросла доля заболевших ИМбпST (от общего числа ОИМ) в возрасте от 40 до 64 лет [8]. Однако по-прежнему преобладают пожилые пациенты (старше 75 лет). Заболеваемость ИМбпST выше у женщин, чем у мужчин.

За последние десятилетия госпитальная смертность от ИМбпST уменьшилась. По данным Шведского регистра SWEDEHEART с 1995 по 2014 гг. наблюдалось снижение госпитальной смертности от ИМбпST с 12,4% до 3,7% [9]. Улучшение прогноза связывают с увеличением частоты назначения

лекарственных препаратов с доказанным влиянием на прогноз и широким внедрением инвазивных методов лечения. Согласно этим данным, частота ЧКВ за указанный период увеличилась в несколько раз и достигла 50%. По данным Французского регистра FAST-MI в период с 1995 по 2015 частота проведения ЧКВ у больных с ИМбпСТ увеличилась с 12,5% до 67%. Как следствие, шестимесячная смертность уменьшилась с 17,2% до 6,3% [10]. В РФ в 2020 у больных с ОКСбпСТ ЧКВ проводили в 30% случаев, что говорит о необходимости работы в этом направлении.

## 6. ДИАГНОСТИКА ОКСБПСТ

Предварительный диагноз должен быть поставлен при первом контакте с медицинским работником (врачом, фельдшером, медицинской сестрой или обученным парамедиком, допущенным к оказанию медицинской помощи). Желательно, чтобы была возможность зарегистрировать и интерпретировать ЭКГ (если нельзя обеспечить квалифицированную интерпретацию ЭКГ у постели больного, необходимо наладить систему безотлагательного дистанционного консультирования). Вместе с тем, первоначальный диагноз основывается прежде всего на характерной клинической симптоматике, и во вторую очередь на изменениях ЭКГ.

### 6.1. Клиническая картина

Необходимо оценить характер и продолжительность болевого синдрома. Для ишемии миокарда характерно наличие боли (дискомфорта) за грудиной с возможной иррадиацией в шею, нижнюю челюсть, левую руку. Сила болевого синдрома может быть различной, у отдельных больных он может сопровождаться страхом, возбуждением, выраженными вегетативными расстройствами. Связь с физической нагрузкой характерна для приступа стенокардии и нехарактерна для развивающегося ИМ. Менее характерны изолированная одышка, удушье, боль в верхних отделах живота, тошнота и рвота, слабость, спутанность сознания, сердцебиение, синкопе, а также проявления только в местах иррадиации. Атипичные проявления ишемии миокарда чаще встречаются у женщин, пожилых, больных с сахарным диабетом. Оценка реакции на нитроглицерин для определения связи симптомов с ишемией миокарда не рекомендуется, однако, если после приема нитроглицерина симптомы быстро купировались, то это дополнительный признак, характерный для ишемии [11]. Симптоматика может быть постоянной или волнообразной. Подробнее информацию о нетипичных клинических проявлениях ИМ см. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ). Помочь в постановке диагноза может указание на наличие ИБС, перенесенных ИМ, гиперлипидемии, СД, АГ, отягощенной по ИБС наследственности, по информации, полученной от больного или на основании медицинских документов.

К ОКСбпСТ относится ИМбпСТ и НС. В основе диагноза НС лежат характерные клинические проявления, т.к. уровень маркеров повреждения не повышен, а на ЭКГ может не быть изменений. Важно выделить клинические ситуации, по которым можно судить о развитии НС:

1. Длительный (более 20 мин) дискомфорт в груди
2. Впервые возникшая стенокардия (< 3 месяцев), соответствующая II или III классу по классификации Канадской кардиологической ассоциации
3. Недавняя дестабилизация течения стенокардии, соответствующая как минимум III классу по классификации Канадской кардиологической ассоциации
4. Постинфарктная стенокардия
5. Ранняя послеоперационная (после коронарного

шунтирования, чрескожного коронарного вмешательства) стенокардия.

### 6.2. Физикальное обследование

В случае неосложнённого течения ОКС при физикальном обследовании обычно не выявляют отклонений от нормы. Основная цель осмотра — раннее выявление осложнений и исключения других причин болей в грудной клетке. Необходимо обращать внимание на наличие следующих признаков и симптомов:

- внешний вид больного: тревожность, страх смерти, беспокойство, бледность, цианоз, холодный липкий пот;
- тахикардия или брадикардия, экстрасистолия;
- повышение или снижение АД;
- симметричность АД и пульсации на крупных артериях;
- набухание, пульсация яремных вен (признак сердечной недостаточности);
- ослабление тонов сердца, III или IV тон, шум митральной и трикуспидальной регургитации, трения перикарда, грубый шум при разрыве межжелудочковой перегородки, отрыве или дисфункции папиллярных мышц;
- одышка, кашель, хрипы в лёгких, кровохарканье (признаки сердечной недостаточности);
- неврологические симптомы;
- боль в эпигастрии, других отделах живота, диспепсические явления.

### 6.3. ЭКГ

ЭКГ является важным инструментом для подтверждения обострения ИБС. Вместе с тем, при ОКСбпСТ ЭКГ довольно часто не изменена. Для ОКС характерно острое возникновение изменений на ЭКГ. Поэтому следует стремиться получить ЭКГ, зарегистрированные до настоящего ухудшения, и сопоставить их с текущей. При сохранении симптомов у больных, не имеющих изменений на ЭКГ, характерных для ОКС, необходимо регистрировать ЭКГ повторно. Наличие динамических ишемических изменений на фоне ангинозного приступа свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, в таких случаях инвазивное лечение имеет преимущество [12,13]. Наиболее характерные для ОКСбпСТ изменения заключаются в депрессии сегмента ST. Зубец может быть обычным, возможно появление высокоамплитудного («коронарного») зубца T либо инверсия зубца T. Инверсия зубца T в 5-6 отведениях говорит о неблагоприятном прогнозе [14]. У больных с ИМбпСТ следует мониторировать ЭКГ по крайней мере в течение суток или до проведения ЧКВ.

В последнее время придают особое значение паттернам ЭКГ, свидетельствующим о тяжелом поражении коронарных артерий и неблагоприятном прогнозе:

1. Признаки «стволовой» ишемии миокарда — изменения соответствуют ишемии в бассейне ствола левой коронарной артерии, но также могут встречаться при окклюзии/стенозе проксимального сегмента ПНА, тяжелом многососудистом поражении коронарных артерий, диффузной вторичной субэндокардиальной ишемии (гипоксия, острая анемия и др.), при восстановлении спонтанного кровообращения после остановки сердца и реанимационных мероприятий (рис. 2).

Характеристики:

- Горизонтальная депрессия сегмента ST в более чем шести отведениях (наиболее выражена в отведениях I, II и V4-V6)
- Элевация сегмента ST в отведении aVR более 1 мм
- Элевация сегмента в aVR больше чем в V1 [15,16]



Таблица 3. ЭКГ и мониторинг ЭКГ

Table 3. ECG and ECG monitoring

Рекомендация	Класс	Уровень	Источники
Рекомендовано выполнить ЭКГ в 12 отведениях в течение 10 минут после первого медицинского контакта, и немедленно интерпретировать ЭКГ опытным специалистом	I	B	11, 12, 13, 14, 15
Рекомендовано регистрировать дополнительные отведения ЭКГ, если сохраняется подозрение на ишемию, а стандартная ЭКГ не дает ответа	I	C	
Рекомендована дополнительная регистрация ЭКГ в 12 отведениях в случае повторных симптомов или диагностической неясности	I	C	
Непрерывный мониторинг ритма сердца рекомендован до тех пор, пока диагноз ИМбпST подтвержден или исключен	I	C	
Рекомендовано госпитализировать пациентов с ИМбпST в отделения с возможностью непрерывного мониторингирования ЭКГ	I	C	
При ИМбпST рекомендован мониторинг ритма до 24ч или до ЧКВ (что наступит раньше) пациентам с низким риском аритмий сердца	I	C	
При ИМбпST рекомендован мониторинг ритма >24ч или до ЧКВ (что наступит раньше) пациентам с повышенным риском аритмий сердца	I	C	

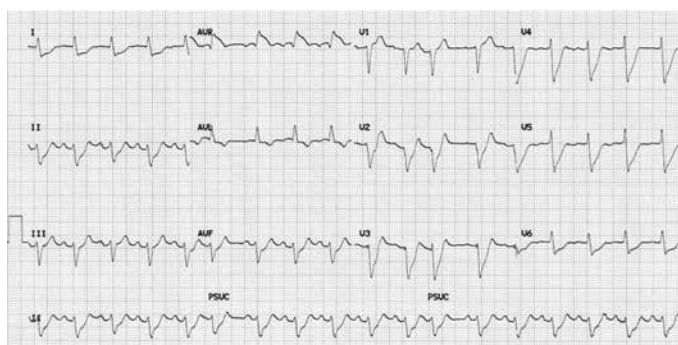


Рисунок 2. ЭКГ при «Стволовой» ишемии миокарда  
Figure 2. ECG in «stem» myocardial ischemia

2. Синдром Де-Винтера — эквивалент ИМпST передней стенки левого желудочка и встречается в 2% случаев острой окклюзии передней нисходящей артерии [17]. Классические критерии ОКпST могут предшествовать и возникать после регистрации синдрома Де-Винтера (рис. 3).

Характеристики:

- Высокие, симметричные зубцы Т в грудных отведениях
- Косовосходящая депрессия сегмента ST более 1 мм в точке J в грудных отведениях
- Элевация сегмента ST (0.5–1 мм) в отведении aVR.

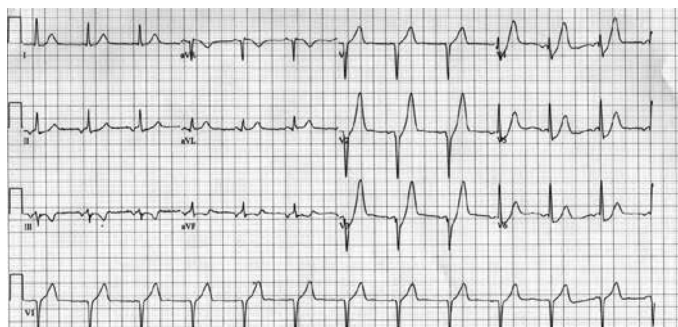


Рисунок 3. ЭКГ – синдром Де-Винтера

3. Синдром Велленса – имеет высокую специфичность в отношении критического остро возникшего стеноза передней нисходящей артерии [18]. Редко может регистрироваться в отсутствие симптомов ишемии (рис. 4).

Характеристики:

- Глубокие, отрицательные (Тип В – 75% случаев) или двухфазные (Тип А – 25% случаев) зубцы Т в отведениях V2-V3 (могут распространяться в пределах V1-V6)
- Изозлектрическая или незначительная элевация сегмента ST (менее 1 мм)
- Отсутствие зубцов Q в грудных отведениях
- Сохранение прогрессии зубцов R в грудных отведениях.

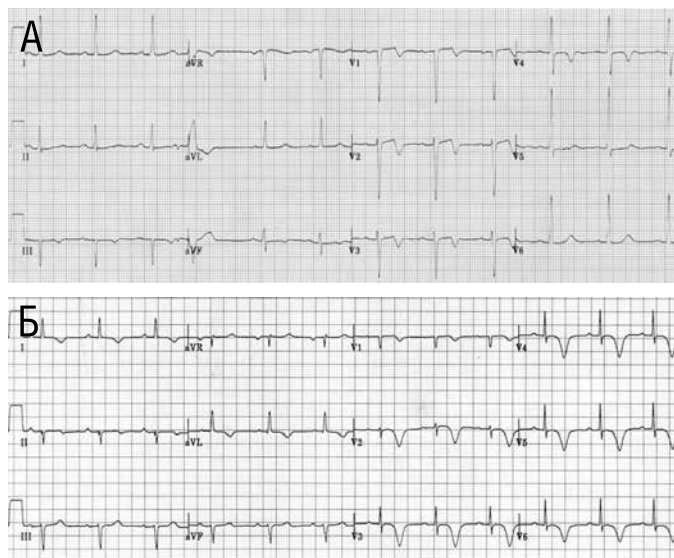


Рисунок 4. А. Синдром Велленса, тип А. Б. Синдром Велленса, тип В  
Figure 4. A. Wellens syndrome, type A. B. Wellens syndrome, type B

#### 6.4. Маркеры повреждения миокарда

Основное патогенетическое звено ИМ — некроз кардиомиоцитов, вследствие которого в периферический кровоток выходят внутриклеточные молекулы, которые в нормальных условиях не определяются или содержатся в низкой концентрации. Эти молекулы (в основном, белковой природы) называют маркерами повреждения миокарда. Повышение уровня маркеров повреждения миокарда — основной, необходимый критерий постановки диагноза ИМ. При первом контакте с больным диагноз ИМ ставят на основании типичной клинической картины и характерной динамики ЭКГ. Взятие крови для определения биомаркеров некроза миокарда (предпочтительно сердечного тропонина) следует производить как можно скорее, т.к. это

может повлиять на тактику лечения. Согласно современным подходам уровень тропонина должен быть определен в течение часа. Для выявления ишемического некроза миокарда с помощью маркеров повреждения необходимо учитывать важное правило: для ИМ характерны не просто повышение уровня маркеров, а особая динамика, заключающаяся в появлении маркера (или существенном повышении концентрации), дальнейшем росте уровня с достижением максимального значения и постепенном снижении до нормальных значений. Если в течение длительного времени уровень маркера повреждения устойчиво повышен, следует искать другую причину, приводящую к выбросу маркера в периферический кровоток, не связанную с ИМ. Ранее использовались различные маркеры повреждения миокарда. В настоящее время эталонным маркером считается сердечные тропонины Т и I, определенные предпочтительно высокочувствительным методом. Тропонин превосходит до сих пор широко используемую МВ-КФК по чувствительности, специфичности, диагностической точности. Кроме неоправданных затрат, возможны конфузные ситуации, когда уровень тропонина в норме, а МВ-КФК повышен [19]. Безусловно, в этом случае речь идет об экстракардиальных причинах МВ-КФК. На уровне экспертных сообществ принято рекомендовать сердечный тропонин в качестве единственного маркера повреждения. Каждый маркер повреждения характеризует специфическое время появления в крови, достижения пиковых значений и нормализации значений.

#### 6.4.1. Сердечные тропонины

Тропоины — регуляторные белки, участвующие во взаимодействии актина и миозина. Тропоины I и T считают кардиоспецифичными. В связи с относительно небольшим молекулярным весом тропонины появляются в периферической крови при повреждении миокарда довольно быстро — через 3–6 ч. У абсолютного большинства здоровых лиц тропонин или не выявляется, или обнаруживается в минимальных количествах — от 0,01 до 0,1 мкг/мл. По чувствительности и специфичности сердечные тропонины превосходят все существующие маркеры повреждения. Тропоины рассматривают как предпочтительные маркеры для диагностики ИМ. Несмотря на высокую специфичность, при ряде заболеваний сердца и болезней, напрямую не связанных с сердцем, уровень сердечных тропонинов может быть повышен. Основные заболевания и состояния, при которых может повышаться тропонин, перечислены в приложении 1.

Для биохимической диагностики острого ИМ должны использоваться методы определения концентрации сердечного тропонина в крови, обеспечивающие коэффициент вариации определений 99-го перцентиля верхней границы нормы не выше 20% (оптимально — не выше 10%).

#### 6.4.2. Высокочувствительный тест для определения тропонина (вч-тропонин)

В последние годы разработаны тесты нового поколения для измерения уровня сердечных тропонинов. Чувствительность этих тестов выше в 1000–10 000 раз по сравнению с обычным анализом — нижний предел определения может достигать 90 пг/л. Вместе с тем, измерение низких концентраций тропонина, приближающихся к нижнему пределу возможностей теста, не имеет диагностического значения, потому что в таких микроскопических количествах тропонин закономерно обнаруживается у большинства здоровых людей. Небольшое повышение тропонина характерно для больных с различной сердечно-сосудистой патологией, не связанной с ОКС: сердечная недостаточность, хроническая ИБС, артериальная гипертензия, ТЭЛА и т.д. Если уровень вч-тропонина превышает 0,05 нг/л и есть другие про-

явления развивающегося ИМ (ангинозный приступ, изменения на ЭКГ), то можно говорить, что повышение маркера связано с острой ишемией. В большинстве случаев при ОКСнST наблюдаются выраженное кратное повышение уровня тропонина. Основным преимуществом вч-тропоинового теста является возможность более ранней диагностики ИМ. Уже через 2 часа после развития ИМ уровень вч-тропонина превышает 99-перцентиль более чем у 90% больных, тогда как при использовании стандартных тестов уровень тропонина к этому времени повышен менее, чем у половины больных. Ранняя диагностика ИМ, особенно в исходно неопределенных случаях (неизмененная ЭКГ и т.д.) позволяет быстрее перевести больного в отделение неотложной кардиологии, раньше начать лечебные мероприятия, включая реваскуляризацию.

#### 6.4.3. Алгоритмы исключения, подтверждения диагноза острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST по данным уровня вч сердечного тропонина

Согласно рекомендациям Европейского Общества кардиологов по лечению и диагностике ОКСбпST 2020 года существует три основных алгоритма подтверждения/исключения острого ИМбпST. Стандартный (трехчасовой) [20] и быстрый (одно или двухчасовой) алгоритмы [21,22,23]. Основное различие алгоритмов во времени повторного определения концентрации вч-тропонина в крови — через 3 часа, 1 час или 2 часа, соответственно.

Согласно последним рекомендациям в качестве первой линии рекомендованы быстрые алгоритмы (рис. 5), в то время как стандартный алгоритм (рис. 6) стал альтернативным. В крупных многоцентровых исследованиях быстрые алгоритмы показали сопоставимый уровень специфичности (отрицательной прогностической ценности), в том числе у пациентов в ранние сроки от начала симптомов (менее 2 часов), лучший баланс эффективности и специфичности по сравнению с трехчасовым протоколом. Преимуществом быстрого алгоритма является возможность более ранней диагностики ИМ, следовательно определение тактики лечения больного, снижение времени пребывания в отделении интенсивной терапии, снижение стоимости лечения [24].

Отрезные значения вч тропонина концентрации в крови (очень низкая, низкая, высокая, отсутствие дельты повышения через 1 или 2 часа, значение дельты повышения через 1 или 2 часа) при применении одно- и двухчасового алгоритмов зависят от применяемой диагностической системы и представлены на рисунке 7.

Исключение острого инфаркта миокарда с последующей выпиской, амбулаторным наблюдением возможно при:

- очень низком значении уровня тропонина в исходном анализе (при условии времени от начала симптомов более 3 часов);
- низком значении уровня тропонина в исходном анализе и отсутствии дельты через 1 или 2 часа [2].

Подтверждение острого ИМ с размещением пациента в палате интенсивного наблюдения, ранней ангиографией возможно при:

- высоком значении концентрации в исходном анализе или наличии соответствующей дельты повышения уровня тропонина через 1 или 2 часа [2].

Если на основании 1- и 2-х часового протокола не удастся поставить диагноз, прибегают к трехчасовой схеме. При наличии дельты повышения тропонина через 3 часа (что соответствует повышению на одну верхнюю границу нормы от исходного в зависимости от применяемой диагностической системы) пока-

зана ранняя ангиография; при отсутствии дельты повышения – дифференциально-диагностический алгоритм. В соответствии с трехчасовой схемой при времени от начала симптомов более

6 часов на момент исходного определения уровня тропонина, его значении ниже верхней границы нормы диагноз ИМ можно исключить без повторного тестирования через 3 часа.

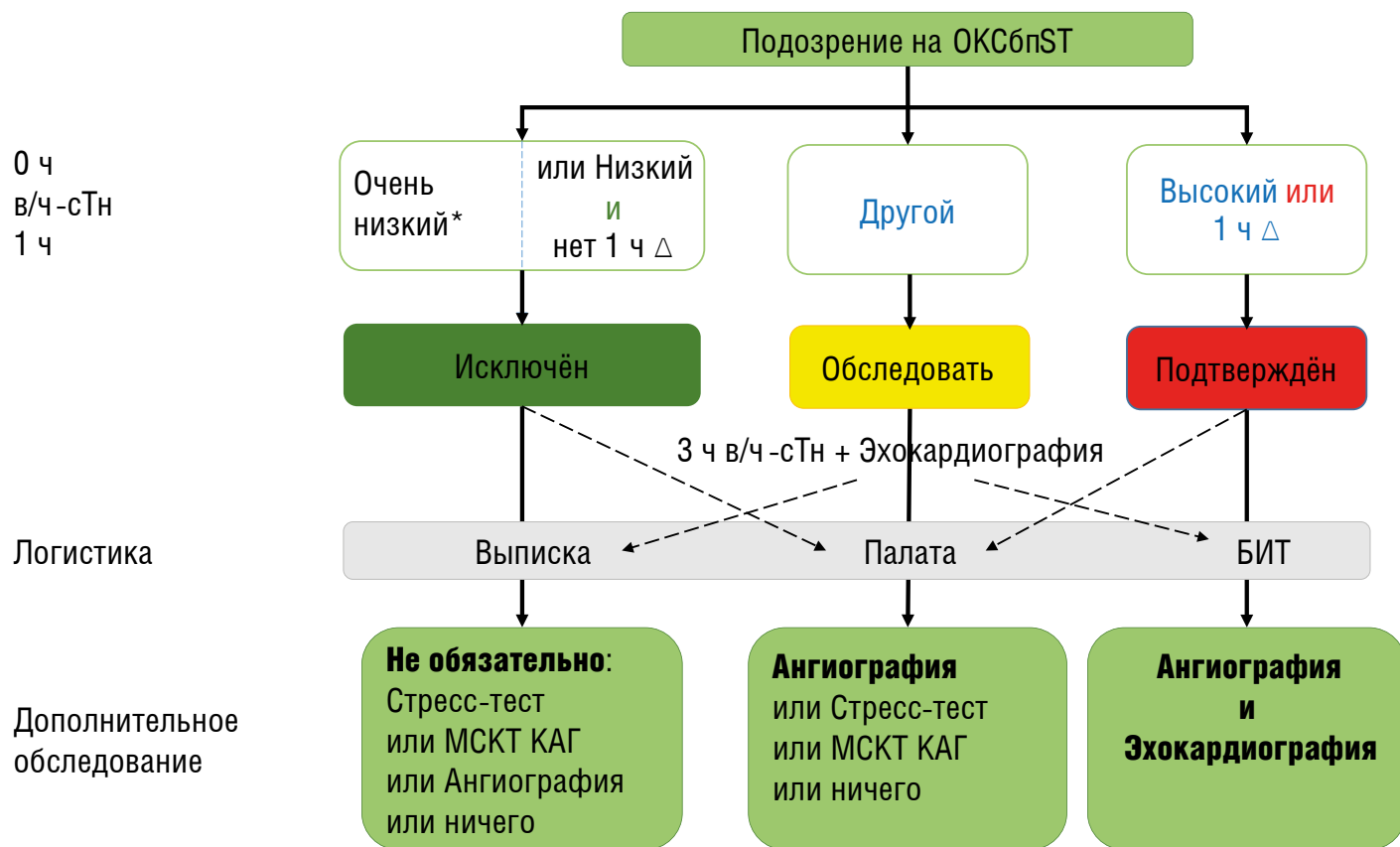


Рисунок 5. 1- и 2-х часовые алгоритмы исключения/подтверждения острого ИМ  
Figure 5. 1- and 2-hour algorithms for excluding / confirming acute myocardial infarction

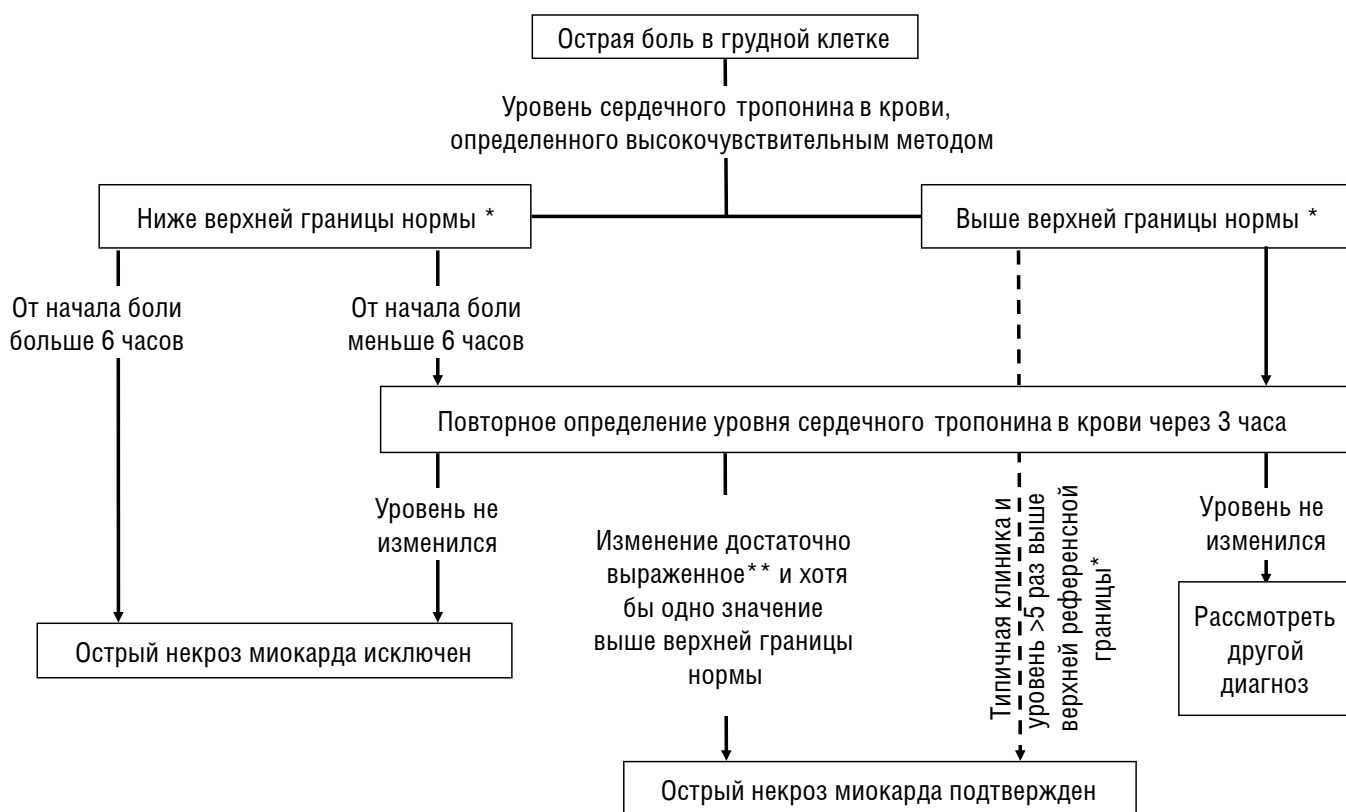


Рисунок 6. Трехчасовой алгоритм исключения острого инфаркта миокарда [11]  
Figure 6. Three-hour algorithm for the exclusion of acute myocardial infarction [11]



0 ч/1 ч алгоритм	Очень низкий	Низкий	Нет 1 ч Δ	Высокий	1 ч Δ
hs-cTn T (Elecsys; Roche)	<5	<12	<3	≥52	≥5
hs-cTn I (Architect; Abbott)	<4	<5	<2	≥64	≥6
hs-cTn I (Centaur; Siemens)	<3	<6	<3	≥120	≥12
hs-cTn I (Access; Beckman Coulter)	<4	<5	<4	≥50	≥15
hs-cTn I (Clarity; Singulex)	<1	<2	<1	≥30	≥6
hs-cTn I (Vitros; Clinical Diagnostics)	<1	<2	<1	≥40	≥4
hs-cTn I (Pathfast; LSI Medience)	<3	<4	<3	≥90	≥20
hs-cTn I (TriageTrue; Quidel)	<4	<5	<3	≥60	≥8
0 ч/2 ч алгоритм	Очень низкий	Низкий	Нет 2 ч Δ	Высокий	2 ч Δ
hs-cTn T (Elecsys; Roche)	<5	<14	<4	≥52	≥10
hs-cTn I (Architect; Abbott)	<4	<6	<2	≥64	≥15
hs-cTn I (Centaur; Siemens)	<3	<8	<7	≥120	≥20
hs-cTn I (Access; Beckman Coulter)	<4	<5	<5	≥50	≥20
hs-cTn I (Clarity; Singulex)	<1	TBD	TBD	≥30	TBD
hs-cTn I (Vitros; Clinical Diagnostics)	<1	TBD	TBD	≥40	TBD
hs-cTn I (Pathfast; LSI Medience)	<3	TBD	TBD	≥90	TBD
hs-cTn I (TriageTrue; Quidel)	<4	TBD	TBD	≥60	TBD

**Рисунок 7. Отрезные значения концентрации в/ч тропонина в крови в зависимости от применяемой диагностической системы**  
**Figure 7. Cut-off values of the concentration of highly sensitive troponin in the blood, depending on the diagnostic system used**

## 6.5. Инструментальные методы обследования

### 6.5.1. Эхокардиография

С помощью ЭХО-КГ выявляют зоны нарушенной локальной сократимости миокарда, обусловленные тяжелой ишемией. Важно помнить, что нарушения локальной сократимости не являются абсолютным доказательством острого ИМ. Подобную картину можно встретить при ранее перенесенном ИМ, гибернции миокарда, миокардитах, предшествующих операциях на сердце, кардиомиопатиях и т.д. Отличительная особенность нарушения локальной сократимости при ранее перенесенном ИМ — истончение участка сердца в зоне рубца. При остром ИМ толщина пораженного участка не отличается от соседних участков миокарда. В сложных случаях может помочь контрастная ЭхоКГ, которая позволяет визуализировать субэндокардиальные отделы, оценивать перфузию миокарда, в том числе на микрососудистом уровне. Возможно использование тканевой доплерографии, которая количественно оценивает как общую, так и локальную сократимость ЛЖ. ЭхоКГ — наиболее точный и доступный метод оценки сократимости ЛЖ при ИМ. При выраженном снижении сократительной функции (фракция выброса [ФВ] <35%) необходимо внимательно следить за симптомами сердечной недостаточности. Величина фракции выброса миокарда ЛЖ — существенный прогностический фактор и необходимый компонент при стратификации риска у больных ИМ. ЭхоКГ — основной метод диагностики ряда механических осложнений ИМ: разрыва межжелудочковой перегородки, разрыва свободной стенки или формирования аневризмы левого желудочка, дисфункции и отрыва папиллярных мышц, внутрисердечного тромбоза. ЭХО-КГ может помочь при диф. диагностике для выявления других причин кардиолгии — диссекция аорты, перикардит, пролапс митрального клапана, ТЭЛА и т.д.

### 6.5.2. Стресс-эхокардиография

Стресс-ЭхоКГ является наиболее точным неинвазивным методом выявления ишемии миокарда. Если на ЭКГ в 12 отведениях нет признаков ишемии, уровень тропонина не повышен и боль в грудной клетке не повторяется, и при этом име-

ются сомнения в коронарном генезе болей в грудной клетке, тест можно выполнить в ближайшее время, в стационаре или после выписки. В качестве стресс-агента используют фармакологические средства (добутамин) или физическую нагрузку. Стресс-ЭхоКГ значительно превосходит обычную нагрузочную пробу (без визуализации) по диагностической точности [25]. Нормальный результат стресс-ЭхоКГ обладает высокой отрицательной предсказательной способностью, у таких больных хороший прогноз [26]. В случае плохой визуализации использование специальных контрастных препаратов может улучшить точность метода [27].

### 6.5.3. Радионуклидные методы

В последнее время чаще используется однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) с различными радионуклидными препаратами (201Тl-таллий, 99Тс-МИБИ и др.). Метод не подходит для уточнения сроков развития ИМ, так как не позволяет отличить свежее поражение от старого. ОЭКТ может с большой точностью оценить перфузию миокарда, определить локализацию ИМ, выявить жизнеспособный миокард. Эту методику используют при ОКС для проведения сцинтиграфии в покое и на фоне нагрузки для выявления ишемии миокарда [28]. Радионуклидные методики активно развиваются. Ведутся работы с использованием специальных изотопов по оценке метаболизма миокарда роли матричных металлопротеиназ в постинфарктном ремоделировании ЛЖ и т.д.

### 6.5.4. Магнитно-резонансная томография (МРТ)

МРТ в динамическом (кино-) режиме позволяет точно, подобно ЭХО-КГ, оценить сократительную функцию миокарда и выявить участки нарушенной сократимости. Преимуществом МРТ является независимость от анатомических особенностей пациента и высокая разрешающая способность. Для выявления очагов инфаркта/фиброза и оценки перфузии миокарда используют парамагнитные контрастные вещества (гадолиний). Признаками поврежденного миокарда являются дефекты перфузии и отсроченное контрастирование. МРТ помогает в дифференциальной диагностике ОКС с рядом заболеваний миокарда, в частности с миокардитом. МРТ с гадолинием яв-



ляется важной методикой для дифференциального диагноза с неишемическим повреждением миокарда. Для ишемического повреждения характерно накопление контрастного препарата субэндокардиально или трансмурально; для неишемического (перикардит, миокардит) – субэпикардиально и интрамурально.

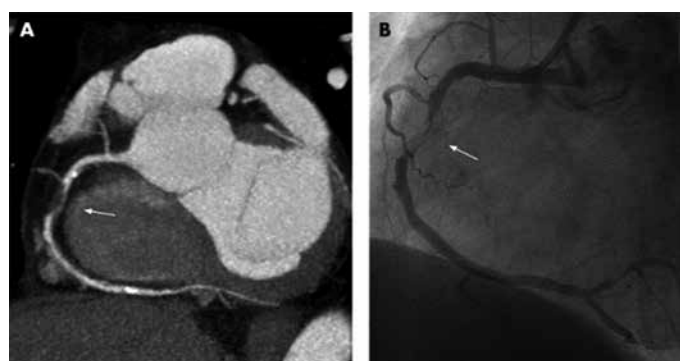
Новым активно развивающимся методом является стресс-MPT, которая позволяет выявлять преходящие дефекты перфузии. В качестве стресс-агента используют фарм. препараты (аденозин) [29].

#### 6.5.5. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)

При ОКС используют МСКТ рентгеноконтрастными препаратами. Использование КТ особенно актуально в диагностически сложных случаях, особенно, когда есть подозрение на тромбоэмболию легочной артерии и диссекцию аорты. В последние 20 лет по мере усовершенствования оборудования возможности визуализации коронарных артерий с помощью МСКТ с введением контрастного препарата заметно увеличились. Метод позволяет оценить степень атеросклеротического поражения артерий, оценить выраженность кальциноза, в ряде случаев зафиксировать внутрикоронарный тромбоз, диссекцию стенки. МСКТ в отличие от КАГ позволяет измерить объем АСБ и обнаружить потенциально опасный признак АСБ – положительное ремоделирование. МСКТ коронарных артерий с контрастированием у больных с подозрением на ОКС позволяет провести быструю неинвазивную оценку изменений в артериях (рис. 8). МСКТ коронарных артерий может рассматриваться как альтернатива инвазивной ангиографии для исключения ОКС в случае низкой/промежуточной вероятности ИБС, когда Вч-тропонин и ЭКГ неинформативны [30,31]. В случае наличия явных клинических и инструментальных признаков ОКС больному сразу должна быть выполнена КАГ, уточнять диагноз с помощью МСКТ нецелесообразно. МСКТ коронарных артерий обладает высокой специфичностью. В случае отсутствия признаков выраженного коронарного атеросклероза больной может быть в ближайшее время выписан [32].

#### 6.6. Стратификация риска

В/ч сердечные тропонины Т и I помимо диагностической ценности обладают прогностической значимостью. При сопоставимой диагностической точности определение в/ч тропонина Т по сравнению с в/ч тропонином I имеет преимущество в



**Рисунок 8. Гемодинамически значимый стеноз в проксимальном сегменте правой коронарной артерии, выявленный методом МСКТ (А), КАГ (В)**

**Figure 8. Hemodynamically significant stenosis in the proximal segment of the right coronary artery, detected by MSCT (A), coronary angiography (B)**

стратификации риска [33,34]. Чем выше уровень в/ч тропонина Т, тем выше риск смерти [35,36,37]. Данные об оптимальных временных интервалах для измерения пиковых концентраций в/ч тропонинов ограничены. Всем пациентам с ОКСбпST необходимо определять уровень креатинина (водит в шкалу GRACE) и рСКФ. BNP и NT-proBNP обладают прогностической ценностью в определении риска смерти, острой сердечной недостаточности и риска развития фибрилляции предсердий как в дополнение к в/ч тропонину, так и не зависимо от него [38,39,40].

Рутинное определение других биомаркеров для стратификации риска, таких как: в/ч СРБ, среднерегионарный про-аденомедуллин (MR-proADM), GDF-15, h-FABP и копептин, не рекомендуется.

Для определения прогноза при ОКСбпST рекомендуется использовать шкалу GRACE (см. приложение 2), варианты которой позволяют провести стратификацию риска во время госпитализации и в отдаленный период (6 месяцев) [41,42]. Высокий риск по шкале GRACE (> 140) является основанием для инвазивной тактики лечения.

Для оценки риска крупных кровотечений в период госпитализации у пациентов, которым была выполнена КАГ, можно использовать шкалу CRUSADE (см. приложение 3). Альтернативой шкалы CRUSADE является недавно разработанная шкала Академического исследовательского консорциума (Academic Research Consortium for High Bleeding Risk - ARC-HBR) (см. приложение 4) [43]. В настоящее время шкала ARC-HBR валидирована [44]. Для оценки риска кровотечений у стентированных пациентов при приеме двойной антитромботической терапии – шкалу PRECISE-DAPT (см. приложение 5).

#### 6.7. Критерии диагноза ИМ [45]

##### 6.7.1. Критерии диагностики острого ИМ 1 и 2 типов

Уровень сердечного тропонина в крови >99-го перцентиля от верхней границы нормы у здоровых лиц как минимум однократно, повышение и/или снижение его концентрации в крови в сочетании как минимум с одним признаком острой ишемии миокарда:

- симптомы ишемии миокарда;
- остро возникшие (или предположительно остро возникшие) ишемические изменения ЭКГ;
- появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости в виде картины, характерной для ишемической этиологии;
- выявление внутрикоронарного тромбоза при коронарной ангиографии или на аутопсии (для ИМ 1 типа).

#### 7. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

На начальном периоде диагностики ОКС очень важно различать ИМ 1 типа и ИМ 2 типа, не связанный с обострением атеросклероза (рис. 9). Не менее актуально дифференцировать ИМ (ишемическое повреждение) от неишемического повреждения. Если фиксируется увеличение уровня маркеров повреждения при повторном определении речь идет об остром повреждении миокарда. Стабильно высокий уровень маркеров является признаком хронического повреждения миокарда. Для доказательств ишемической природы повреждения необходимо наличие клинических или инструментальных признаков ишемии (рис. 10).

Таблица 4. Визуализирующие методики  
Table 4. Imaging techniques

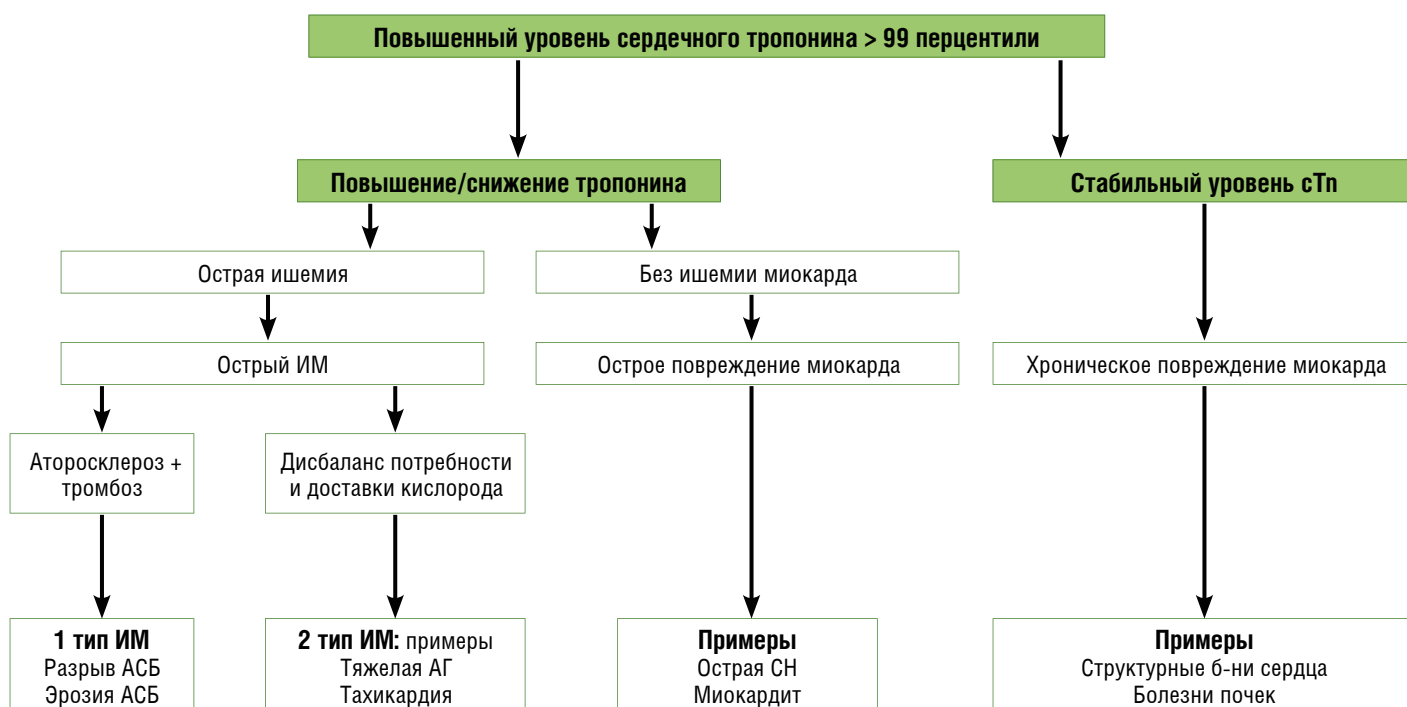
Рекомендация	Класс	Уровень	Источники
У пациентов без повторяющихся болей в груди, нормальной ЭКГ и нормальным уровнем тропонина (предпочтительно, вч-Тн), но с сохраняющимся подозрением на ОКС, для выявления ишемии рекомендовано проведение неинвазивного стресс-теста (предпочтительно, с визуализацией) или КТ-КАГ до решения вопроса об инвазивном лечении	I	B	25, 26, 27, 30, 31
Рекомендована Эхо-КГ для оценки локальной или общей сократимости ЛЖ и подтверждения или исключения диагноза	I	C	
Выполнение КТ-КАГ рекомендовано как альтернатива инвазивной КАГ для исключения ОКС при низком и промежуточном риске ИБС и нормальном уровне тропонина и нормальной или непоказательной ЭКГ	I	A	30, 31

Таблица 5. Диагностика и стратификация риска  
Table 5. Diagnosis and risk stratification

Рекомендация	Класс	Уровень	Источники
Диагностику и начальную оценку краткосрочного риска рекомендовано основывать на сочетании анамнеза, симптомов, витальных показателей, данных физикального обследования, ЭКГ и лабораторной оценке, включающей определения вч-Тн	I	B	11, 12, 13, 20
Рекомендовано определить уровень вч-Тн немедленно после поступления и получить результат в течение 60 мин после взятия крови	I	B	21, 22, 23
Рекомендовано использовать 0ч/1ч алгоритм определения вч-Тн в случае доступности валидированного теста	I	B	21, 23
Дополнительное определение уровня вч-Тн рекомендовано через 3ч, если первые после выполнения тестов в рамках алгоритма 0ч/1ч оставляют подозрение на ОКС	I	B	20, 23, 24
В качестве альтернативы алгоритму 0ч/1ч рекомендовано использовать алгоритм 0ч/2ч с взятием крови в точке 0 часов и 2 часа, если доступен валидированный вч-Тн тест	I	B	21, 22, 23
В качестве альтернативы алгоритму 0ч/1ч должно быть рассмотрено использование быстрого протокола 0ч/3ч, если доступен валидированный вч-Тн (или чувствительный тропониновый тест)	IIa	B	20, 24
Помимо своей диагностической роли, измерение hs-сТн в динамике рекомендовано с прогностической целью	I	B	33,34,35, 36,37
Измерение НУП (BNP; NT-proBNP) в плазме крови следует рассмотреть с целью получения прогностической информации	IIa	B	38,39,40
Должно быть рассмотрено использование прогностических шкал риска	IIa	C	
Не рекомендовано с диагностической целью рутинно определять биомаркеры, такие как КФК, МВ-КФК, с-БСЖК или колептин в дополнении к вч-Тн	III	B	33, 34



Рисунок 9. Основные причины ИМ 2 типа. (модифицировано из Fourth universal definition of myocardial infarction 2018)  
Figure 9. Main causes of type 2 MI (modified from Fourth universal definition of myocardial infarction 2018)



**Рисунок 10. Причины повреждения миокарда. (модифицировано из Fourth universal definition of myocardial infarction 2018)**  
**Figure 10. Causes of myocardial damage. (modified from Fourth universal definition of myocardial infarction 2018)**

Целый ряд заболеваний протекает с клинической картиной, напоминающей ОКС. Необходимо знать особенности клинической картины этих заболеваний, основные методы их диагностики. Ниже перечислены основные заболевания, с которыми приходится дифференцировать ОКСпСТ.

**Расслаивающаяся аневризма аорты** обычно начинается с приступа интенсивной боли в грудной клетке с иррадиацией в спину, часто похожей на боль при ИМ. При физикальном исследовании можно обнаружить грубый систолический шум на аорте, проводящийся на сонные артерии. При распространении расслоения до подключичных артерий отмечают асимметрию пульса. На ЭКГ признаков ишемии миокарда, как правило, не обнаруживают. В редких случаях в патологический процесс могут быть вовлечены устья коронарных артерий, и в этих ситуациях дифференциальная диагностика бывает особенно затруднена, поскольку развивается типичный ангинозный приступ, а на ЭКГ возникают признаки ИМ. При малейших подозрениях на расслоение аорты показаны ЭхоКГ и/или КТ, МРТ. Важность дифференциальной диагностики между ИМ и расслоением аорты определяется также тактикой лечения, поскольку для эффективного лечения ИМ необходима ТЛТ, которая абсолютно противопоказана при расслоении аорты.

**Острый перикардит.** Часто перикариту предшествует простудное заболевание. Больные жалуются на боль в левой половине грудной клетки, связанную с дыханием и усиливающуюся на вдохе, зависящую от положения тела, обычно колющего, режущего характера, иногда по интенсивности сопоставимую с болевым синдромом при ИМ. При аускультации отмечают шум трения перикарда. На ЭКГ выявляют элевацию сегмента ST во многих отведениях (стандартные, грудные), имеющую конкордантный характер (в одном направлении с комплексом QRS). Патологических зубцов Q и комплексов QS нет. Возможно повышение показателей маркеров повреждения миокарда из-за повреждения субэпикардальных зон миокарда. Иногда приходится исключать ОКС на основании КАГ.

При **ТЭЛА** боль часто бывает острой, плевритического характера и сопровождается одышкой, иногда кровохарканьем. При физикальном исследовании следует обратить внимание

на состояние вен нижних конечностей (возможный источник эмболии). При аускультации в легких в первые сутки развития ТЭЛА можно не выслушать патологических изменений, однако при развитии инфарктной пневмонии появляются хрипы, ослабление дыхания. При рентгенографии органов грудной клетки до развития пневмонии отмечают обеднение сосудистого рисунка. На ЭКГ выявляют признаки перегрузки правых отделов сердца (феномен Q3–S1, блокада ПНПГ, R-pulmonale). Подтвердить диагноз можно с помощью вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких, КТ с контрастированием легочных артерий (основной метод). Иногда проводят ангиографию легочных артерий. В большинстве случаев удается обнаружить источник тромбов. Признаком внутрисосудистого тромбообразования является повышение уровня D-димера. Этот анализ может быть использован в качестве скрининг-теста. Если уровень D-димера в пределах нормы, диагноз ТЭЛА маловероятен.

**Острый миокардит.** Иногда миокардиту предшествует простудное заболевание. Острый миокардит по сравнению с ИМ, как правило, развивается в более молодом возрасте. Болезнь может манифестировать с боли в грудной клетке. На ЭКГ возможно снижение амплитуды зубца R в грудных отведениях (даже комплексы QS), однако типичную для ИМ динамику изменений на ЭКГ наблюдают редко, и обычно она бывает связана с сопутствующим коронаритом. Для постановки правильного диагноза часто приходится проводить КАГ, при которой у больных миокардитом, как правило, не выявляют признаков выраженного коронарного атеросклероза.

**Кардиомиопатия Такоцубо,** стрессовая кардиопатия (от японского «такоцубо» — ловушка для осьминога) – транзиторное шарообразное расширение верхушки левого желудочка. Кардиопатия Такоцубо чаще всего манифестирует в виде ангинозного приступа. На ЭКГ могут элевации сегмента ST, иногда ишемические изменения ЭКГ отсутствуют. Основа диагноза – отсутствие ангиографических изменений в коронарных артериях в сочетании с верхушечным акинезом/дискинезом. Другая особенность – несоответствие между большой зоной поражения и незначительным повышением/отсутствием повышения уровня маркеров повреждения. Заболевание чаще встречается

у женщин и, как правило, развивается после большого эмоционального напряжения. Функция левого желудочка обычно полностью восстанавливается в течение нескольких дней или недель. Этиология неизвестна, ведущую роль отводят возспазму и нарушению микроциркуляции.

## 8. ЛЕЧЕНИЕ

### 8.1. Стратегия инвазивного лечения в стационаре

У пациентов с ОКСбпST в стационаре на основании оценки риска неблагоприятного исхода рекомендуется выбрать и реализовать одну из стратегий лечения с целью улучшения прогноза и обеспечения контроля симптомов заболевания: проведение коронароангиографии (КАГ) с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда в первые 2–24 часа госпитализации или первоначальное неинвазивное лечение (см. приложение 6).

Несмотря на известные ограничения доказательной базы, в настоящее время приоритетной для этой категории пациентов является рутинная инвазивная стратегия, основанная на оценке риска неблагоприятных событий. Эта стратегия заключается в намерении подвергнуть КАГ большую долю пациентов очень высокого и высокого риска с последующим решением вопроса о целесообразности реваскуляризации, ее способе (ЧКВ или коронарное шунтирование (КШ)), этапности и сроках. Кроме того, в некоторых ситуациях КАГ является важной диагностической процедурой, подтверждающей или исключающей коронарный генез болевого синдрома в грудной клетке, изменений на ЭКГ и повышения маркеров повреждения миокарда [46].

Пациенты, относящиеся к группе низкого риска, подвергаются селективной инвазивной стратегии с использованием подходов, рекомендованных для пациентов со стабильными формами ИБС [47].

Время выполнения КАГ и проведения реваскуляризирующей процедуры (ЧКВ или КШ) определяется величиной риска развития неблагоприятного исхода:

#### **К критериям очень высокого риска относятся:**

- нестабильность гемодинамики или кардиогенный шок;
- продолжающаяся или повторяющаяся боль в грудной клетке, рефрактерная к медикаментозному лечению;
- угрожающие жизни аритмии или остановка кровообращения; механические осложнения острого ИМ (разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв межжелудочковой перегородки, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана);
- острая сердечная недостаточность с сохраняющимися стенокардией или смещениями сегмента ST на ЭКГ;
- повторные динамические смещения сегмента ST или изменения зубца Т, особенно преходящий подъем сегмента ST;
- депрессия сегмента ST более 1 мм в 6 грудных отведениях в сочетании с элевацией сегмента ST в aVr и/или V1.

У пациентов с ОКСбпST и признаками очень высокого риска неблагоприятного исхода рекомендуется проведение КАГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда в первые 2 часа госпитализации. Неотложная инвазивная стратегия должна быть реализована у таких пациентов независимо от уровня сердечных биомаркеров в крови, изменений на ЭКГ и количества баллов по различным шкалам риска. Стационары без возможности выполнить экстренное ЧКВ должны немедленно переводить таких пациентов в инвазивные центры. Пациенты, пришедшие в сознание после устранения остановки кровообращения,

должны подвергнуться немедленной КАГ [2, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59].

#### **К критериям высокого риска относятся:**

- подъем или снижение концентрации сердечного тропонина в крови, соответствующие критериям ИМ;
- динамические смещения сегмента ST или изменения зубца Т (с симптомами или бессимптомные);
- риск по шкале GRACE >140 баллов;
- рецидивирующие ишемические симптомы, постинфарктная стенокардия.

У пациентов с ОКСбпST и признаками высокого риска неблагоприятного исхода рекомендуется проведение КАГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда в первые 24 ч. госпитализации [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Стационары без возможностей для выполнения ЧКВ должны срочно переводить таких пациентов в инвазивные центры. Если ОКСбпST развился в стационаре, отсчет времени до проведения КАГ при любом риске рекомендуется начать с момента обращения пациента за помощью.

**К критериям низкого риска** относятся пациенты с ОКС с отсутствием признаков отнесения к группе высокого и очень высокого риска. У таких пациентов должна быть применена селективная инвазивная стратегия ведения с использованием подходов, рекомендованных для пациентов со стабильными формами ИБС [60].

Для окончательного решения о целесообразности инвазивного лечения (КАГ до выписки из стационара и возможная реваскуляризация по ее итогам) для более точной оценки риска неблагоприятного исхода рекомендуется выполнить стресс-тест, оптимально с визуализацией миокарда или с оценкой его сократимости [12, 13, 14].

### 8.2. Способы инвазивного лечения

У большинства пациентов с однососудистым поражением рекомендуется выполнять ЧКВ на симптом-связанном стенозе (окклюзии) сразу после проведения КАГ с целью снижения риска развития повторного ИМ. У пациентов с многососудистым поражением выбор метода реваскуляризации требует специального обсуждения с учетом клинического состояния пациента, его предпочтений, распространенности и особенностей коронарного атеросклероза, наличия сопутствующих заболеваний, возможности длительно использовать двойную антитромбоцитарную терапию, потребности в длительном использовании антикоагулянтов. При выборе метода реваскуляризации рекомендуется использовать индекс SYNTAX и те же принципы, что используются для пациентов со стабильной ИБС [61,62,63].

Вопрос о выполнении полной или частичной, одномоментной или поэтапной реваскуляризации у каждого пациента решается индивидуально на основе оценки клинического состояния с учетом сопутствующих заболеваний, особенностей коронарной анатомии, функции левого желудочка (ЛЖ), возможностей конкретного учреждения и предпочтений пациента. Доказательная база по преимуществам полной реваскуляризации несовершенна. Вместе с тем, следует принять во внимание результаты анализа British Cardiac Intervention Society PCI database, продемонстрировавшей значительное снижение совокупного показателя смертности при одномоментной полной реваскуляризации миокарда по сравнению с ЧКВ симптом-связанного сосуда (22,5 и 25,9% соответственно;  $p=0.0005$ ) при среднем сроке наблюдения 4,1 года [64].

При ОКСбпST ЧКВ со стентированием рекомендуется предпочесть баллонной ангиопластикой целью снижения риска развития повторного ИМ и повторных реваскуляризаций [65]. Рекомендуется использовать современные типы стентов, выделяющих лекарство (СВЛ), а не голометаллические стенты (ГМС),



с целью снижения риска повторных реваскуляризаций [66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73].

У пациентов с планируемой непродолжительной двойной антитромбоцитарной терапией (в течение 1 месяца) из-за высокого риска кровотечений современные типы СВЛ рекомендуется предпочесть ГМС [74, 75, 76]. При этом следует помнить, что безопасность прекращения двойной антитромбоцитарной терапии через 1 месяц после имплантации СВЛ у пациентов ОКС изучена недостаточно и оценена не для всех современных типов СВЛ.

При инвазивном вмешательстве на коронарных артериях в качестве предпочтительного для КАГ и ЧКВ рекомендуется доступ через лучевую артерию с целью снижения риска развития кровотечений, смерти, крупных сердечно-сосудистых осложнений и осложнений в месте пункции при условии освоения этого доступа в учреждении, оказывающем помощь пациентам с ОКСбпСТ [77, 78].

### 8.3. Особенности коронарного шунтирования у пациентов с ОКСбпСТ

Около 5-10% пациентов с ОКСбпСТ нуждаются в выполнении КШ [79]. Эту группу пациентов с многососудистым поражением коронарного русла характеризует наибольшая коморбидность (наличие сниженной фракции выброса, митральной дисфункции, мультифокального атеросклероза, нарушений углеводного обмена). Если принято решение о проведении КШ, следует стремиться к выполнению вмешательства без использования искусственного кровообращения (ИК), особенно у пациентов с признаками кальцинированного поражения аорты. У пациентов высокого и очень высокого риска проведение экстренного КШ в более чем 10% сопряжено с риском развития геморрагических событий, ассоциированных с приемом двойной антиагрегантной терапии [80, 81]. При этом у пациентов с симптомами продолжающейся ишемии миокарда и нестабильностью гемодинамики, имеющих показания к КШ, проведение вмешательства рекомендуется выполнить как можно скорее, не дожидаясь восстановления функции тромбоцитов после отмены ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов [82].

Если принято решение об операции КШ у пациентов с ОКСбпСТ без нестабильности гемодинамики, продолжающейся ишемии миокарда и поражения коронарных артерий с очень высоким риском неблагоприятного исхода, ее рекомендуется выполнить через несколько дней на фоне относительной стабилизации и отмены ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов с целью снижения риска кровотечений [83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91]. В отсутствие данных рандомизированных исследований оптимальный временной интервал между диагностической КАГ и выполнением неэкстренного КШ при ОКСбпСТ выбирается индивидуально. У пациентов без признаков продолжающейся ишемии миокарда и нестабильности гемодинамики операцию КШ желательно выполнять минимум через 3 суток после отмены тикагрелора, 5 суток после отмены клопидогрела и 7 суток после отмены прасугрела [38].

При необходимости укорочения временного интервала между отменой ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов и операцией КШ для определения наиболее безопасного времени вмешательства рекомендуется рассмотреть возможность оценки функции тромбоцитов [35, 92, 93, 94, 95, 96]. Вместе с тем, универсальных показателей остаточной реактивности тромбоцитов, при которых безопасно выполнять операцию КШ, нет; каждый метод оценки функции тромбоцитов имеет свои пороговые значения.

Прием АСК рекомендуется продолжать до операции КШ с целью снижения риска рецидива ишемии миокарда [97, 98]. Ис-

ключение составляют пациенты с особенно высоким риском тяжелой периоперационной кровопотери, например, с повторным КШ или с комбинированными, сложными операциями. Сюда же следует отнести пациентов, отказывающихся от переливания препаратов крови. Таким пациентам нужно прервать прием АСК за 3-5 суток до операции. Лечение АСК рекомендуется возобновить через 6-24 ч. после окончания операции КШ с целью снижения смертности и риска повторного ИМ [99, 100, 101]. У пациентов с непереносимостью АСК в эти сроки после операции рекомендуется дать клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг. Прием ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов в послеоперационном периоде рекомендуется возобновить как только это станет возможно, исходя из риска послеоперационных кровотечений для снижения риска повторных ишемических событий [102, 103, 104].

Следует признать, что для пациентов с острыми коронарными синдромами доказательная база для выбора метода реваскуляризации миокарда ограничена и основана на результатах мета-анализа трех исследований (BEST, PRECOMBAT, SYNTAX) [18] с включением всего 1246 пациентов с ОКС. Основная доля пациентов (93,8%) была представлена больными нестабильной стенокардией и всего 6,2% - инфарктом миокарда. Доказано, что у пациентов при наличии многососудистого поражения коронарных артерий и/или стеноза ствола левой коронарной артерии первичная конечная точка (смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) развивалась реже при выполнении КШ по сравнению с ЧКВ (ОР 0.74; 95% ДИ 0.56-0.98;  $p=0.036$ ), в 2 раза реже развивались инфаркт миокарда (ОР 0.50; 95% ДИ 0.31-0.82;  $p=0.006$ ) и необходимость в повторной реваскуляризации миокарда в течение 60 месяцев наблюдения (ОР 0.56; 95% ДИ 0.41-0.75;  $p<0.001$ ). Однако следует акцентировать внимание не только на малом количестве включенных пациентов, преимущественно с низким риском осложнений, а также выполнении реваскуляризации (только КШ) не по экстренным показаниям у стабилизированных пациентов.

Подобные ограничения доказательной базы в выборе способа реваскуляризации миокарда при ОКС имеют место и при обсуждении опции сахарного диабета в качестве коморбидной патологии. Сравнительная эффективность КШ и ЧКВ у пациентов с сахарным диабетом, многососудистым поражением коронарного русла при ОКС оценена в observational ретроспективном исследовании [105], выполненном в условиях реальной клинической практики с использованием критериев включения FREEDOM [106]. 30-дневные и 5-летние исходы оценены у 4661 пациента с СД, из них у 2947 - ОКС. В течение первых 30 дней преимущества КШ над ЧКВ реализовались в виде 2-кратного снижения (ОР 0.49; 95% ДИ 0.34-0.71) частоты развития первичной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), а в период от 30 дней до 5 лет ОР составил 0.67 (95% ДИ 0.55-0.81). С другой стороны, риск инсультов в течение первых 30 дней после вмешательства оказался в 2 раза выше в группе КШ. Ограничениями этого исследования является ретроспективность, отсутствие рандомизации, а также выполнение открытой реваскуляризации миокарда не в первые сутки от развития ОКС. В другом исследовании - результаты субанализа исследования ACUTY в группе пациентов с ОКСбпСТ и сахарным диабетом при многососудистом поражении выявили снижение количества смерти от всех причин, инфаркта миокарда, повторной реваскуляризации в группе КШ по сравнению с ЧКВ. В исследование было включено 326 пациентов (163 в группу ЧКВ, выполненное в среднем в течение 0,8 дня, и 163 в группу КШ, выполняемого в среднем в течение 3,7 дней). Через 30 дней ЧКВ по сравнению с КШ было связано с более низкой частотой обильных кровотечений (15,3% против 55,6%;

$P < 0,0001$ ), переливанием крови (9,2% против 43,2%;  $P < 0,0001$ ) и острым повреждением почек (13,4% и 33,6%;  $p < 0,0001$ ), но характеризовалось большим числом незапланированных процедур реваскуляризации (6,9% и 1,9%;  $P = 0,03$ ). Через 1 год ЧКВ также было связано с более высокой частотой повторных процедур реваскуляризации (19,5% и 5,2%;  $P = 0,0001$ ), с незначительно разными показателями инфаркта миокарда, инсульта и смерти спустя 30 дней и 1 год наблюдения [107].

Кроме того, поводом к проведению экстренного кардиохирургического вмешательства могут быть механические осложнения ИМ (разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв межжелудочковой перегородки, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана) [34, 36].

**Таблица 6. Рекомендации по коронарной реваскуляризации [1]**

**Table 6. Recommendations for coronary revascularization [1]**

Рекомендация	Класс	Уровень	Источники
Немедленная инвазивная стратегия (в течение 2 часов от момента госпитализации) рекомендуется пациентам с наличием критериев очень высокого риска	I	C	
Ранняя инвазивная стратегия (в течение 24 часов от момента госпитализации) рекомендуется пациентам с наличием критериев высокого риска	I	A	3 - 9
Избирательная (селективная) инвазивная стратегия рекомендуется пациентам низкого риска после выполнения стресс-теста или выявления признаком обструктивного поражения коронарных артерий по данным МСКТ-ангиографии	I	A	12, 13, 14, 47, 60,
Отсроченную ангиографию следует провести пациентам ОКСбпСТ и стабильными показателями гемодинамики после успешной реанимации в связи с внебольничной остановкой сердца	Ila	B	48, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57
<b>Технические аспекты процедуры ЧКВ</b>			
Радиальный доступ рекомендуется в качестве стандартного подхода, если отсутствуют дополнительные условия для выполнения процедуры	I	A	77, 78
СВЛ рекомендуются в противовес ГМС независимо от: - клинической картины - типа поражения - планируемого несердечного вмешательства - ожидаемой продолжительности ДАТТ - сопутствующей антикоагулянтной терапии	I	A	66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73
Выбор стратегии реваскуляризации (вмешательство на целевом сосуде, многососудистое ЧКВ или КШ) базируется на оценке клинического статуса пациента и сопутствующих заболеваний, а также тяжести поражения коронарного русла (например, с помощью оценки SYNTAX), в соответствии с принципами для пациентов со стабильной ИБС. Решение о проведении ЧКВ на симптом-связанной артерии не требует междисциплинарного обсуждения.	I	B	61, 62, 63
У пациентов ОКСбпСТ с многососудистым поражением и без проявлений кардиогенного шока следует рассмотреть возможность полной реваскуляризации миокарда	Ila	C	
У пациентов с подозрением на диссекцию коронарных артерий следует использовать внутрикоронарную визуализацию	Ila	C	
Полная реваскуляризация у пациентов с ОКСбпСТ при многососудистом поражении может быть проведена во время индексной ЧКВ	Ilb	C	
Реваскуляризация симптом-несвязанной коронарной артерии может быть проведена под контролем оценки фракционного резерва кровотока	Ilb	B	
У пациентов с ОКСбпСТ и кардиогенным шоком рекомендуется предпочесть ЧКВ с восстановлением кровотока в симптом-связанной артерии независимо от времени возникновения симптомов	I	A	109, 110
В рамках первичной процедуры у пациентов с ОКСбпСТ и кардиогенным шоком рутинное вмешательство на остальных артериях не рекомендуется	I	B	109, 110
Экстренная операция КШ у пациентов с ОКСбпСТ и кардиогенным шоком рекомендуется в случаях, когда коронарная анатомия не подходит для ЧКВ	I	C	
У отдельных пациентов с гемодинамической нестабильностью перед вмешательством рекомендуется рассмотреть возможность использования баллонной внутриаортальной контрпульсации	Ila	C	

#### 8.4. Особенности инвазивного лечения ОКСбпСТ при кардиогенном шоке

У пациентов с ОКСбпСТ и кардиогенным шоком рекомендуется экстренная КАГ для оценки возможности реваскуляризации миокарда [108]. У пациентов с ОКСбпСТ и кардиогенным шоком рекомендуется предпочесть ЧКВ с восстановлением кровотока в симптом-связанной артерии независимо от времени возникновения симптомов; в рамках первичной процедуры рутинное вмешательство на остальных артериях не рекомендуется из-за опасности увеличения смертности и развития острого повреждения почек [109, 110]. Экстренная операция КШ рекомендуется в случаях, когда коронарная анатомия не подходит для ЧКВ [63, 64].

У отдельных пациентов с механическими осложнениями (разрыв свободной стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана) и нестабильностью гемодинамики / кардиогенным шоком перед вмешательством рекомендуется рассмотреть возможность использования баллонной внутриаортальной контрпульсации с целью повышения выживаемости, а также кратковременного использования экстракорпоральной мембранной оксигенации и устройств механической поддержки кровообращения с целью повышения выживаемости [111].

## 8.5. Антитромботическое лечение

### 8.5.1. Антиагреганты и двойная антитромбоцитарная терапия

Тромбоциты играют ключевую роль в инициации и нарастании коронарного тромбоза. Поэтому лекарства, подавляющие функцию тромбоцитов, т.н. антиагреганты или антитромбоцитарные препараты, являются важнейшей составляющей в патогенетической терапии ОКС. Антитромбоцитарные препараты эффективны в отношении предотвращения ишемических событий как в остром периоде ОКС, так и при вторичной профилактике атеротромботических эпизодов. По меньшей мере три класса антиагрегантов доказали свою эффективность у больных ОКС (рис. 11). К ним относятся ацетилсалициловая кислота (АСК), ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов и блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Еще один класс антиагрегантов включает ингибиторы PAR-рецепторов тромбоцитов (ворапаксар). Механизм действия этих препаратов связан с подавлением активации тромбоцитов, вызванной тромбином. Широкого клинического применения ингибиторы PAR-рецепторов не нашли в связи с высоким риском кровотечений.

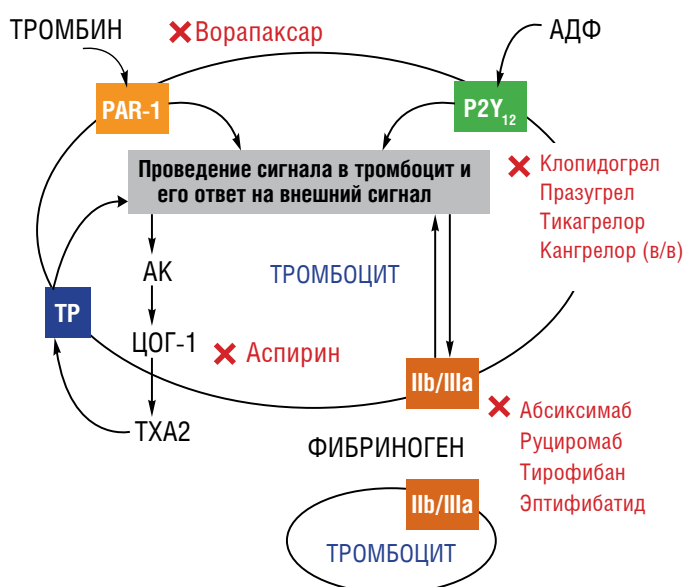


Рисунок 11. Механизмы действия антитромбоцитарных препаратов

Figure 11. Mechanisms of action of antiplatelet drugs

АК – арахидоновая кислота (arachidonic acid);  
PAR-1 – рецептор, активируемый протеазами 1 типа (type 1 protease-activated receptor);  
TP – рецептор к тромбоксану (thromboxane receptor);  
P2Y<sub>12</sub> – рецептор к АДФ (аденозиндифосфату) (receptor for ADP (adenosine diphosphate));  
IIb/IIIa – гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa (receptor for ADP (adenosine diphosphate))

**Аспирин.** АСК, действие которой связано с необратимой блокадой циклооксигеназы 1 типа и уменьшением синтеза тромбосана А2 в тромбоцитах, является основным компонентом антитромботического лечения [112]. АСК при отсутствии противопоказаний должна быть назначена всем больным ОКСбпСТ независимо от тактики лечения (инвазивной или консервативной). При отсутствии регулярного приема АСК в предшествующие несколько суток начальная доза составляет 150–300 мг действующего вещества (для ускорения всасывания таблетку предпочтительно разжевать) – приложение 7. Стартовой терапии АСК с использованием покрытых и кишечнорастворимых форм следует избегать. При невозможности перорального приема допускается в/в путь введения препарата. Оптимальная нагрузочная доза точно не установлена, по-видимому, достаточно болюсного введения 75–250 мг.

**Блокаторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов.** Стандарт лечения ОКСбпСТ включает назначение вместе с АСК второго антитромбоцитарного препарата, ингибирующего P2Y<sub>12</sub> рецептор тромбоцитов. Среди них известны три производных тиенопиридина (не используемый в настоящее время тиклопидин, клопидогрел и прасугрел). Все они являются пролекарствами и должны пройти превращение в печени с помощью изоферментов цитохрома P450 до образования коротко живущих активных метаболитов, которые необратимо модифицируют АДФ рецептор тромбоцитов. Тромбоциты, подвергнутые действию тиенопиридинов (так же, как и действию АСК), не могут восстановить свою функцию на протяжении всего периода жизни (7 дней). Тикагрелор и кангрелор являются прямыми, обратимыми блокаторами P2Y<sub>12</sub> рецепторов, им не требуется метаболическая активация, а их антитромбоцитарный эффект напрямую зависит от присутствия препарата в кровотоке. Основные фармакокинетические и фармакодинамические свойства препаратов представлены в приложении 8.

Выбор препарата зависит от ожидаемого риска развития ишемических событий и кровотечений и выбранной тактики лечения (инвазивной или консервативной).

Результаты исследований III фазы с прасугрелом (TRITON) [113] и тикагрелором (PLATO) [114] свидетельствуют о предпочтительности использования данных препаратов в сравнении с клопидогрелом.

Тикагрелор (первая доза 180 мг, через 12 часов — 90 мг 2 раза в сутки) рекомендован всем больным со средним и высоким риском развития ишемических событий вне зависимости от начальной тактики лечения и предшествующего использования клопидогрела.

Празугрел (первая доза 60 мг, со 2-х суток 10 мг 1 раз в сутки) рекомендован в составе ДАТТ только у больных с ОКСбпСТ, подвергаемых коронарному стентированию, с некоторыми ограничениями, касающимися пациентов с высоким риском кровотечения: перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, старше 75 лет, с массой тела ниже 60 кг (см. приложение 7).

Клопидогрел [115], характеризующийся менее мощным и вариабельным ингибированием тромбоцитов, следует применять только в тех случаях, когда прасугрел или тикагрелор противопоказаны, недоступны или не могут быть назначены из-за неприемлемого уровня кровотечений, либо в составе многокомпонентной антитромботической терапии, включающей пероральные антикоагулянты.

Прямое сравнение прасугрела и тикагрелора выполнено в ходе открытого рандомизированного исследования ISAR-REACT 5 [116], включившего 4018 пациентов с ОКС (ОКСбпСТ и ИМ-пСТ), которым была запланирована ЧКВ. Исследование показало, что лечение прасугрелом по сравнению с тикагрелором

снижало суммарную частоту смерти, ИМ или инсульта (6,9 vs 9,3%,  $P=0,006$ ) без увеличения частоты крупных кровотечений (4,8 vs 5,4%,  $P=0,46$ ). Больные, получавшие тикагрелор, чаще прекращали прием лекарства из-за побочных эффектов. Ретроспективный анализ подгруппы больных с ОКСбпST, включенных в это исследование, также продемонстрировал существенное снижение суммы всех ишемических событий (6,3% против 8,7%) при практически одинаковой частоте кровотечений в группах прасугрела и тикагрелора (4,7% и 5,2%). Ограничения сравнительного исследования прасугрела и тикагрелора ISAR-REACT 5, в числе прочих, включая его открытый дизайн, отсутствие контроля плацебо, а также и ограниченные данные о пациентах, получавших консервативное лечение или подвергнутых коронарному шунтированию. Две последних категории пациентов были представлены в исследовании PLATO, продемонстрировавшем преимущество тикагрелора перед клопидогрелом в т.ч. при отсутствии выполнения коронарного стентирования.

**Внутривенные блокаторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов** (кангрелор [117], на момент написания рекомендаций отсутствует в РФ) характеризуются быстрым началом и прекращением антитромбоцитарного действия. Кангрелор может быть использован в ангиографической лаборатории при отсутствии предварительного назначения, либо невозможности приема пероральных блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов. С учетом быстрого прекращения действия препарата потенциальные преимущества от его перипроцедурального введения могут быть у больных с очень высоким риском кровотечений. Также может обсуждаться использование кангрелора в качестве «моста» перед операцией коронарного шунтирования, в период отмены пероральных блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов.

Еще один класс препаратов, используемых исключительно в ангиографической лаборатории, включает **ингибиторы IIb/IIIa рецепторов**. Эти препараты блокируют ключевой механизм агрегации тромбоцитов, а именно их склеивание посредством связывания молекул фибриногена с активированными IIb/IIIa рецепторами тромбоцитов. Лекарства были изучены до появления клопидогрела, тикагрелора и широкого внедрения ЧКВ. В настоящее время на фоне широкого применения ДАТТ, ингибиторы IIb/IIIa используются, в основном, как спасительное средство при тромботических осложнениях ЧКВ. Основным осложнением, ограничивающим их применение, являются кровотечения. Факторами, повышающими риск кровотечения у больных, получающих ингибиторы IIb/IIIa, являются пожилой возраст, женский пол, почечная недостаточность, малая масса тела, сахарный диабет и ХСН. Следует помнить, что применение ингибиторов IIb/IIIa рецепторов может вызывать тромбоцитопению.

### 8.5.2. Предварительная/догоспитальная терапия антиагрегантами

Предварительная терапия представляет собой стратегию, в соответствии с которой антитромбоцитарные препараты, в первую очередь речь идет об ингибиторах рецептора P2Y<sub>12</sub>, назначаются перед коронарографией, когда анатомия коронарного русла неизвестна. Несмотря на, казалось бы, очевидную целесообразность максимально раннего подавления функции тромбоцитов, доказательств пользы и безопасности такого подхода, получить не удалось. В то же время, больные с подозрением на ОКСбпST представляют собой достаточно гетерогенную группу, в которой рутинная стратегия предварительного назначения антиагрегантов может оказаться вредной в случае диагнозов, отличных от ОКСбпST (например, диссекция аорты или кровотечения, включая внутримозговое). Кроме того, предварительное назначение ДАТТ может увеличить риск кровотечения или отсрочить коронарное шунтирование у пациентов с многососу-

дистым поражением, обнаруженным в ходе диагностической ангиографии или другое необходимое крупное хирургическое вмешательство, в частности при диссекции аорты.

В рандомизированном исследовании ACCOAST [118] предварительное назначение прасугрела у больных ОКСбпST не имело преимуществ по снижению ишемических событий, но, напротив, значительно повышало риск кровотечений. Сходные данные были получены в Шведском наблюдательном регистре SCAAR, включившем 64857 пациентов с ОКСбпST, которые могли получать предварительное лечение тикагрелором, прасугрелом или клопидогрелом. Во всех случаях такая тактика не приводила к улучшению ишемических исходов, а наоборот, ассоциировалась с повышенным риском кровотечений. В исследовании ISAR-REACT 5 стратегия «отсроченного» назначения прасугрела – после оценки коронарной анатомии у больных ОКСбпST также оказалась лучше рутинного предварительного назначения тикагрелора. В исследовании DUBIUS сравнивали предварительное насыщение тикагрелором с назначением блокаторов P2Y<sub>12</sub> (тикагрелора или прасугрела) в момент ЧКВ у больных ОКСбпST с заранее запланированной инвазивной стратегией лечения. Частота ишемических событий (как, впрочем, и кровотечений) оказалась одинакова в сравниваемых группах, что еще раз свидетельствует об отсутствии целесообразности рутинного от предварительного насыщения блокаторами P2Y<sub>12</sub> у больных ОКСбпST, планируемых для ранней ангиографии.

По данным мета-анализов исследований с клопидогрелом и тиаеноперидинами (клопидогрел и прасугрел) не показано, что предварительное/догоспитальное назначение этих препаратов приводит к снижению риска тромботических осложнений, при этом значимо повышается риск кровотечений [119, 120].

Таким образом, принимая во внимание отсутствие доказательной базы, гетерогенность больных, относительно невысокую частоту экстренных вмешательств, рутинное предварительное/догоспитальное лечение ингибитором рецептора P2Y<sub>12</sub> в целом не рекомендуется для больных с ОКСбпST, у которых коронарная анатомия неизвестна и планируется раннее инвазивное лечение. Если по каким-либо причинам раннее инвазивное лечение не планируется, то предварительное, но не догоспитальное, лечение ингибитором рецептора P2Y<sub>12</sub> (предпочтительно, тикагрелором или при невозможности его назначения – клопидогрелом) может быть рассмотрено при невысоком риске кровотечений и отсутствии сомнений в диагнозе.

На догоспитальном этапе все аргументы о нецелесообразности назначения антитромботической терапии приобретают дополнительную актуальность, т.к. на этом этапе гораздо выше вероятность диагностической ошибки и меньше возможностей бороться с неблагоприятными последствиями. Важно помнить, что малейшее подозрение на развитие ОКС является безусловным основанием для госпитализации, а окончательное подтверждение диагноза возможно только в стационаре.

### 8.5.3. Антикоагулянтная терапия

Антикоагуляция рекомендуется всем пациентам в дополнение к антитромбоцитарной терапии независимо от стратегии лечения ОКСбпST. Задача антикоагулянтов в остром периоде ОКСбпST подавить образование или активность ключевого фермента свертывания крови – тромбина и тем самым снизить риск тромботических осложнений. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что добавление антикоагулянтов к антитромбоцитарным препаратам улучшает исходы больных с ОКСбпST. В настоящее время несколько антикоагулянтов для парентерального введения показали свою пользу у больных с ОКСбпST (нефракционированный гепарин, эноксапарин, фондапаринукс и бивалирудин, рис. 12).





обходимо вводить полную дозу НФГ (см. приложение 7), чтобы предотвратить образование тромба на катетере.

В целом следует избегать смены антикоагулянтов, особенно НФГ и НМГ, за исключением случаев добавления НФГ к фондапаринуксу.

Введение парентерального антикоагулянта прекращают после успешного завершения ЧКВ при отсутствии других показаний к их использованию (например, фибрилляция предсердий, тромбоз полости левого желудочка, механический протез клапана и т.д.). Исключение составляет бивалирудин, инфузию которого можно продлить до 4 часов. Неизвестно, однако, способно ли такое продолжение инфузии улучшить исходы после ЧКВ. В отсутствие ЧКВ антикоагулянтное лечение ограничивается периодом госпитализации (до 8 дней). У отдельных категорий больных получающих АСК и клопидогрел, с высоким риском ишемических событий, низким риском кровотечений и без ИИ или ТИА в анамнезе, после прекращения лечения

парентеральными антикоагулянтами возможно назначение ривароксана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки на срок около 1 года (см. ниже).

Резюме рекомендаций по антитромботическому лечению в раннем периоде ОКСбпСТ представлено в таблице 7.

Важно помнить, что преимущество назначения антикоагулянтов доказано при их назначении в стационаре. Все аргументы в отношении нецелесообразности назначения ангиагрегантов на догоспитальном этапе справедливы в отношении антикоагулянтов.

#### 8.5.4. Лечение после выписки из стационара

После ЧКВ при ОКСбпСТ ДАТТ, состоящая из мощного ингибитора рецептора P2Y<sub>12</sub> в дополнение к аспирину, обычно рекомендуется в течение 12 мес., независимо от типа стента, если нет противопоказаний. В конкретных клинических ситуациях продолжительность ДАТТ может быть сокращена (<12 мес.), увеличена (>12 мес.) или изменена (табл. 8).

**Таблица 7. Антитромботическое лечение в раннем периоде ОКСбпСТ у больных, не имеющих потребности в длительном приеме антикоагулянтов**

**Table 7. Antithrombotic treatment in the early period of NSTEMI-ACS in patients who do not need long-term anticoagulants**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источники
<b>Антитромбоцитарная терапия</b>			
Аспирин рекомендуется всем пациентам при отсутствии противопоказаний	I	A	112
Ингибитор рецептора P2Y <sub>12</sub> рекомендуется в дополнение к аспирину. Варианты могут быть:	I	A	113, 114, 115
• Прасугрел у пациентов, подвергаемых ЧКВ	I	B	113
• Тикагрелор независимо от планируемой стратегии лечения (инвазивной или консервативной)	I	B	114
• Клопидогрел, только когда прасугрел или тикагрелор недоступны, не могут переноситься или противопоказаны	I	C	
Прасугрел может считаться предпочтительнее тикагрелора для пациентов с ОКСбпСТ при выборе инвазивной стратегии лечения	IIa	B	116
Антагонисты GP IIb/IIIa следует рассматривать в качестве спасительной меры при наличии признаков no-reflow или тромботических осложнениях	IIa	C	
Кангрелор может быть рассмотрен у больных, не получивших пероральный ингибитор P2Y <sub>12</sub> рецепторов	IIb	A	117
Предварительное лечение ингибитором рецептора P2Y <sub>12</sub> может быть рассмотрено у пациентов с ОКСбпСТ, которым не планируется ранняя инвазивная стратегия и которые не имеют высокого риска кровотечений	IIb	C	
Не рекомендуется рутинное предварительное лечение ингибитором рецептора P2Y <sub>12</sub> пациентам, у которых коронарная анатомия неизвестна и планируется раннее инвазивное лечение	III	A	118, 119, 120
Не рекомендуется рутинное догоспитальное назначение антитромботических препаратов	III	A	118, 119, 120
<b>Периинтервенционная антикоагулянтная терапия</b>			
Парентеральная антикоагуляция рекомендуется всем пациентам в дополнение к антитромбоцитарному лечению во время постановки диагноза и, особенно, во время процедур реваскуляризации. Варианты могут быть:	I	A	121, 122, 123
• НФГ рекомендуется пациентам, которым выполняется ЧКВ.	I	A	123
• В случаях начального консервативного лечения или невозможности обеспечения инвазивного лечения в ранние сроки рекомендуется фондапаринукс. В этом случае рекомендуется однократный болюс НФГ во время ЧКВ	I	B	127
• Эноксапарин (в/в) следует рассматривать у пациентов, предварительно получавших подкожное введение эноксапарина	IIa	B	124, 125
• Бивалирудин может рассматриваться как альтернатива НФГ	IIb	A	126
Смена НФГ и НМГ в процессе лечения не рекомендуется	III	B	125
Прекращение парентеральной антикоагулянтной терапии следует рассматривать сразу же после завершения инвазивной процедуры	IIa	C	

**Таблица 8. Длительная антитромботическая терапия пациентов с ОКСбпST, не имеющих потребности в приеме антикоагулянтов**  
**Table 8. Long-term antithrombotic therapy in NSTEMI-ACS patients who do not need to take anticoagulants**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источники
Пациентам с ОКСбпST, которым имплантировали коронарный стент, рекомендуется ДАТТ (ингибитором рецептора P2Y <sub>12</sub> вместе с аспирином) в течение 12 мес., если нет противопоказаний, таких как высокий риск кровотечения	I	A	113, 114, 115
<b>Продление антитромботической терапии</b>			
Добавление второго антитромботического препарата к аспирину для долгосрочной вторичной профилактики следует рассматривать у пациентов с высоким риском ишемических событий и без повышенного риска крупного или жизнеугрожающего кровотечения	IIa	A	134, 135, 136
Добавление второго антитромботического препарата к аспирину для долгосрочной вторичной профилактики может быть рассмотрено у пациентов с умеренно высоким риском ишемических событий и без повышенного риска большого или жизнеугрожающего кровотечения	IIb	A	134, 135, 136
У пациентов, перенесших ИМбпST, с высоким риском тромботических осложнений, не имевших кровотечений в первый год двойной антитромбоцитарной терапии, рекомендуется рассмотреть возможность назначения тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки в течение 36 месяцев	IIb	B	134
У пациентов с ОКС без инсульта/транзиторной ишемической атаки в анамнезе, имеющих высокий ишемический риск и низкий риск кровотечений и получающих аспирин и клопидогрел, после прекращения парентеральной антикоагуляции можно рассмотреть возможность применения низких доз ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут. в течение примерно 1 года)	IIb	B	130
<b>Сокращение антитромботической терапии</b>			
После имплантации стента пациентам с высоким риском кровотечения (например, PRECISE-DAPT ≥25 или ARC-HBR) следует рассмотреть возможность прекращения терапии ингибитором рецептора P2Y <sub>12</sub> через 3 мес	IIa	B	128
После имплантации стента следует рассмотреть возможность прекращения приема аспирина через 3-6 месяцев с сохранением терапии ингибитором рецептора P2Y <sub>12</sub> в зависимости от баланса ишемического и геморрагического рисков	IIa	A	129
Дезэскалация терапии ингибитором рецептора P2Y <sub>12</sub> (например, с переходом с prasugrel или ticagrelor на clopidogrel) может рассматриваться для пациентов с ОКС, которые считаются неподходящими для применения сильного ингибитора тромбоцитов. Дезэскалация может выполняться без конкретного алгоритма на основании клинической оценки или под контролем тестирования функции тромбоцитов или генотипирования CYP2C19, в зависимости от профиля риска пациента и доступности соответствующих методов диагностики	IIb	A	131, 132, 133

Сокращения: ARC-HBR – шкала Academic Research Consortium – High Bleeding Risk, PRECISE-DAPT – шкала PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy

### 8.5.5. Лечение в ближайший год после ОКС

Большинству больных необходим неопределенно долгий (фактически, постоянный) прием АСК 75 – 100 мг в сутки. Кроме того, при отсутствии противопоказаний, связанных, прежде всего, с высоким риском кровотечений, должна быть продолжена начатая терапия блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов. Обычная продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии составляет 12 месяцев вне зависимости от консервативного или инвазивного подхода к лечению. Возможное удлинение или укорочение периода ДАТТ, а также изменение режима ДАТТ (дезэскалация) зависят от соотношения риска ишемических событий и кровотечений, а также возникновения побочных эффектов, наличия сопутствующих заболеваний, лекарственных взаимодействий и доступности того или иного компонента ДАТТ.

Исследования последних лет показали, что у больных, подвергнутых реваскуляризации с использованием покрытых стентов нового поколения, ДАТТ может быть относительно безопасно прекращена в более ранние сроки. При высоком риске кровотечений (PRECISE-DAPT ≥25 или ARC-HBR; см. приложения 4, 5), следует рассмотреть возможность прекращения терапии ингибиторами рецепторов P2Y<sub>12</sub> через 3-6 мес [128]. У

пациентов с эпизодом кровотечения менее месяца назад или запланированной операцией, которую невозможно отложить, следует рассмотреть возможность ограничения сроков приема аспирина и клопидогрела до 1 мес.

В настоящее время активно изучается новая концепция антитромбоцитарной терапии, предусматривающая ранний переход на монотерапию ингибитором P2Y<sub>12</sub> рецепторов. Пять недавних исследований (n=32 361, у половины больных – ОКС) изучали возможность сокращения продолжительности ДАТТ до 1-3 мес за счет исключения аспирина и сохранения терапии ингибитором P2Y<sub>12</sub> (в трех наиболее крупных исследованиях – TWILIGHT, GLOBAL LEADERS и TICO использовался тикагрелор). Метаанализ этих исследований [129] продемонстрировал существенное снижение крупных кровотечений (на 50-60%), отсутствие негативного влияния на ишемические события и тенденцию к снижению риска смертельных исходов при подобном способе сокращения ДАТТ. Таким образом, стратегия перехода на монотерапию мощным ингибитором P2Y<sub>12</sub> (тикагрелор) может обсуждаться у больных ОКСбпST спустя 3 месяца после индексной ЧКВ. Указанные исследования не включали лиц с высоким риском кровотечений, поэтому остается неясным, может ли подход быть успешно реализован у этих пациентов. На мо-

мент выхода рекомендаций рутинный переход на монотерапию тикагрелором является off-label (не соответствует инструкции).

Еще одной опцией лечения в ближайший год после ОКС может быть назначение ривароксабана в «сосудистой» дозе 2,5 мг 2 раза в день в дополнение к антиагрегантной терапии (АСК или АСК + клопидогрел). В исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 [130] было показано, что такое лечение приводило к снижению ишемических событий, включая тромбоз стента и сосудистую смертность, но увеличивало риск кровотечений, особенно у больных, ранее переносивших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Данные о лечении тикагрелором или прасугрелом вместе с ривароксабаном отсутствуют, поэтому трудно экстраполировать результаты ATLAS ACS 2-TIMI 51 на современную практику, предусматривающую использование сильнодействующих ингибиторов рецептора P2Y<sub>12</sub>. Таким образом, дополнительное назначение ривароксабана логично обсуждать у отдельных категорий больных с высоким риском ишемических событий, низким риском кровотечений и без ИИ или ТИА в анамнезе, получающих АСК и/или ее сочетание клопидогрелом.

**Дезэскалация ДАТТ.** В ряде случаев в первые 12 месяцев после ОКСб/ПСТ может обсуждаться ослабление «интенсивности» ДАТТ – дезэскалация, заключающаяся в замене более активных блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов, лечение которыми было начато в ранние сроки болезни, на клопидогрел.

Опыт проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследований TOPIC [131] и TROPICAL-ACS [132], POPULAR Genetics [133], а также крупных регистров свидетельствует о возможности относительно безопасного перехода с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел в разные сроки после ОКС. Дезэскалация может выполняться без конкретного алгоритма – на основании клинической оценки или под контролем тестирования функции тромбоцитов или генотипирования CYP2C19, в зависимости от профиля риска пациента и доступности соответствующих методов диагностики.

Возможными основаниями для дезэскалации являются: появление или повторение клинически значимых кровотечений, причину которых невозможно выявить или устранить; небольшие повторяющиеся («надоедливые») кровотечения, источник которых устранить не удастся, сказывающиеся на приверженности к лечению; побочные эффекты тикагрелора (одышка, клинические проявления гиперурикемии); возникновение показаний к длительному лечению антикоагулянтами (ФП, ТГВ/ТЭЛА, тромб в полости левого желудочка, имплантация искусственного клапана сердца); возникновение ишемического инсульта или ТИА у получающих прасугрел; ограниченная доступность прасугрела или тикагрелора, не позволяющая обеспечить их регулярный прием, а также социально-экономические проблемы, требующие снизить стоимость лечения. Рутинно рекомендовать дезэскалацию антитромбоцитарной терапии не следует.

С учетом риска возникновения тромботических осложнений для проведения дезэскалации у больных, переживших ОКС, выделяют, в зависимости от давности ОКС, «острый» период (первые 24 часа), ранний период (со 2-х по 30 сутки), поздний (от 31 дня до 12 месяцев) и очень поздний периоды (более 1 года). Осуществлять дезэскалацию в острый и ранний периоды, в целом, нежелательно. Однако при необходимости (кровотечение, потребность в приеме перорального антикоагулянта и т.п.) такое решение может быть принято и в эти сроки ОКС.

Предлагаемые способы перехода с тикагрелора или прасугрела на клопидогрел:

1) В первые 30 дней от начала лечения ОКС и/или ЧКВ: прием внутрь 600 мг клопидогрела через 24 часа от последнего приема тикагрелора или прасугрела. При переходе на клопидогрел из-

за кровотечения или его опасения следует рассмотреть начало приема клопидогрела с поддерживающей дозы (75 мг). Такая же тактика должна вероятно рассматриваться при дезэскалации в связи с приемом ОАК. В последующем доза клопидогрела 75 мг 1 раз в сутки.

2) Спустя 30 дней от начала лечения ОКС и/или ЧКВ: прием внутрь 75 мг клопидогрела через 24 часа от последнего приема прасугрела; прием внутрь 600 мг клопидогрела через 24 часа от последнего приема тикагрелора. При переходе на клопидогрел из-за кровотечения или его опасения следует рассмотреть начало приема клопидогрела с поддерживающей дозы (75 мг). В последующем доза клопидогрела 75 мг 1 раз в сутки.

После завершения стандартного периода ДАТТ (12 мес.) в случае высокого или умеренно высокого риска ишемических событий, низкого риска кровотечений и хорошей переносимости лечения может обсуждаться продление многокомпонентной АТТ за счет добавления к АСК второго антитромботического препарата.

Критерии высокого и умеренно высокого риска ишемических событий, являющиеся основанием для продления терапии, представлены в приложении 9. Выбор критериев риска основан на совокупных данных клинических исследований и регистров продленной антитромботической терапии.

Препаратами выбора могут быть антиагреганты: тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки (исследование PEGASUS [134]) или тиенопиридины – клопидогрел или прасугрел (исследование DAPT [135]), а также антикоагулянт ривароксабан, назначаемый в «сосудистой» дозе (исследование COMPASS [136]) – табл. 9.

При выборе конкретного антитромботического препарата предлагается ориентироваться на критерии отбора больных для включения в соответствующее исследование.

Тикагрелор изучался у больных, перенесших ИМ более года назад и имевших высокий риск коронарных осложнений. К данной категории относили лиц  $\geq 50$  лет в сочетании с как минимум одним из следующих факторов риска – возраст  $\geq 65$  лет, наличие сахарного диабета, требующего медикаментозного лечения, двух и более перенесенных ИМ, многососудистого коронарного атеросклероза, ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/м<sup>2</sup>. Наилучшая польза от добавления тикагрелора к аспирину была отмечена у больных, не имевших продолжительного перерыва в приеме ДАТТ после индексного ОКС. Соответственно, в случае исходно начатой терапии тикагрелором разумно продолжить данный препарат по прошествии 12 месяцев от момента ОКС, снизив дозу с 90 мг до 60 мг 2 раза в сутки. Кроме того, показано, что максимальный эффект от назначения тикагрелора в дозе 60мг достигается если от момента ИМ прошло не более двух лет.

Ривароксабан в «сосудистой» дозе изучался у больных с ИБС: перенесших ИМ, либо имевших многососудистый коронарный атеросклероз в случаях, когда возраст составлял  $\geq 65$  лет, либо имелось сопутствующее поражение других сосудистых бассейнов, либо как минимум два из следующих факторов риска – курение, диабет, нетяжелая ХСН (ФВ  $>30\%$  и класс по NYHA  $> 30\%$ ), нелакунарный ишемический инсульт давностью более 1 мес, ХБП с рСКФ 15–60 мл/мин/м<sup>2</sup>. Назначения ривароксабана возможно также больным с периферическим атеросклерозом, в т.ч. подвергнутые процедурам реваскуляризации каротидных артерий или артерий нижних конечностей. Не подходят для длительного совместного использования АСК и «сосудистой» дозы ривароксабана пациенты с лакунарным или геморрагическим инсультом анамнеза, любым недавним инсультом (менее 1 мес), тяжелой ХБП (рСКФ менее 15 мл/мин/м<sup>2</sup>) и тяжелой ХСН (ФВ  $<30\%$  или класс по NYHA III–IV).



**Таблица 9. Возможные опции продления антитромботической терапии у больных ОКСбпST**  
**Table 9. Possible options for prolongation of antithrombotic therapy in NSTEMI-ACS patients**

Препарат	Доза	Показание
<b>Режим АСК + «сосудистая доза» ОАК</b>		
Ривароксабан (COMPASS)	2,5 мг 2 раза/сут.	Пациенты с ИБС или симптомным периферическим атеросклерозом и с высоким риском ишемических событий
<b>Режим ДАТТ, включающий 75 – 100 мг АСК</b>		
Клопидогрел (DAPT)	75 мг/сут.	После ЧКВ в связи с ИМ + хорошая переносимость ДАТТ в течение 1 года.
Прасургел (DAPT)	10 мг/сут. (5 мг/сут. если масса тела <60 кг или возраст >75 лет)	После ЧКВ в связи с ИМ + хорошая переносимость ДАТТ в течение 1 года
Тикагрелор (PEGASUS)	60 мг 2 раза/сут.	Анамнез ИМ + хорошая переносимость ДАТТ в течение 1 года.

В целом, назначение второго антитромботического препарата в дополнение к АСК не оправдано при высоком риске кровотечений, в частности – при анамнезе внутримозгового кровоизлияния или другой интракраниальной патологии высокого риска, недавнем ЖКТ кровотечении другой патологии ЖКТ, связанной с угрозой кровотечения, или анемии, причина которой связана с возможной кровопотерей из желудочно-кишечного тракта, тяжелой печеночной или почечной недостаточности, а также у «хрупких» пациентов.

#### **8.5.6. Антитромботическая терапия у больных с ОКСбпST, длительно принимающих пероральные антикоагулянты**

От 10 до 25% больных ОКС имеют сопутствующие заболевания со средним и высоким риском тромбоэмболических осложнений (фибрилляция предсердий, пороки и искусственные клапаны сердца, венозные тромбоэмболические осложнения) [277,278].

Как известно, пациенты с данными заболеваниями требуют длительной терапии пероральными антикоагулянтами, а пациенты с ОКС – ДАТТ. Принимая во внимание недостаточную эффективность ДАТТ в отношении профилактики тромбоэмболий, а также невозможность лечения ОКС одними антикоагулянтами, больные с ОКС, имеющие потребность в пероральных антикоагулянтах, должны на начальном этапе лечения получать три антитромботических препарата.

Очевидно, что такое лечение ассоциируется с высоким риском кровотечений. В 2009 г опубликованы данные национального датского регистра [279] по исходам различных вариантов антитромботической терапии (АСК, клопидогрел, АВК и их комбинации) у пациентов после ОКС. Показано, что риск кровотечений увеличивается пропорционально количеству одновременно используемых препаратов. В регистре ADAPT DES определены предикторы кровотечений после выписки из стационара у больных, подвергнутых ЧКВ, и их влияние на прогноз [280]. Помимо пожилого возраста, исходного уровня гемоглобина, ангиографических характеристик и периферического атеросклероза, независимым предиктором кровотечений явилась сопутствующая терапия АВК. Кровотечение после выписки из стационара оказалось независимым предиктором смерти от всех причин в течение двух лет.

Таким образом, очень важно учесть все особенности больного и максимально сократить длительность тройной АТТ, которая определяется риском тромбоэмболических осложнений и риском кровотечений. Празургел и тикагрелор в составе такого лечения не изучены, есть основание считать, что более мощные антиагреганты более опасны в отношении риска кровотечений, поэтому в составе тройной терапии рекомендован только клопидогрел. С целью защиты желудка на период многокомпонентной терапии рекомендовано использовать ингибиторы протонного насоса. Доза АВК в составе двойной и тройной терапии должна

быть минимально эффективной. Следует помнить, что ПОАК нельзя использовать у больных с механическими протезами клапанов и у больных с ФП и митральным стенозом. Возможность проведения ЧКВ на данных препаратах без дополнительной парентеральной антикоагуляции неизвестна.

#### **8.5.7. Антитромботическая поддержка ЧКВ**

В перипроцедурный период должно быть рассмотрено сохранение пероральной антикоагуляции в период КАГ. Для больных, получающих исходную терапию АВК, дополнительной парентеральной антикоагуляции не требуется при МНО >2,5. При более низких значениях МНО, а также в случаях терапии прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК) необходимо дополнительное введение НФГ или эноксапарина.

Во всех случаях вмешательство выполняется на фоне терапии АСК. Стратегия минимизации осложнений, связанных с ЧКВ и многокомпонентной антитромботической терапией, включает выполнение вмешательства посредством радиального доступа, отказ от предварительной (до оценки коронарной анатомии) терапии блокаторами P2Y<sub>12</sub>, а также назначение препаратов для защиты желудка – табл. 10.

#### **8.5.8. Лечение после клинической стабилизации (табл. 11)**

Возобновление/начало пероральной антикоагулянтной терапии может быть осуществлено в ближайшие дни после клинической стабилизации и завершения использования парентерального антикоагулянта. Таким образом, на том или ином этапе речь может идти о трехкомпонентной антитромботической терапии, включающей АСК, блокатор P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов и пероральный антикоагулянт.

Хорошо известно, что такое лечение в 2–4 раза опаснее ДАТТ в отношении риска крупных и фатальных кровотечений [137]. У пациентов, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию, фатальным бывает каждое десятое кровотечение, среди которых внутримозговые и желудочно-кишечные геморрагии встречаются примерно поровну.

Таким образом, антикоагулянт в дополнение к одному или двум антиагрегантам следует назначать только в случаях абсолютной необходимости (ФП в сочетании с умеренным/тяжелым митральным стенозом; неклапанная ФП с суммой баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2 у мужчин или ≥3 у женщин; ТГВ/ТЭЛА, требующие лечения антикоагулянтами; тромб в ЛЖ; механические протезы клапанов сердца).

#### **8.5.9. Пероральные антикоагулянтные препараты, назначаемые в составе многокомпонентной антитромботической терапии**

Антагонисты витамина К и все прямые пероральные антикоагулянтные препараты (ПОАК) были изучены в составе многокомпонентной терапии у больных ФП, имеющих ОКС и/или подвергаемых ЧКВ (табл. 11).

**Таблица 10. Возможности снижения риска кровотечений, связанных с ЧКВ**  
**Table 10. Possibilities for reducing the risk of bleeding associated with PCI**

Ранняя КАГ должна быть рассмотрена у пациентов с высоким риском кровотечения независимо от последнего приема ОАК, чтобы определить тактику лечения и оптимальный антитромботический режим
Доза антикоагулянтов должна корректироваться в зависимости от массы тела и почечной функции, особенно у женщин и пожилых
Предпочтителен радиальный доступ
<b>Профилактическое назначение ИПН при высоком риске (анамнез ЯБ/ЖКК, ОАК, хронический прием НПВС/кортикостероидов) или <math>\geq 2</math> дополнительных факторах риска:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст <math>\geq 65</math> лет</li> <li>• Диспепсия</li> <li>• Рефлюксная болезнь</li> <li>• <i>Helicobacter pylori</i></li> <li>• Хроническое употребление алкоголя</li> </ul>
<b>Парентеральный антикоагулянт в момент ЧКВ</b> (эноксапарин 0,5 мг/кг в/в или НФГ 60 МЕ/кг)
- для больных, получающих АВК с МНО $< 2,5$
- для больных, получающих ПОАК, независимо от времени последнего приема препарата
ЧКВ выполняется на фоне терапии АСК, но следует избегать предварительного назначения ингибиторов P2Y <sub>12</sub>
Спасительное введение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa только при развитии осложнений

**Антагонисты витамина К** [138, 139]. При применении АВК в сочетании с антитромбоцитарными препаратами рекомендуется поддерживать МНО в нижней границе терапевтического диапазона, а время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне должно составлять не менее 70%. Целевые значения МНО составляют 2,0-2,5 и могут быть выше в некоторых клинических ситуациях (в частности, у больных с механическими протезами клапанов сердца, при тромбоэмболических осложнениях на фоне указанных значений МНО).

Пациентам с абсолютными показаниями к приему АВК (например, механический протез клапана) после выписки из стационара показана отмена ТАТ и продолжение двойной антитромботической терапии, состоящей из АВК и антиагреганта (желательно клопидогрела).

**Прямые пероральные антикоагулянты** [140, 141, 142]. На сегодняшний день нет никаких оснований считать, что прямые пероральные антикоагулянты, назначаемые у больных ИБС, в т.ч. — в течение ближайшего года после ОКС и/или ЧКВ, могут ассоциироваться с большей частотой атеротромботических осложнений в сравнении с варфарином. В то же время, лучшая безопасность этих препаратов сохраняется и в составе многокомпонентной антитромботической терапии. Таким образом, учитывая совокупное клиническое преимущество, прямые пероральные антикоагулянты предпочтительнее антагонистов витамина К, если к последним нет строгих показаний (клапанная фибрилляция предсердий, механический протез клапана сердца, тромбоз полости левого желудочка).

ПОАК следует использовать в дозах, рекомендованных для профилактики тромбоэмболических осложнений в соответствующих клинических ситуациях, учитывая при этом функцию почек, возраст, массу тела и возможные лекарственные взаимодействия [143]. В случаях, когда опасения в отношении риска кровотечений преобладают над опасениями в отношении развития тромбоза стента и кардиоэмболических осложнений следует рассмотреть возможность снижения доз — ривароксана до 15 мг в сут и дабигатрана до 110 мг 2 раза в сутки.

#### **8.5.10. Антиагрегантные препараты, назначаемые в составе многокомпонентной антитромботической терапии**

Оптимальной представляется длительная, в течение 12 мес., терапия ПОАК вместе с одним антитромбоцитарным препаратом (предпочтителен клопидогрел) после начальной тройной антитромботической терапии (ТАТ), дополнительно включающей АСК.

Период ТАТ должен быть максимальным образом сокращен. Оптимальный срок отмены АСК — 7 дней (максимально — ближайший месяц) после вмешательства. В рандомизированных исследованиях возможный незначительный негативный эффект отказа от АСК, связанный с единичными дополнительными случаями коронарных событий, включая тромбоз стента, полностью нивелировался существенно большей безопасностью двойной антитромботической терапии в сравнении с ТАТ. Следует отметить, что ни одно из выполненных исследований не ставило задач и не имело достаточной мощности для оценки любых ишемических событий, включая коронарные.

У больных ОКСбпСТ, не подвергавшихся ЧКВ, целесообразно сразу назначение двойной антитромботической терапии (предпочтительно, ПОАК + клопидогрел). В исследовании AUGUSTUS назначение таким больным аспирина не приносило дополнительной пользы, но, как и у других категорий пациентов, увеличивало риск кровотечений.

Период двойной антитромботической терапии (ОАК + антиагрегант) в большинстве случаев должен составлять 12 месяцев после индексного события независимо от выбранной тактики лечения (инвазивной либо консервативной). После этого антиагрегант может быть отменен, и продолжена монотерапия ОАК на неопределенно долгое время.

При высоком риске коронарных событий и низком риске кровотечений может обсуждаться продление приема антиагреганта вместе с ОАК свыше одного года. Данная тактика специально не изучалась у больных, перенесших ОКСбпСТ. В исследовании AFIRE назначение дополнительного аспирина к ривароксану (доза 15 мг 1 раз/сут или 10 мг 1 раз/сут при клиренсе креатинина 15-49 мл/мин) у стабильных больных с ФП и подтвержденной ИБС не имело каких-либо преимуществ, а испытание было прекращено досрочно из-за увеличения смертности в группе комбинированного лечения.

У больных с высоким риском кровотечений, подвергнутых ЧКВ, может обсуждаться сокращение двойной терапии до 6 месяцев. У больных, леченых консервативно, также можно рассмотреть 6 месяцев двойной терапии (по крайней мере, такой период лечения предусматривался в исследовании AUGUSTUS с апиксабаном).

Предпочтительным антитромбоцитарным препаратом в составе многокомпонентной терапии является клопидогрел, который в клинических испытаниях использовался более чем у 90% больных. Данные о возможности назначения более сильных

блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов ограничены. Назначение прасугрела или тикагрелора в составе ТАТТ не рекомендуется. Применение данных лекарств вместе с ОАК допустимо как альтернатива ТАТ при высоком риске тромбоза стента. У больных ОКСбпST высокого ишемического риска, подвергнутых ЧКВ, при наличии единственного фактора риска развития инсульта, не имеющего отношения к полу, в течение первых 4 недель может обсуждаться возможность двойной антитромбоцитарной терапии с применением аспирина и тикагрелора/прасугрела без ОАК.

#### 8.5.11. Пациенты ОКСбпST, принимающие ОАК и подвергаемые коронарному шунтированию

Выполнение коронарного шунтирования у пациентов, находящихся в терапевтическом диапазоне антикоагуляции, сопряжено с увеличением риска кровотечений, в связи с чем при отсутствии экстренных показаний операцию рекомендуется отложить до прекращения действия препаратов.

В экстренных случаях у больных, получающих АВК, для получения стойкого восстановления гемостаза к моменту операции

необходимо введение концентрата протромбинового комплекса с 4 инактивированными факторами (25 МЕ/кг) и перорального витамина К.

Опыт проведения неотложных операций у больных, получающих ПОАК, ограничен. Предлагается использовать специфические антагонисты ПОАК в случае их доступности. Альтернативно допускается введение концентратов с активированными факторами протромбинового комплекса. В случаях планового коронарного шунтирования рекомендуется прекращение приема ПОАК как минимум за 48 ч до операции (длительность отмены зависит от используемого препарата и функции почек).

Возобновление антикоагулянтной терапии должно быть обеспечено как можно скорее, по достижении контроля в отношении потенциальных источников кровопотери после операции. Может быть разумной начальная терапия парентеральным антикоагулянтом с последующим переходом на прием ОАК. В дополнение к антикоагулянту возможно назначение одного антиагреганта в течение ближайшего года. Тройной антитромботической терапии следует избегать.

**Таблица 11. Многокомпонентная антитромботическая терапия больных с ОКСбпST, требующих длительного приема пероральных антикоагулянтов**

**Table 11. Multicomponent antithrombotic therapy in patients with NSTEMI-ACS requiring long-term administration of oral anticoagulants**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источники
Профилактика инсульта рекомендуется пациентам с ФП, имеющих хотя бы один, не связанный с полом фактор риска инсульта (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc фактором риска инсульта, (≥1 у мужчин или ≥2 у женщин). Пациентам с ≥2 факторами риска инсульта, не связанными с полом, рекомендуется применение ОАК	I	A	143
Для пациентов с 1 фактором риска инсульта, не связанным с полом, следует рассмотреть применение ОАК. Лечение может быть индивидуализировано, в зависимости от клинических данных и предпочтений пациента	Ila	B	143
<b>Пациенты, перенесшие стентирование коронарных артерий</b>			
<b>Терапия антикоагулянтами</b>			
Во время ЧКВ рекомендована дополнительная парентеральная антикоагулянтная терапия, независимо от сроков давности приема последней дозы ПОАК, а также при МНО <2,5 у пациентов, принимающих АВК	I	C	
Доза АВК должна быть тщательно отрегулирована: целевое значение МНО 2,0-2,5 и временем в терапевтическом диапазоне >70%	Ila	B	138, 139
<b>Терапия антиагрегантами</b>			
Пациентам с ФП и оценкой по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥1 для мужчин и ≥2 для женщин в качестве основной стратегии рекомендуется терапия, включающая НОАК в рекомендуемой дозе для профилактики инсульта+один пероральный антиагрегант (предпочтительно клопидогрел), после короткого периода ТАТ (до 1 недели после острого события)	I	A	139–143
Прекращение антиагрегантной терапии у пациентов, получающих ОАК, рекомендуется через 12 мес	I	B	139–143
При применении ривароксабана, если опасения по поводу высокого риска кровотечения преобладают над опасениями тромбоза стента или ишемического инсульта, можно рассмотреть ривароксабан 15 мг 1 раз/сут вместо 20 мг 1 раз/сут на время сопутствующей терапии одним или двумя антиагрегантами	Ila	B	141
Пациентам с высоким риском кровотечения (HAS-BLED≥3) можно рассмотреть терапию дабигатраном 110 мг 2 раза/сут, вместо 150 мг 2 раза/сут на время сопутствующей терапии одним или двумя антиагрегантами для снижения риска кровотечения	Ila	B	143
Для пациентов, получающих ОАК, следует рассмотреть возможность продления терапии аспирин+клопидогрел свыше 1 недели до 1 месяца в тех случаях, когда присутствует высокий риск ишемии или другие анатомические особенности/особенности операции, которые перевешивают риск кровотечения (табл. 10)	Ila	C	
Двойная антитромботическая терапия (ОАК+тикагрелор или прасугрел) может рассматриваться как альтернатива ТАТ (ОАК+АСК+клопидогрел) у пациентов с умеренным или высоким риском тромбоза стента, независимо от типа используемого стента.	Ilb	C	
Использование тикагрелора или прасугрела в составе ТАТ не рекомендуется	III	C	
<b>Пациенты, получающие консервативное лечение</b>			
Один антиагрегант в дополнение к ОАК следует назначать до 1 года	Ila	C	
Для пациентов с ФП может быть рассмотрена терапия: апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки+антиагрегант (клопидогрел) на срок не менее 6 мес	Ilb	B	143

## 8.6. Неантитромботическое медикаментозное лечение ОКСбпСТ

Цели неантитромботического лечения ОКСбпСТ – уменьшить частоту неблагоприятных исходов (улучшить прогноз) и обеспечить максимальное устранение (контроль) нежелательных симптомов или проявлений заболевания. Если вмешательство способствует улучшению прогноза, его необходимо использовать у всех больных, не имеющих противопоказаний, отдавая предпочтение тем препаратам и дозам, для которых такое влияние доказано. Использование лекарственных средств для контроля отдельных проявлений и осложнений заболевания требуется только в случаях, когда к ним есть дополнительные показания (например, боль, возбуждение, ишемия миокарда, сердечная недостаточность, нуждающиеся в коррекции нарушения сердечного ритма и проводимости).

Не все способы медикаментозного лечения ОКС изучены при ИМбпСТ и НС. Для многих из них доказательная база накоплена в исследованиях на больных с ИМ (без его деления на ИМнСТ или ИМбпСТ). Тем не менее, эти данные обычно экстраполируют как на ИМбпСТ, так и на НС.

### 8.6.1. Обезболивание

Для устранения болевого синдрома и/или удушья следует использовать внутривенное введение наркотических анальгетиков, предпочтительно морфина. При этом следует учитывать, что внутривенное введение наркотических анальгетиков может давать побочные эффекты (тошнота, рвота, угнетение дыхания, выраженная брадикардия и артериальная гипотензия) и замедлять начало действия блокаторов P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов, что нежелательно, если в первые часы после госпитализации будет выполняться коронарное стентирование [144, 145, 146, 147]. Соответственно, использование наркотических анальгетиков должно быть избирательным и ограничиваться случаями, когда симптомы не исчезают после применения короткодействующих нитратов и бета-адреноблокаторов.

Для уменьшения возбуждения и беспокойства необходимо создать спокойную обстановку, разъяснить больному характер возникшего заболевания, план обследования и лечения, при наличии показаний ввести наркотический анальгетик. При выраженном возбуждении возможно внутривенное введение транквилизатора (обычно используют диазепам, в тяжелых случаях может быть рассмотрено применение галоперидола).

### 8.6.2. Устранение гипоксемии

Оксигенотерапия показана больным с артериальной гипоксемией (степень насыщения крови кислородом <90% по данным пульсовой оксиметрии или парциальное давление кислорода в артериальной крови <60 мм рт. ст.). Если нет показаний к другим формам дыхательной поддержки, рекомендуется дыхание кислородом через носовые катетеры или маску со скоростью 2–8 л/мин. Больным без артериальной гипоксемии кислородотерапия не рекомендуется [148].

### 8.6.3. Нитраты

*Нитраты и влияние на прогноз.* Положительного влияния на прогноз нитраты не оказывают и являются только средствами симптоматического лечения.

*Нитраты для контроля симптомов заболевания.* Нитраты могут использоваться для уменьшения выраженности (в идеале – устранения) ишемии миокарда, острых проявлений левожелудочковой недостаточности и снижения АД при неконтролируемой артериальной гипертензии.

Для быстрого устранения симптомов, связанных с острой ишемией миокарда, следует использовать быстродействующие нитраты (таблетки под язык или спрей нитроглицерина, спрей изосорбида динитрата). Допускается их трехкратное применение с ин-

тервалом 5 минут. При необходимости следует начать внутривенную инфузию нитроглицерина. Его доза титруется под контролем АД до исчезновения или хотя бы существенного уменьшения симптомов (стенокардия, одышка), снижения систолического АД на 10–15% при исходно нормальном АД и на 25–30% при АГ у гипертоников (но не ниже 100 мм рт. ст.) или возникновения побочных эффектов (головная боль, артериальная гипотензия). Обычная начальная скорость инфузии нитроглицерина составляет 10 мкг/мин. При ее неэффективности скорость инфузии увеличивается на 10–15 мкг/мин каждые 5–10 минут, пока не будет достигнут желаемый эффект. При неэффективности инфузии нитроглицерина со скоростью 200 мкг/мин дальнейшее ее увеличение нецелесообразно. Поскольку к нитратам быстро развивается толерантность, длительность внутривенной инфузии должна быть максимально ограничена и не должна превышать 24–48 часов. Длительный пероральный прием нитратов рекомендуется для предотвращения ишемии миокарда, если контролировать ее другими средствами не удастся (реваскуляризация миокарда, бета-адреноблокаторы, верапамил или дилтиазем). При этом для предотвращения толерантности необходимо обеспечить перерыв между приемами препарата не менее 12 (оптимально 16) часов в сутки (обычно в ночное время). Нитраты рекомендуются у больных с вазоспастической стенокардией. Нитраты не рекомендуются при артериальной гипотонии, ИМ правого желудочка, а также в первые 24 часа после приема силденафила или варденафила и в первые 48 часов после приема тадалафила из-за риска возникновения тяжелой артериальной гипотонии.

### 8.6.4. Бета-адреноблокаторы

*Бета-адреноблокаторы и влияние на прогноз.* Для снижения частоты неблагоприятных исходов бета-адреноблокаторы рекомендуются больным с ФВ ЛЖ ≤40% [149, 150, 151, 152, 153]. При этом следует использовать препараты с доказанным положительным влиянием на прогноз: после недавнего ИМ данные о благоприятном влиянии на прогноз есть у карведилола и метопролола, при хронической сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ – у метопролола сукцината с замедленным высвобождением действующего вещества, карведилола и бисопролола [154, 155]. У больных с ФВ ЛЖ ≤40% следует стремиться достичь целевых доз бета-адреноблокаторов, при использовании которых ожидается положительное влияние на прогноз [156] (приложение 10).

По некоторым данным бета-адреноблокаторы могут оказывать благоприятное влияние на прогноз и у больных с ИМ и без сниженной ФВ ЛЖ, по крайней мере при их использовании в течение ближайшего 1 года [157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166].

*Бета-адреноблокаторы для контроля симптомов заболевания.* Бета-адреноблокаторы показаны для уменьшения выраженности (в идеале – устранения) ишемии миокарда, суправентрикулярных и желудочковых аритмий, контроля ЧСС при сохраняющихся суправентрикулярных тахиритмиях, тахикардии у больных без выраженных проявлений сердечной недостаточности, снижения АД при артериальной гипертензии. О достаточной дозе бета-адреноблокаторов свидетельствует уменьшение ЧСС, которая не превышает 60–70 ударов в минуту в покое, а в ночные часы не ниже 44–46 ударов в минуту. При необходимости быстрого эффекта первая доза бета-адреноблокатора может быть введена внутривенно. В целом начинать лечение бета-адреноблокаторами не рекомендуется при выраженной сердечной недостаточности (включая свидетельства низкого сердечного выброса), признаках, указывающих на повышенную опасность развития кардиогенного шока (сочетание возраста >70 лет, ЧСС >110 в минуту и/или систолическое АД <120 мм рт. ст.), продолжительности интервала PQ >0,24 с, АВ-блокадах 2-й или 3-й степени без установленного электрокардиостимулятора, сохраняющемся бронхоспазме, подозрении на вазоспастическую стенокардию, использовании кокаина [167]. В дальнейшем, при



исчезновении противопоказаний и ограничений, можно начать использовать бета-адреноблокаторы, начиная с низких доз.

Перед началом использования бета-адреноблокаторов необходимо оценить сократительную функцию левого желудочка, особенно если после купирования болевого синдрома сохраняется тахикардия. Если сократительная функция миокарда левого желудочка неизвестна, начало использования бета-адреноблокаторов в ранние сроки ОКСбпST следует отложить.

Рекомендуется использовать бета-адреноблокаторы без внутривенной симпатомиметической активности. У больных с хронической обструктивной болезнью легких следует использовать кардиоселективные препараты, начиная с низких доз.

#### 8.6.5. Блокаторы кальциевых каналов

**Блокаторы кальциевых каналов и влияние на прогноз.** Доказательств положительного влияния на прогноз при использовании блокаторов кальциевых каналов при ОКСбпST нет. Применение коротко действующих препаратов нифедипина не рекомендуется.

**Блокаторы кальциевых каналов для контроля симптомов заболевания.** Блокаторы кальциевых каналов могут использоваться для уменьшения выраженности (в идеале – устранения) ишемии миокарда, устранения суправентрикулярных аритмий (верапамил или дилтиазем), контроля ЧСС при сохраняющихся суправентрикулярных тахикардиях при невозможности использовать бета-адреноблокаторы (верапамил или дилтиазем), снижения АД при артериальной гипертензии (верапамил, дилтиазем или длительно действующие производные дигидропиридина).

Длительно действующие производные дигидропиридина могут сочетаться с бета-адреноблокаторами. Такое сочетание обычно используется для усиления гипотензивной терапии, а также у больных с сохраняющейся ишемией миокарда. Одновременный прием верапамила или дилтиазема и бета-адреноблокатора нежелателен из-за высокого риска осложнений.

Блокаторы кальциевых каналов рекомендуются у больных с вазоспастической стенокардией [168].

Верапамил и дилтиазем не следует использовать при клинически значимой сократительной дисфункции ЛЖ, продолжительности интервала PQ >0,24 с, АВ-блокадах 2-й или 3-й степени без установленного электрокардиостимулятора.

#### 8.6.6. Ингибиторы АПФ/блокаторы рецептора ангиотензина

**Ингибиторы АПФ/блокаторы рецептора ангиотензина и влияние на прогноз.** Ингибиторы АПФ следует использовать у всех больных с ОКСбпST и ФВ ЛЖ ≤40%, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, хронической болезнью почек. При этом у больных с ИМ, а также при ФВ ЛЖ ≤40% следует использовать препараты с доказанным положительным влиянием на прогноз [169, 170, 171].

У больных с ИМ положительное влияние на прогноз продемонстрировано для раннего начала использования каптоприла, лизиноприла и зофеноприла, при длительном применении у больных с сердечной недостаточностью или ФВ ЛЖ ≤40% – каптоприла, рамиприла и трандолаприла. При ИМ титрование дозы ингибиторов АПФ следует начать в первые сутки от начала лечения. Противопоказания для начала использования ингибиторов АПФ: систолическое АД <100 мм рт. ст., выраженная почечная недостаточность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, беременность.

Длительное применение ингибиторов АПФ/блокаторов рецептора ангиотензина способно улучшить прогноз у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, не имеющих сердечной недостаточности или сниженной ФВ ЛЖ (доказательства получены в плацебо-контролируемых исследованиях с использованием рамиприла, периндоприла и при сравнении рамиприла и телмисартана) [172, 173, 174]. Однако при сравнении с другим антигипертензивным лечением преимущества у блока-

торов ренин-ангиотензиновой системы не обнаружилось [175].

При хорошей переносимости необходимо стремиться достичь целевых доз, обеспечивающих благоприятное влияние на прогноз, а если это невозможно – максимально переносимой дозы (приложение 10).

При непереносимости ингибиторов АПФ рекомендуется использовать блокаторы рецептора ангиотензина. Данные о положительном влиянии на прогноз получены при применении валсартана у больных с недавним ИМ в сочетании со сниженной ФВ ЛЖ и/или признаками сердечной недостаточности, который не уступал по эффективности каптоприлу.

При хорошей переносимости необходимо стремиться достичь целевых доз ингибиторов АПФ или валсартана, обеспечивающих благоприятное влияние на прогноз, а если это невозможно – максимально переносимой дозы.

**Ингибиторы АПФ/блокаторы рецептора ангиотензина для контроля симптомов заболевания.** Ингибиторы АПФ/блокаторы рецептора ангиотензина могут использоваться для уменьшения клинических проявлений сердечной недостаточности, снижения АД при артериальной гипертензии, поддержания нормального уровня калия в крови при склонности к гипокалиемии.

#### 8.6.7. Блокаторы рецептора альдостерона

**Блокаторы рецептора альдостерона и влияние на прогноз.** Блокаторы рецептора альдостерона показаны больным с ИМ при сочетании ФВ ЛЖ ≤40% с сердечной недостаточностью или сахарным диабетом, а также при наличии хронической сердечной недостаточности II-IV функциональных классов по NYHA с ФВ ЛЖ ≤35% [18, 176]. Необходимое условие для начала титрования дозы – уровень креатинина в крови <221 мкмоль/л у мужчин или <177 мкмоль/л у женщин и уровень калия в крови не выше 5,0 ммоль/л. После ИМ, а также при нетяжелой хронической сердечной недостаточности доказательства положительного влияния на прогноз получены с использованием эплеренона.

Блокатор рецептора альдостерона следует добавлять к бета-адреноблокатору и ингибитору АПФ. При хорошей переносимости необходимо стремиться достичь целевых доз этих лекарственных средств, обеспечивающих благоприятное влияние на прогноз, а если это невозможно – максимально переносимых доз.

**Блокаторы рецептора альдостерона для контроля симптомов заболевания.** Блокаторы рецептора альдостерона могут использоваться для лечения сердечной недостаточности, поддержания нормального уровня калия в крови при склонности к гипокалиемии.

#### 8.6.8. Гиполипидемическая терапия

Поддержание целевых значений ХС ЛНП – важная цель лечения ОКСбпST, направленная на снижение риска осложнений прогрессирующего атеротромбоза.

Целевой уровень ХС ЛНП после ОКС – менее 1,4 ммоль/л (55 мг/дл) в сочетании со снижением как минимум на 50% от исходных значений [177, 178, 179]. В наиболее тяжелых случаях (повторный ОКС в ближайшие 2 года на фоне максимально переносимой гиполипидемической терапии на основе статинов) можно рассмотреть снижение целевых значений ХС ЛНП до <1,0 ммоль/л (40 мг/дл) [180, 181]. Для определения исходного уровня следует определить ХС ЛНП в первые сутки после госпитализации.

У всех больных с ОКСбпST надо как можно раньше начать использовать высокие дозы статинов с максимальным гиполипидемическим действием (в частности, аторвастатина в суточной дозе 40–80 мг или розувастатина в суточной дозе 20–40 мг), если к ним нет противопоказаний и высокая доза статина хорошо переносится.

Через 4–6 недель следует повторно определить уровень ХС ЛНП в крови для определения необходимости увеличения дозы статина и/или добавления гиполипидемических препаратов с другим механизмом действия. В дальнейшем контроль уровня

ХС ЛНП в крови должен осуществляться каждые 4-6 недель до достижения целевых значений показателя.

В случаях, когда максимально переносимая доза статина не позволяет достичь целевых значений ХС ЛНП, к статину следует добавить эзетимиб, при недостаточной эффективности сочетания максимально переносимой дозы статина с эзетимибом – ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (алирокумаб или эволокумаб) [37, 38, 182, 183]. Если на максимально переносимой дозе статинов уровень ХС ЛНП превышает 2,5 ммоль/л, есть основания для назначения ингибито-

ра пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 как препарата второй линии (минуя эзетимиб), так как достижение целевых значений с помощью комбинации с эзетимибом невозможно. Остается выбор между терапией статины+эзетимиб+блокаторы PCSK9 и статины+блокаторы PCSK9. Кроме того, в основных исследованиях по эффективности блокаторов PCSK9 пациенты почти не принимали эзетимиб.

При непереносимости статинов для достижения целевых значений ХС ЛНП в крови рекомендуется использовать эзетимиб и/или алирокумаб или эволокумаб.

**Таблица 12. Рекомендации по применению антиангинальных препаратов в раннем лечении ОКСбпСТ**

**Table 12. Recommendations for the use of antianginal drugs in the early treatment of NSTEMI-ACS**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источники
Больным с сохраняющимися симптомами, вызванными ишемией миокарда, рекомендуется сулингвальное или внутривенное введение нитратов и раннее начало лечения бета-адреноблокаторами, если к ним нет противопоказаний.	I	C	
Рекомендуется продолжать длительную терапию бета-адреноблокаторами, если нет явной сердечной недостаточности.	I	C	
Внутривенная инфузия нитратов рекомендуются больным с неконтролируемой артериальной гипертензией или признаками левожелудочковой недостаточности.	I	C	
У больных с вазоспастической стенокардией или подозрением на вазоспастическую стенокардию следует рассмотреть применение блокаторов кальциевых каналов и нитратов, а бета-адреноблокаторов следует избегать.	IIa	B	168

**Таблица 13. Рекомендации по длительному неанти тромботическому медикаментозному лечению после ОКСбпСТ**

**Table 13. Recommendations for long-term non-antithrombotic drug treatment after NSTEMI-ACS**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источники
<i>Гиполипидемические препараты</i>			
Статины рекомендуются всем больным с ОКСбпСТ. Целью является снижение концентрации ХС ЛНП в крови на $\geq 50\%$ от исходного и достижение уровня ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л ( $< 55$ мг/дл).	I	A	177, 178, 179
Если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут через 4–6 недель при использовании максимально переносимой дозы статина, рекомендуется сочетание статина с эзетимибом.	I	B	182, 183
Если целевой уровень ХС ЛНП не достигается через 4–6 недель при использовании максимально переносимой дозы статина с эзетимибом, рекомендуется добавить ингибитор PCSK9.	I	B	180, 181
Если на фоне терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в максимально переносимых дозах уровень холестерина ЛПНП остается значительно повышенным ( $> 2,5$ ммоль/л), можно рассмотреть блокаторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 без предварительного применения эзетимиба.	IIb	C	
Если текущий эпизод ОКСбпСТ представляет собой повторное острое событие, связанное с прогрессированием атеротромбоза, возникшее в течение 2 лет на фоне максимально переносимой гиполипидемической терапии на основе статинов, может быть рассмотрено снижение целевого уровня ХС ЛНП в крови до $< 1,0$ ммоль/л ( $< 40$ мг/дл).	IIb	B	180, 181
<i>Ингибитора АПФ или блокаторы рецептора ангиотензина</i>			
Ингибиторы АПФ (или блокаторы рецептора ангиотензина при непереносимости ингибиторов АПФ) рекомендуются больным с сердечной недостаточностью с ФВ ЛЖ $< 40\%$ , сахарным диабетом или хронической болезнью почек, если к ним нет противопоказаний.	I	A	169, 170, 171
<i>Бета-адреноблокаторы</i>			
Бета-адреноблокаторы рекомендуются больным с ФВ ЛЖ $< 40\%$ .	I	A	149, 150, 151, 152, 153, 154, 155
У больных с ИМ в анамнезе следует рассмотреть возможность длительного лечения бета-адреноблокаторами.	IIa	B	151, 153, 158, 159, 164, 166
<i>Блокаторы рецептора альдостерона</i>			
Блокаторы рецептора альдостерона рекомендуются больным с сердечной недостаточностью с ФВ ЛЖ $< 40\%$ .	I	A	161, 176
<i>Ингибиторы протонного насоса</i>			
Ингибитор протонного насоса рекомендуется больным с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений, получающим монотерапию ацетилсалициловой кислотой, двойную анти тромботическую терапию, двойную и тройную анти тромботическую терапию или пероральные антикоагулянты [184].	I	A	184

## 8.7. Лечение ОКСбпST у особых категорий больных

### 8.7.1. Лечение ОКСбпST у больных с сахарным диабетом

У больных с сахарным диабетом чаще отмечаются не типичные симптомы ОКСбпST и чаще выявляется многососудистый коронарный атеросклероз.

Подходы к лечению ОКСбпST у больных с сахарным диабетом и без него не отличаются. При наличии сахарного диабета сочетание ацетилсалициловой кислоты с прасугрелом или тикагрелором обеспечивают более выраженное снижение частоты неблагоприятных исходов, ее сочетание с клопидогрелом.

У всех больных с ОКСбпST вне зависимости от наличия сахарного диабета в анамнезе необходимо определить концентрацию глюкозы в крови, а при наличии сахарного диабета или гипергликемии – обеспечить ее частое повторное определение. Поскольку гипергликемия может отмечаться в ранние сроки ОКСбпST, диагноз впервые выявленного сахарного диабета должен быть подтвержден в более поздние сроки госпитализации.

Сахароснижающая терапия может быть рассмотрена у больных с ОКСбпST при уровне глюкозы в крови  $>10$  ммоль/л (180 мг/дл). При определении целевой концентрации глюкозы в крови следует учитывать выраженность сердечно-сосудистой патологии, возраст, длительность сахарного диабета, наличие сопутствующих заболеваний и в целом поддерживать ее уровень ниже 11 ммоль/л (200 мг/дл), стараясь избежать гипогликемии [185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197]. Применение инсулина у всех больных нецелесообразно и может использоваться только при клинической необходимости. При проведении коронарной ангиографии/ЧКВ у больных с сахарным диабетом повышен риск контраст-индуцированной кардиомиопатии. Ее возникновению могут также способствовать продолжающийся прием метформина, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Если это возможно, до коронарной ангиографии/ЧКВ метформин следует отменить, а если вмешательство отсрочить нельзя – мониторировать функцию почек.

### 8.7.2. Лечение ОКСбпST у больных с хронической болезнью почек

У всех больных с ОКСбпST необходимо охарактеризовать функцию почек с помощью расчёта СКФ. При хронической болезни почек (ХБП) возможно небольшое повышение сердечного тропонина в крови, поэтому при выявлении инфаркта миокарда следует ориентироваться на изменение концентрации сердечного тропонина, чтобы отличить остро возникшее состояние от хронического повреждения миокарда. При этом низкий уровень сердечного тропонина, определенного высокочувствительным методом, у больных с ХБП позволяет надежно исключить наличие острого

ИМ, а повышенный свидетельствует о неблагоприятном прогнозе вне зависимости от причины его повышения [198].

По имеющимся данным положительное влияние инвазивной стратегии лечения ОКСбпST на смертность снижается у больных с выраженным снижением функции почек и при расчетной СКФ (рСКФ) ниже 15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и у находящихся на диализе снижения смертности за 1 год не ожидается [199].

При инвазивной стратегии лечения ОКСбпST у больных с ХБП необходима профилактика контраст-индуцированной нефропатии, в основном с помощью адекватной гидратации и снижения объема низкоосмолярного или изоосмолярного контрастного вещества [200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207]. Защитный эффект может оказать также прием до коронарной ангиографии/ЧКВ высокой дозы статина [56].

При ХБП повышен риск кровотечений и может быть изменена фармакокинетика ряда лекарственных средств, что следует учитывать при выборе препаратов и их доз (см. приложение 11). В частности, это касается использования большинства антикоагулянтов. У больных с рСКФ ниже 15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> недостаточно данных об эффективности и безопасности ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов.

### 8.7.3. Лечение ОКСбпST у больных пожилого возраста

У больных пожилого возраста чаще отмечаются не типичные симптомы ОКСбпST, среди которых лидирует одышка.

Сердечный тропонин, обедненный высокочувствительным методом, у пожилых сохраняет значение для ранней диагностики ИМ, однако он нередко бывает исходно повышен из-за наличия сопутствующих заболеваний.

Возраст является некорректируемым фактором риска неблагоприятного течения ОКСбпST и у пожилых рекомендуются те же диагностические и лечебные подходы, что и для больных молодого возраста [208, 209, 210]. При этом выбор подхода к лечению конкретного больного в преклонном возрасте должен учитывать тромботический/ишемический риск, риск возникновения кровотечений, ожидаемую продолжительность жизни, наличие сопутствующих заболеваний, необходимость несердечных хирургических вмешательств, качество жизни, наличие и выраженность старческой астении, когнитивных расстройств, ограничений функционирования, а также ценности и предпочтения больного.

Инвазивная стратегия лечения ОКСбпST у больных старческого возраста приносит такую же пользу, как и более молодым, но сопряжена с большей частотой осложнений во время и после вмешательства [211, 212, 213, 214, 215].

При выборе лекарственных средств у пожилых следует учитывать функцию почек и наличие специфических противопоказаний [216].

**Таблица 14. Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпST с сахарным диабетом**  
**Table 14. Recommendations for the treatment of NSTEMI-ACS patients with diabetes mellitus**

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Источники
Всех больных ОКСбпST рекомендуется обследовать на наличие сахарного диабета и мониторировать уровень глюкозы крови при сахарном диабете и гипергликемии при поступлении.	I	C	
Рекомендуется избегать гипогликемии.	I	B	186, 187, 188, 189
Сахароснижающая терапия должна быть рассмотрена у больных с ОКСбпST при уровне глюкозы $>10$ ммоль/л (180 мг/дл); при определении цели гипогликемической терапии следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний; необходимо избегать гипогликемии.	IIa	B	185, 190, 191, 192
Для определения целей лечения сахарного диабета у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями следует рассмотреть использование многофакторного подхода.	IIa	B	193, 194, 195, 196, 197
Менее строгий контроль глюкозы стоит рассматривать у больных с более выраженными сердечно-сосудистыми заболеваниями, преклонного возраста, более длительным сроком наличия сахарного диабета и с большим числом сопутствующих заболеваний.	IIa	C	

**Таблица 15. Рекомендации по лечению больных с ОКСбпСТ и хронической болезнью почек**  
**Table 15. Recommendations for the treatment of patients with NSTEMI-ACS and chronic kidney disease**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источники
<i>Стратификация риска при ХБП</i>			
При ХБП рекомендованы те же диагностические и лечебные подходы к ОКСбпСТ, что и для больных с нормальной функцией почек. При необходимости следует корректировать дозы препаратов.	I	C	
У всех больных следует оценивать функцию почек с расчётом СКФ.	I	C	
<i>Реваскуляризация миокарда у больных с ХБП</i>			
При инвазивной стратегии лечения больных с ХБП рекомендуется гидратация изотоническим солевым раствором и применение минимальных объемов низкоосмолярного или изоосмолярного контрастного вещества.	I	A	200, 201, 202, 203, 204
Если ожидаемый объем введенного контраста при диагностических и лечебных вмешательствах на коронарных артериях превышает 100 мл, необходима гидратация изотоническим солевым раствором до и после процедуры (1 мл/кг/ч за 12 часов до процедуры с продолжением 24 часа после процедуры; у больных с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ или ХСН 3-4 ФК по NYHA – снижение скорости инфузии до 0,5 мл/кг/ч).	IIa	C	
В качестве альтернативы гидратации изотоническим солевым раствором до и после процедуры могут быть рассмотрены индивидуальные режимы гидратации.	IIb	B	206, 207
Операция КШ предпочтительнее ЧКВ у больных с многососудистым поражением, приемлемым хирургическим риском и ожидаемой продолжительностью жизни $>1$ года.	IIa	B	

**Таблица 16. Рекомендации по лечению пожилых больных с ОКСбпСТ**  
**Table 16. Recommendations for the treatment of elderly patients with NSTEMI-ACS**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источники
У пожилых с ОКСбпСТ рекомендованы те же диагностические и лечебные подходы, что и для больных молодого возраста.	I	B	208, 209, 210
Подбирать антитромботическую терапию, дозы антитромботических препаратов, а также лекарственных средства для вторичной профилактики у пожилых следует с учетом функции почек и специфических противопоказаний.	I	B	216

## 9. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОКСБПСТ

### 9.1. Показания к госпитализации

При любом подозрении на ОКС необходимо немедленно вызвать бригаду «скорой помощи» и госпитализировать больного в специализированное кардиологическое отделение, желательно в палату реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ). Основанием для госпитализации могут служить только клинические симптомы, даже при отсутствии изменения на ЭКГ.

### 9.2. Первая помощь

Больной часто не осведомлен о мерах, которые необходимо принять при появлении симптомов, соответствующих ОКС. Диспетчер СМП, родственники, соседи, любые лица, оказавшиеся рядом с больным, должны оказать первую помощь и не оставлять больного до приезда бригады СМП. Следует выполнить следующие мероприятия:

1. Немедленно вызвать бригаду СМП.

2. Обеспечить соблюдение постельного режима.

3. АСК показана всем больным с подозрением на ИМ при отсутствии противопоказаний. Если больной ранее не принимал АСК, первая доза составляет 150–300 мг. Необходимо принять препарат, непокрытый оболочкой, предотвращающей всасывание в желудке.

4. При продолжающемся болевом синдроме дают нитроглицерин под язык, который можно принимать повторно с интервалом 5 мин при условии постоянного контроля за уровнем АД. При развитии артериальной гипотонии больной должен принять горизонтальное положение с приподнятыми ногами.

### 9.3. Лечение, проводимое бригадой скорой медицинской помощи

1. Налаживают внутривенный доступ (следует избегать пункции некомпонируемых вен (подключичная вена), учитывая повышенный риск кровотечений, связанный с антитромботической терапией).

2. Болевой приступ купируют с помощью внутривенного введения морфина в дозе 2–4 мг каждые 5 мин по потребности под строгим контролем функции дыхания и АД. (см. раздел «кислородотерапия. Обезболивание. Седация»).

3. Антитромботическая терапия больным с ОКСбпСТ на догоспитальном этапе не показана!

4. Обеспечивают постоянное наблюдение за сердечной деятельностью (при необходимости, мониторинг).

5. При сохранении ангинозных болей, повышении артериального давления, левожелудочковой недостаточности используют нитраты. (см. раздел «Нитраты»).

6. При проявлениях признаков сердечной недостаточности проводят ингаляцию кислорода со скоростью 2–4 л/мин (см. раздел «кислородотерапия. Обезболивание. Седация»).

7. При тахикардии, повышенном АД назначают внутривенно БАБ (см. раздел «Блокаторы бета-адренергических рецепторов» и приложение 10).

8. Больных с ОКСбпСТ оптимально госпитализировать в ЧКВ-центр. При отсутствии такой возможности следует госпитализировать больных в центр, сертифицированный для оказания помощи больным с ОКС. Недопустима госпитализация в обычные палаты отделения.

9. Врач СМП должен заранее позвонить в ПРИТ и сообщить, что планируется госпитализация больного с ОКС. Если врачи



ПРИТ заранее оповещены о том, что к ним направляют больного, они могут своевременно подготовиться к проведению реперфузионной терапии. В клиниках, оснащенных лабораторией для инвазивных вмешательств, можно развернуть операционную, что существенно сокращает время от госпитализации до проведения проводника в ИСА.

#### 9.4. Лечение в стационаре

##### 9.4.1. Палаты реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ)

Один из главных факторов, позволивших улучшить результаты лечения больных с ИМ в последние десятилетия — создание специализированных ПРИТ. В ПРИТ существуют все возможности для предупреждения, раннего выявления и лечения осложнений ИМ. В ПРИТ проводят постоянное мониторирование ЭКГ, есть возможность контроля гемодинамических и других физиологических параметров. Для удовлетворения потребности стационара в ПРИТ должно быть не менее 6 коек. Соотношение между количеством коек в БРИТ и в обычных палатах отделения 1:4-5. Оптимально помещать больного в изолированную палату, площадь которой достаточна для размещения всего необходимого оборудования, включая электрокардиограф, электрические дефибрилляторы, аппарат ИВЛ, УЗИ, аппарат для проведения контрпульсации, передвижной рентгенографический аппарат и т.д., а также для комфортной одновременной работы 3-4 человек. Палаты должны быть оборудованы подводкой воды, системой доставки кислорода, вакуумной установкой. Согласно международным стандартам, палата должна быть не менее 25 м<sup>2</sup>. Современный ПРИТ оснащают мониторами, с помощью которых можно контролировать не только ЭКГ, но и показатели центральной гемодинамики. Мониторная система обычно имеет автоматическую тревогу, которая срабатывает, если контролируемые показатели выходят за пределы заданной нормы. Кроме прикроватного монитора, существует центральный монитор в зоне пребывания медицинского персонала, на который выводятся данные обо всех больных. Прикроватная консоль оборудована пультом с сигнальной кнопкой, на которую больной может без затруднений нажать при появлении малейшего дискомфорта. В ПРИТ круглосуточно дежурит бригада квалифицированных врачей и медицинских сестер: на каждые 6 больных — 1 врач, 2-3 медицинские сестры, 1 санитарка. При отсутствии ПРИТ в стационаре больные должны госпитализироваться в общую реанимацию. Госпитализировать больных в ПРИТ нужно напрямую, минуя приемное отделение.

##### 9.4.2. Тактика лечения в ПРИТ

1. Врач ПРИТ должен незамедлительно осмотреть больного и проанализировать ЭКГ. Следует обратить особое внимание на выявление осложнений ИМ, наличие показаний и противопоказаний для реперфузионной терапии. Необходимо провести первичную стратификацию риска, назначить медикаментозную терапию.

2. Необходимо обеспечить постоянный внутривенный доступ через компрессируемую вену (следует избегать пункции подключичной вены). Для удобства больного лучше не пунктировать вену в области локтевого сгиба.

3. Все первоначальные усилия персонала ПРИТ при госпитализации больного с ОКСбпСТ с очень высоким и высоким риском тромботических осложнений должны быть направлены на как можно более быстрое проведение ЧКВ или АКШ.

4. Проводят регистрацию ЭКГ в 12 отведениях в течение 10 мин от госпитализации (при необходимости в дополнительных отведениях). Начинают постоянный мониторинг ЭКГ, который проводят не менее суток. ЭКГ регистрируют несколько раз в течение первых суток, далее не менее 1 раза в сутки. Кратность регистрации ЭКГ зависит от клинической ситуации.

5. При осмотре больного обращают особое внимание на ЧСС, АД, частоту дыхания, диурез, клинические признаки сердечной

недостаточности.

6. Ингаляция кислорода со скоростью 2-4 л/мин через носовые катетеры показана всем больным с сохраняющимся ангинозным приступом, признаками сердечной недостаточности.

7. Всем больным назначают строгий постельный режим в течение 12-24 ч. При неосложненном течении ОКС сидеть разрешают через 24 ч, на 2-е сут (при обширном ИМ с выраженным снижением сократительной функции — на 3-е сут) больного переводят в палату. С этого времени разрешают ходить в пределах палаты.

8. В течение первых суток следует повторно определить уровень маркеров повреждения. (см. раздел «Диагностика»)

9. Сразу при поступлении берут кровь для проведения общего клинического, биохимического анализов, коагулограммы, проводят анализ мочи. Биохимический анализ должен включать определение электролитов, липидный спектр, глюкозы, креатинина, общего белка, трансаминаз. Учитывая, что больные получают массивную анти тромботическую терапию, клинический анализ крови с обязательным определением количества тромбоцитов проводят не менее 1 раза в сутки. Если используют БГ IIb/IIIa рецепторы тромбоцитов, анализ крови проводят чаще в соответствии с инструкцией производителя.

10. В первые часы пребывания больного в БИН следует выполнить ЭхоКГ. Этот метод может помочь в уточнении диагноза при отсутствии четкой ишемической динамики ЭКГ. ЭхоКГ позволяет быстро и точно оценить функцию ЛЖ и выявить механические осложнения.

11. Диета должна включать нежирные легко усваиваемые продукты и быть небогатой, особенно в первые дни. У больных ИМ часто обнаруживают транзиторную гипергликемию, иногда манифестацию СД, а при исходном СД часто развивается декомпенсация. По этой причине больным ИМ нужно ограничивать потребление углеводов. У больных с сердечной недостаточностью АГ следует строго контролировать объем вводимой жидкости и ограничить потребление поваренной соли.

12. У всех больных строго контролируют диурез. При малейших признаках сердечной недостаточности ограничивают количество потребляемой и вводимой жидкости. Следует контролировать наличие стула у больного. Если стул отсутствует в течение 2 суток, назначают препараты, размягчающие каловые массы, или очистительные клизмы. Визуально осматривают мочу и каловые массы на предмет возможного кровотечения.

14. Период пребывания в ПРИТ зависит от окончательного диагноза и состояния больного. Обычное время пребывания больного в ПРИТ при неосложненном течении ИМ — 2 дня. При раннем проведении ЧКВ у стабильных больных без ИМ возможен перевод в палату в первые сутки.

15. Лекарственная терапия больных с ОКСбпСТ в начальный период лечения подробно описана в разделе «Лекарственная терапия».

16. В первые сутки ИМ больные должны соблюдать постельный режим. Стабильным больным можно поворачиваться в кровати и использовать для дефекации прикроватный стульчак. Продление постельного режима у стабильных больных >24 ч не рекомендуется.

##### 9.4.3. Тактика ведения больных инфарктом миокарда в палате отделения

1. При ежедневных осмотрах необходимо оценивать общее состояние больного, наличие жалоб, обращать внимание на цвет кожных покровов, состояние вен шеи, наличие отеков, частоту дыхания, пульса, АД. Следует внимательно проводить аускультацию сердца и легких.

2. У больных с признаками сердечной недостаточности рекомендовано контролировать диурез и массу тела, а также строго

ограничивать количество потребляемой жидкости.

3. Необходима повторная регистрация ЭКГ — каждые 2–3 дня при неосложненном течении, и ежедневно, иногда несколько раз в день, если у больного регистрируют нарушения ритма и проводимости.

4. Всем больным проводят ЭхоКГ повторно перед выпиской из стационара для оценки сократительной функции ЛЖ и характера ремоделирования его полости после ИМ в динамике. Во многих случаях сократительная способность ЛЖ в первые сутки ИМ хуже, чем перед выпиской, за счет эффекта «оглушения» миокарда. Однако у ряда больных, особенно при отсутствии реперфузии или позднем восстановлении кровотока, быстрыми темпами происходит ремоделирование, и сократительная способность прогрессивно ухудшается. Функциональное состояние ЛЖ после ИМ — один из важнейших прогностических факторов. ФВ левого желудочка менее 40% говорит о выраженном нарушении сократительной функции и связана с плохим прогнозом. В таких случаях следует внимательно контролировать появление признаков сердечной недостаточности, замедлить темпы активизации, проводить эффективную поддерживающую терапию, включая назначение ингибиторов АПФ/БРА, БАБ, мочегонных, иногда — сердечных гликозидов. При тяжелой систолической дисфункции целесообразно провести исследование на выявление жизнеспособного миокарда для уточнения тактики реваскуляризации.

5. Продолжают терапию, начатую в ПРИТ. Контролируют переносимость терапии, при необходимости титруют дозировку препаратов (см. раздел. Лекарственная терапия).

6. За период госпитализации показана консультация инструктора по лечебной физкультуре и психолога/психотерапевта.

## 10. ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕ ОКСБПСТ

Для предупреждения осложнений и неблагоприятных исходов после ОКСбпСТ (ИМбпСТ или ИС), контроля сохраняющейся ишемии миокарда, лечения осложнений и сопутствующих заболеваний следует надлежащим образом использовать антитромботические препараты, лекарственные средства, представленные в разделе “Неантиромботическое медикаментозное лечение ОКСбпСТ”, а также устранить все обратимые сердечно-сосудистые факторы риска.

### 10.1. Коррекция образа жизни

#### 10.1.1. Отказ от курения

Исследования показывают, что прекращение курения после ИМ снижает летальность по крайней мере на треть [217]. Прекращение курения — основная цель во вторичной профилактике, поэтому все усилия врачей должны быть направлены на помощь больным бросить курить. Показана безопасность никотиновых пластырей после ОКС. Следует рассмотреть возможность назначения препарата варениклин, который показал высокую эффективность. Есть данные, что использование электронных сигарет может способствовать отказу от курения [218]. Борьба с курением на государственном уровне дает быстрые результаты. Например, после того как в Шотландии вышел запрет на курение в общественных местах, уже через 6 мес на 17% снизилось число госпитализаций с сердечными приступами [2119]. Всем больным, перенесшим ОКСбпСТ, следует отказаться как от активного, так и пассивного курения [220, 221, 222].

#### 10.1.2. Диета

Всем больным, перенесшим ОКСбпСТ, необходимо здоровое питание, включающее высокое содержание овощей, фруктов, продуктов из цельного зерна, с ограничением насыщенных жиров менее 10% от общего калоража и алкоголя [223, 224, 225, 226, 227, 228]. Здоровое питание включает потребление большого количества фруктов и овощей ( $\geq 200$  г в сутки), 35–45 г пищевых волокон в сутки (предпочтительно за счет цельнозер-

новых продуктов), умеренное потребление несоленых орехов (30 г в сутки), 1–2 рыбных блюд в неделю (из которых одно приготовлено из жирной рыбы), ограниченное потребление нежирного мяса, насыщенных жиров и транс-изомеров жирных кислот (менее 10% и 1% от общей калорийности суточного рациона, соответственно), соли (менее 5–6 г в день), а также алкоголя (менее 100 г в неделю или 15 г в день) [229, 230]. Следует избегать пищевых продуктов с большим содержанием энергии, таких как подслащенные сахаром прохладительные напитки. Из массы диет, предложенных для профилактики СС заболеваний, можно выделить средиземноморскую диету, следование которой, согласно многочисленным клиническим исследованиям, приводит к снижению летальности у больных, перенесших ИМ [231].

Основные принципы средиземноморской диеты, следующие [232]:

1. Жиры должны составлять не более 30% энергетической ценности, из них насыщенные (животные) жиры — не более 7%. Повышенное потребление полиненасыщенных жирных кислот

2. Предпочтение в приготовлении блюд отдавать оливковому и рапсовому маслам.

3. Потребление 4–5 порций (120–150 гр.) несоленых орехов и семечек в неделю. [233]

4. Жирные виды рыбы, богатые омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами (лосось, скумбрия и т.д.) должны входить в состав диеты, но повышенное их потребление хотя и не вредно, но польза от этого не доказана. [234]

5. Более 5 порций (400–500 гр.) фруктов и овощей в день. [235]

6. Полезна клетчатка, пищевые волокна в составе цельнозерновых продуктов.

7. Ограничение потребления соли до 5 граммов в день.

8. Ограничение потребления продуктов с высоким содержанием рафинированного сахара, включая фруктозу.

9. В средиземноморских странах к столу традиционно подают вино. Исследования показывают, что виноградное вино способствует нормализации уровня холестерина, снижает риск сердечных заболеваний, в том числе у больных, перенесших ИМ [236]. Допустимо потребление спиртных напитков в небольших дозах — 1 бокал в день для женщин и 2 бокала для мужчин. Один бокал соответствует 125 мл вина, стакану пива (200 мл), 30 мл крепкого алкогольного напитка. В то же время, следует избегать употребления алкоголя в больших количествах (более 3 бокалов в течение 1–2 часов). Советовать умеренное потребление алкогольных напитков можно только в случае уверенности, что больной не злоупотребляет алкоголем. Эту информацию можно узнать у родственников.

#### 10.1.3. Контроль массы тела

Ожирение — одна из самых серьезных проблем современного мира. Существует четкая корреляция между избыточным весом и риском ИМ [237]. По крайней мере, треть женщин и четверть мужчин в Европе имеют индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>. Следует поддерживать ИМТ 18,5–25 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии — менее 94 см у мужчин (менее 90 см для Азии) и менее 80 см у женщин, при необходимости уменьшив потребление энергии и увеличив физическую активность.

#### 10.1.4. Физическая активность

Всем больным, перенесшим ОКСбпСТ, необходима умеренная физическая активность по 30–60 минут большинство дней в неделю. При этом полезна даже нерегулярная физическая активность [238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250].

## 10.2. Реабилитация и контроль психологических факторов

Всем больным, перенесшим ОКСбпСТ, необходимо включать

в программу кардиореабилитации, осуществляемую мультидисциплинарной командой специалистов [83, 251, 252, 253, 254, 255]. При наличии психологического стресса, депрессии, беспокойства, обструктивного апноэ сна, следует привлечь к лечению специалистов по их коррекции [256, 257, 258, 259, 260].

### 10.3. Антигипертензивная терапия

У перенесших ОКСбпСТ следует поддерживать АД ниже 140/90 мм рт.ст., а при хорошей переносимости – ниже 130/80 мм рт.ст. У большинства больных в возрасте моложе 65 лет при использовании антигипертензивных лекарственных средств систолическое АД должно быть снижено до 120–129 мм рт.ст., в более пожилом возрасте целевой уровень систолического АД 130–139 мм рт.ст. [261].

### 10.4. Гипогликемическая терапия у больных с сахарным диабетом

У пациентов с СД, перенесших ОКСбпСТ, рекомендуется проводить лечение, направленное на поддержание индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (у большинства пациентов – ниже 7,0%). У больных с тяжелыми заболеваниями, пожилого и старческого возраста, при длительном течении сахарного диабета следует выбирать менее строгие критерии контроля гликемии. Накоплены доказательства, что у больных с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, следует использовать антагонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [262, 263, 264, 265, 266, 267,].

### 10.5. Вакцинация против гриппа

Всем больным, перенесшим ОКСбпСТ, особенно в пожилом возрасте, рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа [268, 269, 270, 271].

### 10.6. Обучение больного

Обучения больного является неотъемлемой частью реабилитации. Подробное разъяснение больному в доступной форме природы ИБС и ИМ, какие существуют направления профилактики, каким образом реагировать на изменения самочувствия и т.д., – является крайне важным моментом, который существенным образом отражается на прогнозе. При разговоре с больным следует избегать непонятных медицинских терминов. Необходимо говорить на простом, доступном больному языке и перед переходом к следующей теме удостовериться, что больной все понял именно так, как вы хотели до него донести. Исходя из уровня знаний пациента о его заболевании, следует привлекать

больного к совместной разработке реалистичного и приемлемого плана лечения. Врач должен знать ориентировочную стоимость месячного курса лечения и обязательно выяснить, может ли больной оплачивать лекарства. Лучше рекомендовать более дешевые и, возможно, менее эффективные препараты, чем формально предписать курс терапии, который больной не может себе позволить.

В разговоре с больным следует осветить следующие темы:

1. Необходимо разъяснить больному природу его заболевания и возможные причины, способствовавшие развитию ОКС.

2. Следует настоятельно рекомендовать прекратить курение. В связи с крайней важностью этого вопроса к нему нужно постоянно возвращаться.

3. Необходимо дать больному рекомендации по диете.

4. Следует убедиться, что больной ясно представляет себе необходимость выполнения предписаний врача, а именно: настроить больного на постоянный длительный прием препаратов, мотивируя рекомендации существенным улучшением качества жизни, уменьшением риска осложнений. Нужно подчеркнуть, что назначаемые препараты специально разработаны для длительного приема, обычно хорошо переносятся. Больной должен знать основные побочные эффекты препаратов и во всех случаях их развития сразу обращаться к врачу.

5. Следует проинструктировать пациента о лечебной тактике в случае возникновения приступа стенокардии: при развитии приступа стенокардии следует принимать нитроглицерин в виде спрея или таблеток. Если приступ не купируется, последующие приемы проводят с интервалом 5 мин под строгим контролем АД. Предпочтительно принять горизонтальное положение; если приступ на купируется в течение 5 мин, необходимо вызвать бригаду «скорой помощи».

6. Нужно описать больному признаки нестабильной стенокардии и необходимые меры по ее профилактике: при уменьшении толерантности к нагрузкам, учащении приступов, появлении приступов в покое, снижении эффективности антиангинальных препаратов следует безотлагательно обратиться к врачу.

7. Больному рекомендуют постоянно иметь при себе копию выписки из стационара и последнюю ЭКГ. В случае ухудшения состояния эти документы могут существенно помочь врачам сориентироваться в ситуации и выбрать оптимальную тактику лечения. После выписки больного с ИМ контрольный осмотр врача проводят в течение 3 сут, а в дальнейшем частота визитов к врачу зависит от состояния больного и последствий перенесенного ИМ. При стабильном состоянии частота визитов составляет 1 раз в месяц в первые 6 мес, далее 1–2 раза в год.

Таблица 17. Рекомендации по изменению образа жизни после ОКСбпСТ

Table 17. Recommendations for lifestyle changes after NSTEMI ACS

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Источники
После ОКСбпСТ в дополнение к соответствующей фармакотерапии рекомендуется вести здоровый образ жизни.	I	A	220, 221, 230, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244
Для поддержания мотивации вести здоровый образ жизни после ОКСбпСТ рекомендуются когнитивная поведенческая терапия.	I	A	256, 257
Для обеспечения здорового образа жизни и управления факторами риска при ИБС рекомендуется междисциплинарная кардиологическая реабилитация, включающая физические нагрузки.	I	A	244, 245, 246
Для снижения общей и сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, а также для улучшения качества жизни после ОКСбпСТ рекомендуется взаимодействие медицинских специалистов разных профилей (кардиологов, терапевтов, медсестер, диетологов, физиотерапевтов, психологов, фармацевтов).	I	A	230, 251, 252
Для устранения симптомов депрессии следует привлечь психиатра.	I	B	260
Больным с ИБС, особенно старшей возрастной группы, рекомендуются ежегодные прививки от гриппа.	I	B	268, 269, 270, 271



## 10.7. Лекарственная терапия

Подробно лекарственная терапия у больных с ИМ описана в соответствующем разделе и приложениях 7 и 10.

Основные группы лекарственных препаратов, необходимые после ОКСбпСТ:

1. У больных, не имеющих показаний к длительному применению антикоагулянтов, назначается двойная антитромбоцитарная терапия (сочетание АСК с ингибитором P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов).

2. У больных с показаниями к длительному применению антикоагулянтов назначают сочетание перорального антикоагулянта с одним или двумя антиагрегантами.

3. БАБ.

4. Ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина у больных с ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ , сердечной недостаточностью, АГ, ХБП, при сахарном диабете.

5. Блокатор минералкортикоидных рецепторов у больных с ИМ при ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  в сочетании с сердечной недостаточностью или сахарным диабетом, а также у больных с ОКСбпСТ сохраняется сердечная недостаточность II–IV функциональных классов по NYHA при ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ .

6. Высокие дозы статинов; при их недостаточной эффективности или непереносимости – эзетимид и/или ингибиторы PCSK9.

## 11. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

При оценке качества медицинской помощи, оказанной больным с ОКСбпСТ необходимо учитывать совокупность различных факторов, включая своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора стратегии ведения больного, методов диагностики, лечения и реабилитации. Другими словами, оценка качества оказания медицинской помощи должна отражать соблюдение определенных стандартов, прежде всего, действующих Рекомендаций по диагностике и лечению ОКСбпСТ с учетом особенностей конкретного медицинского учреждения (прежде всего возможности выполнения интервенционных методов диагностики и лечения), материально-технического оснащения, и индивидуальных особенностей каждого больного [272, 273, 274]. Качество медицинской помощи отражают также показатели ключевых клинических результатов (исходов). Очевидно, что работа лечебного учреждения определяется многими существующими фактически территориальными, организационными, транспортными, логистическими, экономическими, материально-техническими и другими условиями, что может приводить к возникновению существенного разрыва между положениями действующих Рекомендаций по оказанию медицинской помощи и реальной клинической практикой. В связи с этим важно определить критерии, которые позволяли бы оценить качество оказания медицинской помощи пациенту с ОКСбпСТ в данном лечебном учреждении и его отдельных подразделениях [275, 276].

### Общая организация помощи больному с ОКСбпСТ:

- наличие ЧКВ-центров с круглосуточной службой эндоваскулярных методов диагностики и лечения, организация которых оправдана с экономической и организационной точки зрения, если население региона, из которого происходит госпитализация, составляет более 200 000 человек. В крупных городах необходимо количество инвазивных центров: из расчета 1 центр на 400–500 тыс. населения;

- организация единой «сосудистой сети» (в данном городе, районе, области, крае и т.д.), куда включены все стационары, лицензированные на оказание медицинской помощи больным с ОКСбпСТ, врачи и фельдшеры бригад СМП, сотрудники диспетчерских служб (с наличием единых протоколов – документов, регламентирующих ее оказание на всех этапах);

- существование единого легко запоминающегося номера телефона экстренной медицинской помощи для вызова бригады СМП или аналогичной неотложной службы;

- возможность догоспитальной незамедлительной интерпретации ЭКГ с принятием решения о скорейшем направлении больного в сосудистый центр с возможностью выполнения ЧКВ;

- наличие прямой связи между бригадой СМП или сотрудником диспетчерской службы и сосудистым центром для «догоспитального» оповещения о направлении туда больного с ОКСбпСТ, для минимизации внутригоспитальной задержки при проведении ЧКВ;

- повсеместное оснащение бригад СМП дефибрилляторами и всем необходимым для проведения сердечно-легочной реанимации;

- проведение мониторингирования и протоколирования времени всех этапов оказания медицинской помощи, прежде всего, времени до проведения реперфузии, (с периодическим анализом существующих задержек и их минимизацией);

- протоколирование (и периодический анализ) всех лекарственных препаратов, полученных больным до госпитализации (до проведения ЧКВ).

### Оценка адекватности проводимой терапии в стационаре и после выписки:

- процент больных ОКСбпСТ, которым проведена КАГ
- процент больных ОКСбпСТ, которым проведено ЧКВ
- процент больных, которым назначена ДАТТ, при отсутствии документированных противопоказаний к назначению ацелилсалициловой кислоты и / или блокатора P2Y<sub>12</sub> рецепторов.

- процент пациентов с ОКСбпСТ, которым назначены статины в высоких дозах, при отсутствии документированных противопоказаний к их назначению

- процент больных, с ФВЛЖ  $\leq 40\%$  или с клиническими признаками СН, которым назначены ингибиторы АПФ/блокаторы рецептора AT<sub>2</sub>, при отсутствии документированных противопоказаний к их назначению

- процент больных с ФВЛЖ  $\leq 40\%$  или с клиническими признаками СН, которым назначены бета-блокаторы, при отсутствии документированных противопоказаний к их назначению.

### Анализ качества ведения больных в стационаре:

- процент больных, которым до выписки из стационара определена ФВ ЛЖ.

### Оценка качества примененных немедикаментозных подходов к ведению больного в течение госпитального периода и после выписки из стационара:

- процент больных, с которыми проведена беседа и даны письменные рекомендации по отказу от курения

- процент больных, с которыми проведена беседа и даны письменные рекомендации по целесообразности приверженности к назначенному лечению, последующего медицинского наблюдения; которым разъяснены причины и факторы риска заболевания

- процент больных, которые были включены в программы реабилитации

- процент больных, которым даны письменные рекомендации по контролю приступов стенокардии

- процент больных, которым объяснены алгоритмы действий при повторном обострении ИБС

### Показатели клинических результатов (исходов) лечения:

- Госпитальная летальность от ОКСбпСТ

При анализе госпитальной летальности целесообразно учитывать возраст, пол, сопутствующие тяжелые заболевания, исходную тяжесть состояния, наличие осложнений ИМ, реперфузионную терапию, лекарственную терапию.

Использование обозначенных выше критериев оценки качества могут помочь в выявлении общих системных и частных недостатков работы неотложной кардиологической службы, способствовать разработке подходов к ее дальнейшему улучшению, а значит оказанию более эффективной медицинской помощи каждому конкретному больному с ОКСбпСТ.



## 12. ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1. Причины повышения уровня сердечного тропонина в крови

#### Appendix 1. The reasons for the increase in the level of cardiac troponin in the blood

Повреждение (некроз) миокарда из-за острой ишемии миокарда	
- Изъязвление/разрыв атеросклеротической бляшки с тромбозом	
Повреждение (некроз) миокарда из-за острой ишемии миокарда за счет дисбаланса потребности и доставки кислорода	
Снижение перфузии миокарда:	Повышение потребности миокарда в кислороде:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Спазм КА</li> <li>- Дисфункция микрососудов</li> <li>- Эмболия в КА</li> <li>- Диссекция КА</li> <li>- Устойчивая брадиаритмия</li> <li>- Гипотония или шок</li> <li>- Дыхательная недостаточность</li> <li>- Тяжелая анемия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Устойчивая тахикардия</li> <li>- Тяжелая гипертензия с или без гипертрофии ЛЖ</li> </ul>
Другие причины повреждения (некроза) миокарда	
Сердечные причины:	Несердечные причины:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Сердечная недостаточность</li> <li>- Миокардит</li> <li>- Кардиомиопатия (любая)</li> <li>- Синдром Такоцубо</li> <li>- Процедуры реваскуляризации миокарда</li> <li>- Другие вмешательства на сердце</li> <li>- Катетерная абляция</li> <li>- Дефибрилляция</li> <li>- Контузия сердца</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Сепсис, инфекционное заболевание</li> <li>- ХБП</li> <li>- Инсульт</li> <li>- Субарахноидальное кровоизлияние</li> <li>- ТЭЛА, легочная гипертензия</li> <li>- Инфильтративные заболевания</li> <li>- Химиотерапевтические препараты</li> <li>- Критические состояния</li> <li>- Тяжелая физическая нагрузка</li> </ul>

### Приложение 2. Оценка риска смерти в стационаре с использованием шкалы GRACE

#### Appendix 2. Assessment of the risk of death in hospital using the GRACE scale

Фактор риска	Число баллов
<b>Возраст (лет)</b>	
≤30	0
30-39	8
40-49	25
50-59	41
60-69	58
70-79	75
80-89	91
≥90	100
<b>ЧСС (ударов в минуту)</b>	
≤50	0
50-69	3
70-89	9
90-109	15
110-149	24
150-199	38
≥200	46
<b>Систолическое АД (мм рт. ст.)</b>	
≤80	58
80-99	53
100-119	43
120-139	34
140-159	24
160-199	10
≥200	0
<b>Класс по Killip</b>	
I	0
II	20

III	39
IV	59
<b>Уровень креатинина в крови (мг/дл)</b>	
0-0,39	1
0,40-0,79	4
0,80-1,19	7
1,20-1,59	10
1,60-1,99	13
2,0-3,99	21
≥4,0	28
<b>Другие факторы</b>	
Остановка сердца при поступлении	39
Смещения сегмента ST, инверсии зубца Т	28
Повышенный уровень маркеров некроза миокарда в крови*	14
<b>Риск смерти в стационаре</b>	<b>Сумма баллов</b>
Низкий (<1%)	≤125
Умеренный (1-3%)	126-154
Высокий (>3%)	≥155

**Примечание:** \* при создании данной шкалы использовали сердечный тропонин «обычной» чувствительности.

**Note:** \* when creating this scale, cardiac troponin of “normal” sensitivity was used.

### Приложение 3. Оценка риска крупных кровотечений в стационаре с использованием шкалы CRUSADE Appendix 3. Assessment of the risk of major bleeding in hospital using the CRUSADE scale

Фактор риска	Число баллов
<b>ЧСС (уд/мин)</b>	
≤ 70	0
71—80	1
81—90	3
91—100	6
101—110	8
111—120	10
> 120	11
<b>Систолическое АД (мм рт. ст.)</b>	
≤ 90	10
91—100	8
101—120	5
121—180	1
181—200	3
≥ 201	5
<b>Гематокрит (%)</b>	
≤ 31,0	9
31,0—33,9	7
34,0—36,9	3
37,0—39,9	2
≥ 40,0	0
<b>Клиренс креатинина (мл/мин)</b>	
≤ 15	39
> 15—30	35
> 30—60	28
> 60—90	17
> 90—120	7
> 120	0
<b>Другие факторы</b>	
Женский пол	8
Сердечная недостаточность	7

Другое сосудистое заболевание	6
Сахарный диабет	6
Риск крупного кровотечения в стационаре	Сумма баллов
Очень низкий (3,1%)	≤ 20
Низкий (5,5%)	21—30
Умеренный (8,6%)	31—40
Высокий (11,9%)	41—50
Очень высокий (19,5%)	> 50

**Приложение 4. Большие и малые критерии высокого риска кровотечения по Academic Research Consortium for High Bleeding Risk** (риск кровотечения высокий, если присутствует хотя бы один большой или два малых критерия)

**Appendix 4. Major and Minor High Bleeding Risk Criteria by Academic Research Consortium for High Bleeding Risk** (high bleeding risk if at least one major or two minor criteria are present)

Большие критерии	Малые критерии
Ожидаемое длительное использование ОАК	Возраст ≥ 75 лет
Тяжелая или терминальная стадия ХБП (рСКФ <30 мл / мин)	Умеренная ХБП (рСКФ 30-59 мл/мин)
Гемоглобин <11 г/дл	Гемоглобин 11-12,9 г/дл для мужчин или 11-11,9 г/дл для женщин
Спонтанное кровотечение, требующее госпитализации и/или трансфузии крови в последние 6 месяцев или в любое время, если повторяется	Спонтанное кровотечение, требующее госпитализации и/или трансфузии крови в течение последних 12 месяцев, не отвечающее большому критерию
Умеренная или тяжелая исходная тромбоцитопения (до ЧКВ) (количество тромбоцитов <100×10 <sup>9</sup> /л)	Хроническое употребление пероральных НПВС или стероидов
Хронический геморрагический диатез	Любой ишемический инсульт в любое время, не соответствующий основному критерию
Цирроз печени с портальной гипертензией	
Активное злокачественное новообразование (за исключением рака кожи, кроме меланомы, в течение последних 12 месяцев)	
Предыдущее спонтанное внутричерепное кровотечение (в любое время)	
Предыдущее травматическое внутричерепное кровоизлияние в течение последних 12 месяцев	
Наличие артериовенозной мальформации головного мозга	
Умеренный или тяжелый ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев	
Недавняя крупная операция или серьезная травма в течение 30 дней до ЧКВ	
Неотложная серьезная операция на фоне проведения ДАТТ	

**Приложение 5. Шкалы оценки риска, валидированные для определения длительности ДАТТ**

**Appendix 5. Risk assessment scales validated to determine the duration of DAPT**

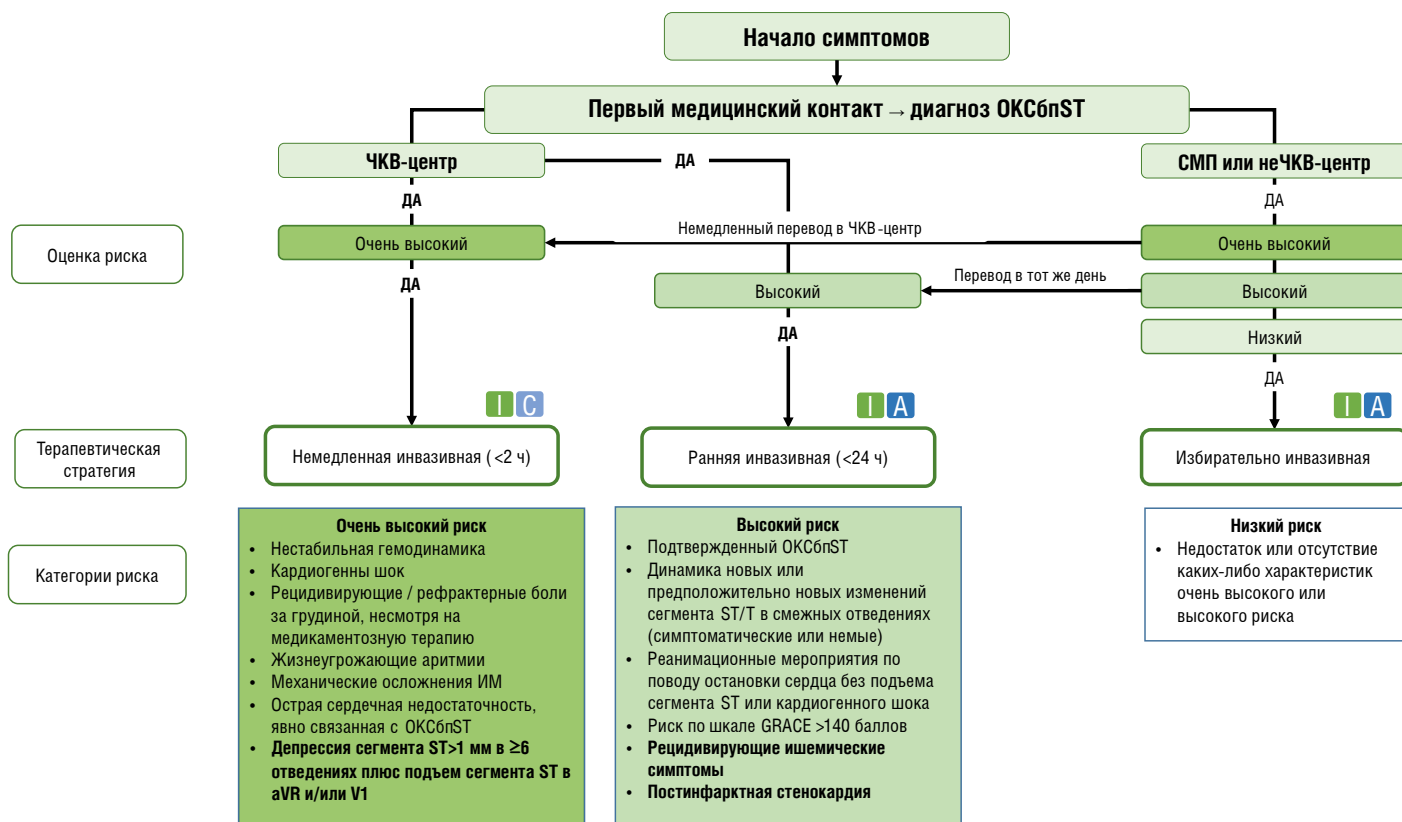
	Шкала PRECISE-DAPT	Шкала DAPT
Время использования	При проведении коронарного стентирования	После 12 месяцев приема неосложненной ДАТТ
Стратегии по длительности ДАТТ	Короткая ДАТТ (3-6 мес) в сравнении со стандартной/длительной ДАТТ (12-24 мес)	Стандартная ДАТТ (12 мес) в сравнении с длительной ДАТТ (30 мес)

Подсчет количества баллов*	Гемоглобин		Возраст	
	Лейкоциты		≥75 лет	-26
	Возраст		От 65 до 75 лет	-16
	Клиренс креатинина		<65 лет	06
	Кровотечение в анамнезе		Курение	+16
	Баллы		Сахарный диабет	+16
			ИМ при поступлении	+16
Диапазон баллов	От 0 до 100 баллов	Стентирование, ИМ в анамнезе	+16	
		Стент с лекарственным покрытием Паклитаксел	+16	
		Стент диаметром < 3 мм	+16	
		СН или ФВ < 30%	+26	
Границы значений, позволяющие принять решение	≥25 баллов – рекомендована короткая ДАТТ <25 баллов – рекомендована стандартная/длительная ДАТТ	Стентирование венозных шунтов	+26	
Онлайн калькулятор	www.precisedaptscore.com			

\*Для оценки по шкале PRECISE-DAPT используйте номограмму: отметьте значения каждого из пяти клинических показателей и проведите вертикальную линию до оси «Количество баллов по шкале» чтобы определить количество баллов, соответствующее каждому клиническому показателю. Затем просуммируйте баллы, соответствующие каждому клиническому показателю для определения общего количества баллов.

**Приложение 6. Выбор стратегии и оптимального времени лечения ОКСбпСТ в соответствии с исходной стратификацией СС риска** (модифицировано из Collet JP et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal (2020))

**Appendix 6. Choice of strategy and optimal treatment time for NSTEMI ACS in accordance with baseline CV risk stratification** (modified from Collet JP et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal (2020))



**Примечание (Note):** ИМ – инфаркт миокарда (myocardial infarction), СМП – скорая медицинская помощь (emergency medical care), ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство (percutaneous coronary intervention)



Приложение 7. Анти тромботические средства при ОКС без ST  
Appendix 7. Antithrombotic agents in ACS without ST elevation

Препарат	Рекомендуемая доза
Антиагреганты (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина В01АС)	
АСК **	Внутрь; у ранее регулярно не принимавших первая доза 150-325 мг (разжевать и проглотить), со 2-х суток 75-100мг 1 раз в сутки.
Клопидогрел**	Внутрь; первая доза 300мг, со 2-х суток 75 мг 1 раз в сутки. При планируемом ЧКВ: внутрь; нагрузочная доза 600 мг, затем 75 мг 1 раз в сутки.
Прасугрел	Внутрь; 60 мг, со следующих суток по 10мг 1 раз в сутки (у пациентов в возрасте $\geq 75$ лет, с массой тела ниже 60кг – по 5 мг 1 раз в сутки).
F(ab') <sub>2</sub> фрагменты антител моноклональных FRaMon	Внутривенно: 0,25 мг/кг в течение 3-5 мин.
Тикагрелор**	Внутрь; первая доза 180мг, через 12 ч по 90 мг 2 раза в сутки; при продлении лечения через 1 год после ИМ без ST у пациентов с высоким риском коронарных осложнений – по 60 мг 2 раза в сутки.
Эптифибатид	Внутривенно; болюс 180 мкг/кг, затем инфузия 2 мкг/кг/мин, через 10 минут после начала инфузии второй болюс 180 мкг/кг, инфузию продолжать не менее 12 часов.
Антикоагулянты для парентерального введения	
Бивалирудин	При начале введения до ЧКВ: внутривенно, болюсом 0,1 мг/кг с последующей инфузией 0,25 мг/кг/ч продолжительностью $\leq 72$ ч; перед ЧКВ дополнительно болюсом 0,5 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры (при необходимости инфузию можно продолжить в той же дозе в течение 4 ч). При начале введения непосредственно перед ЧКВ: внутривенно болюсом 0,75мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры (при необходимости инфузию можно продолжить в той же дозе в течение 4 ч). Если до ЧКВ проводилась внутривенная инфузия НФГ**, ее следует прекратить и начать вводить бивалирудин через 30 мин.
Нефракционированный гепарин (гепарин натрия**)	Внутривенно, болюсом 60-70 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД), сразу вслед за этим инфузия с начальной скоростью 12-15 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч); в последующем подбор дозы, обеспечивающей увеличение АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше контрольной величины для конкретной лаборатории (верхняя граница нормы или среднее нормальное значение у здоровых лиц). При ЧКВ на фоне начатой внутривенной инфузии НФГ**: внутривенно болюсом 2000-5000 ЕД, при необходимости повторные болюсы с целью поддерживать активированное время свертывания крови 250-350с (200-250с при применении ингибиторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов). При ЧКВ у пациентов, до этого не получавших антикоагулянты: внутривенно болюсом 70-100 ЕД/кг, при необходимости повторные болюсы с целью поддерживать активированное время свертывания крови 250-350с (200-250с при применении ингибиторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов).
Фондапаринукс натрия	Подкожно 2,5мг 1 раз в сутки; перед ЧКВ на фоне применения фондапаринукса ввести НФГ** внутривенно болюсом 85 ЕД/кг, при необходимости повторные болюсы с целью поддерживать активированное время свертывания крови 250-350с (200-250с при применении ингибиторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов).
Эноксапарин натрия**	Подкожно 1 мг/кг 2 раза в сутки. Особенности при почечной недостаточности: у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации $< 30$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> подкожно 1 мг/кг 1 раз в сутки. При ЧКВ на фоне подкожного введения эноксапарина натрия**: если до ЧКВ было сделано как минимум две подкожных инъекции эноксапарина натрия**, в первые 8 ч после очередной инъекции дополнительного антикоагулянта не требуется; если до ЧКВ была сделана только одна подкожная инъекция эноксапарина натрия** или ЧКВ выполняется через 8-12 ч после подкожной инъекции – ввести внутривенно болюсом 0,3 мг/кг эноксапарина натрия**; если ЧКВ выполняется через $> 12$ ч после подкожной инъекции – возможно применение любого антикоагулянта. Перед ЧКВ у пациентов, до этого не получавших антикоагулянты: внутривенно болюсом 0,5 мг/кг.
Антикоагулянты для приема внутрь	
Антикоагулянты непрямые (антагонисты витамина К)	Внутрь; доза подбирается индивидуально для поддержания МНО в границах целевого диапазона не менее 70%: - 2,0-2,5 в сочетании с антиагрегантами (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС); - 2,5-3,5 в качестве монотерапии. Полное анти тромботическое действие проявляется через 5 суток после начала подбора дозы. Дозу можно считать условно подобранной, если два последовательных дня МНО находится в границах целевого диапазона (в последующем может потребоваться ее дальнейшая коррекция, чтобы добиться минимальных колебаний МНО в границах целевого диапазона).
Апиксабан**	Внутрь; 5 мг 2 раза в сутки (2,5мг 2 раза в сутки при наличии как минимум 2 критериев – возраст $\geq 80$ лет, масса тела $\leq 60$ кг, уровень креатинина крови $\geq 133$ мкмоль/л) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (в том числе после стентирования КА).

Дабигатрана этексилат	Внутрь; 100 мг 2 раза в сутки или 150 мг 2 раза в сутки у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (в том числе после стентирования КА).
Ривароксабан**	Внутрь; доза зависит от показаний к применению и функции почек: - 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с антиагрегантами (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) у пациентов, не имеющих показаний к длительному применению антикоагулянтов для профилактики или лечения тромбоэмболических осложнений; - 15 мг 1 раз в сутки (10 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин) после стентирования КА у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (в сочетании с антиагрегантом (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС)); - 20 мг 1 раз в сутки (15 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

**Примечание:** в таблице представлены лекарственные средства, наиболее изученные при ОКС. Не исключено применение других лекарственных средств с аналогичным механизмом действия.

В пределах каждой группы препараты перечислены по алфавиту.

# Указаны препараты с положительным влиянием на смертность после ИМ; особенности подбора дозы у конкретного пациента зависят от реакции АД, уровня креатинина и калия в крови; если достичь целевой дозы препарата не удастся, следует использовать максимально переносимую дозу.

**Note:** The table shows the drugs most studied in ACS. The use of other drugs with a similar mechanism of action is not excluded.

Within each group, drugs are listed alphabetically.

# Drugs with a positive effect on mortality after MI are indicated; the peculiarities of the selection of the dose in a particular patient depend on the reaction of blood pressure, the level of creatinine and potassium in the blood; if the target dose of the drug cannot be reached, the maximum tolerated dose should be used.

#### Приложение 8. Ингибиторы рецептора P2Y12 используемые у пациентов с ОКСбнСТ

#### Appendix 8. P2Y12 receptor inhibitors used in NSTEMI-ACS patients

Перорально				в/в
	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор	Кангрелор
Химический класс	Тиенопирин	Тиенопирин	Циклопентил-триазоло-пиримидин	Аналог АТФ
Обратимость связывания	Необратимо	Необратимо	Обратимо	Обратимо
Активация	Да (про-лекарство, CYP зависимое, 2 этапа)	Да (про-лекарство, CYP зависимое, 1 этап)	Нет	Нет
Доза	600 мг, потом 75 мг/сут.	60 мг, потом 10 (5) мг/сут.	180 мг, потом 90 (60) мг 2 раза/сут.	30 мг/кг болюсно, 4 мг/кг инфузией для ЧКВ
Начало действия	Отсроченное: 2-6 ч	Быстрое: 30 мин – 4 ч	Быстрое: 30 мин – 2 ч	Немедленное: 2 мин
Продолжительность действия	3-10 дней	5-10 дней	3-4 дня	30-60 мин
Отмена до операции	5 дней	7 дней	5 дней	Не требует значительной отсрочки
Дозировка при ХБП	Не требует коррекции	Не требует коррекции	Не требует коррекции	Не требует коррекции
Диализ или КК <15 мл/мин	Данные ограничены	Данные ограничены	Данные ограничены	Данные ограничены

#### Приложение 9. Критерии риска ишемических событий, являющиеся основанием для продленной терапии с использованием второго антитромботического препарата

#### Appendix 9. Criteria for the risk of ischemic events, which are the basis for prolonged therapy with a second antithrombotic drug

Высокий риск	Умеренно высокий риск
ИБС со сложным поражением коронарного русла и как минимум 1 критерий	ИБС с несложным поражением коронарного русла и как минимум 1 критерий
<b>Клинические факторы риска</b>	
Сахарный диабет, требующий медикаментозной терапии	Сахарный диабет, требующий медикаментозной терапии

Повторный ИМ в анамнезе	Повторный ИМ в анамнезе
Любое многососудистое поражение коронарных артерий	Мультифокальный атеросклероз (ИБС плюс поражение периферических артерий)
Мультифокальный атеросклероз (ИБС плюс поражение периферических артерий)	ХБП с СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Ранняя (в возрасте младше 45 лет) или быстро прогрессирующая (новое поражение в течение 2 лет) ИБС	
Сопутствующие системные воспалительные заболевания (например, ВИЧ, системная красная волчанка, хронический артрит)	
ХБП с СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	
<b>Факторы риска, связанные с процедурой реваскуляризации</b>	
Как минимум 3 имплантированных стента	
Суммарная длина стентов >60 мм	
Сложная реваскуляризация в анамнезе (ствол левой коронарной артерии, бифуркационное стентирование более чем 2 стентами, хронические тотальные окклюзии, стентирование единственной артерии)	
Тромбоз стента на антитромбоцитарной терапии в анамнезе	

**Приложение 10. Неанти тромботическое медикаментозное лечение ОКСбпST**  
**Appendix 10. Non-antithrombotic drug treatment for NSTEMI-ACS**

Препарат	Рекомендуемая доза
<b>Бета-адреноблокаторы<sup>^^^</sup></b>	
Карведилол <sup>^^^</sup> **	Внутрь; начальная доза 3,125–6,25 мг 2 раза в сутки, при хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалом 3–10 сут. до 25 мг 2 раза в сутки.
Метопролол**	1. Внутривенно медленно под контролем ЭКГ и АД по 5 мг каждые 2 мин. до максимальной дозы 15 мг; при хорошей переносимости через 15 мин. после последнего внутривенного введения внутрь 25–50 мг каждые 6 ч. в течение 48 ч., затем 2–3 раза в сутки при применении метопролола сукцината или 1 раз в сутки для пролонгированных лекарственных форм. 2. Внутрь; обычная поддерживающая доза до 200 мг/сут за 2–3 приема (или однократно при использовании пролонгированных лекарственных форм).
Эсмолол	Внутривенная инфузия под контролем ЭКГ и АД; нагрузочная доза 0,5 мг/кг в течение 1 мин., затем 0,05 мг/кг/мин в течение 4 мин., при недостаточном эффекте увеличение скорости инфузии на 0,05 мг/кг/мин каждые 4 мин. вплоть до 0,3 мг/кг/мин; если необходим более быстрый эффект, перед 2-м и 3-м увеличением дозы можно ввести дополнительные болюсы по 0,5 мг/кг. Гемодинамический эффект сохраняется 20–30 мин. после прекращения введения. При переходе на прием других бета-адреноблокаторов внутрь через 1 ч. после их первого назначения необходимо снизить дозу эсмолола на 50%; обычно эсмолол отменяют после перорального приема второй дозы бета-адреноблокатора, если за это время поддерживались надлежащие ЧСС и АД.
<b>Ингибиторы АПФ: лечение с 1-х суток заболевания<sup>#</sup></b>	
Каптоприл**	Внутрь; первая доза 6,25 мг, через 2 ч. – 12,5 мг, через 10–12 ч. – 25 мг; целевая доза 50 мг 2–3 раза в сутки.
Лизиноприл**	Внутрь; первая доза 5 мг, через 24 ч. – 5 мг; целевая доза 10 мг 1 раз в сутки.
Зофеноприл	Внутрь; первая доза 7,5 мг, через 12 ч. еще 7,5 мг, затем при систолическом АД > 100 мм рт. ст. удвоение дозы каждые 12 ч. до 30 мг 2 раза в сутки; возможен более медленный режим титрования дозы – 7,5 мг 2 раза в сутки в 1–2-е сутки, 15 мг 2 раза в сутки на 3–4-е сутки, затем 30 мг 2 раза в сутки.
<b>Ингибиторы АПФ: лечение с более отдаленных сроков заболевания<sup>#</sup></b>	
Каптоприл <sup>&amp; **</sup>	Внутрь; целевая доза 50 мг 3 раза в сутки.
Рамиприл <sup>&amp;.&amp;&amp;</sup>	Внутрь; начальная доза 1,25–2,5 мг; целевая доза 5 мг 2 раза в сутки.
Трандолаприл <sup>&amp;</sup>	Внутрь; начальная доза 0,5–1 мг; целевая доза 4 мг 1 раз в сутки.
Эналаприл <sup>&amp; **</sup>	Внутрь; начальная доза 2,5 мг; целевая доза 10 мг 2 раза в сутки.
<b>Блокаторы рецепторов ангиотензина<sup>#</sup></b>	
Валсартан	Внутрь; первая доза 20 мг с постепенным увеличением до 160 мг 2 раза в сутки.
<b>Антагонисты альдостерона<sup>#</sup></b>	
Эплеренон <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>	Внутрь; первая доза 25 мг 1 раз в сутки, при хорошей переносимости у пациентов, не принимающих амиодарон**, дилтиазем или верапамил**, в ближайшие 4 недели увеличение дозы до 50 мг 1 раз в сутки.
<b>Нитраты</b>	
Нитроглицерин**	Внутривенная инфузия 5–200 мкг/мин; обычно сначала инфузия 10–20 мкг/мин с возможным увеличением на 5–10 мкг/мин каждые 5–10 мин до уменьшения симптомов и/или снижения систолического АД на 10–15% при исходно нормальном АД и на 25–30% при АГ (но не ниже 95 мм рт. ст.).

**Примечания:**

В таблице представлены лекарственные средства, наиболее изученные при ОКС. Не исключено применение других лекарственных средств с аналогичным механизмом действия.

В пределах каждой группы препараты перечислены по алфавиту.

<sup>^</sup> Могут использоваться и другие препараты в надлежащих дозах, не обладающие внутренней симпатомиметической активностью.

<sup>^^</sup> В каждом конкретном случае дозы бета-адреноблокаторов могут быть меньше или несколько выше в зависимости от индивидуальной переносимости и клинического эффекта у конкретного пациента; у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при существенно нарушенной сократительной функции ЛЖ положительное влияние на выживаемость показано для бисопролола в целевой дозе 10 мг 1 раз в сутки, карведилола<sup>\*\*</sup> в целевой дозе 25 мг 2 раза в сутки и метопролола сукцината пролонгированного действия в целевой дозе 200 мг 1 раз в сутки.

<sup>^^^</sup> У пациентов с ИМ и существенно нарушенной сократительной функцией ЛЖ (ФВ ≤ 40%) показано положительное влияние на смертность.

<sup>#</sup> Указаны препараты с положительным влиянием на смертность после ИМ; особенности подбора дозы у конкретного пациента зависят от реакции АД, уровня креатинина и калия в крови; если достичь целевой дозы препарата не удастся, следует использовать максимально переносимую дозу.

<sup>&</sup> Доказательства положительного влияния на прогноз получены у пациентов с сердечной недостаточностью (в том числе преходящей в ранние сроки ИМ) и/или ФВ ЛЖ < 40%.

<sup>&&</sup> Доказательства положительного влияния на прогноз получены у пациентов без выраженного снижения сократительной способности ЛЖ.

<sup>&&&</sup> При недоступности эплеренона можно использовать спиронолактон<sup>\*\*</sup> в тех же дозах.

**Notes:**

The table shows the drugs most studied in ACS. The use of other drugs with a similar mechanism of action is not excluded.

Within each group, drugs are listed alphabetically.

<sup>^</sup> Can be used and other drugs in appropriate doses that do not have intrinsic sympathomimetic activity.

<sup>^^</sup> In each case, the dose of beta-blockers may be less or slightly higher, depending on the individual tolerance and clinical effect in a particular patient; in patients with chronic heart failure with significantly impaired LV contractile function, a positive effect on survival has been shown for bisoprolol at a target dose of 10 mg 1 time per day, carvedilol <sup>\*\*</sup> at a target dose of 25 mg 2 times a day, and prolonged-release metoprolol succinate at a target dose of 200 mg once a day.

<sup>^^^</sup> In patients with MI and significantly impaired LV contractile function (EF ≤ 40%), a positive effect on mortality has been shown.

<sup>#</sup> Drugs with a positive effect on mortality after MI are indicated; the peculiarities of the selection of the dose in a particular patient depend on the reaction of blood pressure, the level of creatinine and potassium in the blood; if the target dose of the drug cannot be reached, the maximum tolerated dose should be used.

<sup>&</sup> Evidence of a positive effect on prognosis was obtained in patients with heart failure (including early transient myocardial infarction) and / or LVEF < 40%.

<sup>&&</sup> Evidence of a positive effect on prognosis was obtained in patients without a marked decrease in LV contractility.

<sup>&&&</sup> If eplerenone is not available, spironolactone <sup>\*\*</sup> can be used at the same doses.

**Приложение 11. Нарушение функции почек и дозы антитромботических препаратов****Appendix 11. Impaired renal function and doses of antithrombotic drugs**

Препарат	рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	рСКФ 15-29 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	рСКФ <15 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
<b>Антитромбоцитарные препараты</b>			
АСК	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза
Клопидогрел <sup>**</sup>	Обычная доза	Обычная доза	Использовать только в отдельных случаях (например, для профилактики тромбоза стента)
Прасургрел			Не рекомендуется
Тикагрелор <sup>**</sup>	Обычная доза	Обычная доза	Не рекомендуется
Руциромаб	Нет рекомендаций. Учитывать общий риск геморрагических осложнений.		
Тирофибан	Обычная доза	Обычный болюс, уменьшить скорость инфузии до 0,05 мкг/кг/мин	Не рекомендуется
<b>Антикоагулянты</b>			
НФГ <sup>**</sup>	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза
Эноксапарин натрия <sup>**</sup>	Обычная доза	Увеличить интервал между введением препаратов с 12 до 24 ч	Не рекомендуется
Фондапаринукс натрия	Обычная доза	Не рекомендуется при рСКФ <20 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Не рекомендуется
Бивалирудин	Обычная доза	Обычный болюс, уменьшить скорость инфузии до 1 мг/кг/ч	На диализе; обычный болюс, уменьшить скорость инфузии до 0,25 мг/кг/ч
Ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки	Обычная доза	Обычная доза (использовать нежелательно)	Не рекомендуется



**Приложение 12. Оценка риска смерти в стационаре по критериям группы TIMI**  
**Appendix 12. Assessment of the risk of death in hospital according to the TIMI group criteria**

Фактор риска	Число баллов
Возраст $\geq 75$ лет	3
Возраст 65-74 года	2
САД $< 100$ мм рт.ст.	3
ЧСС $> 100$ уд/мин	2
Класс по Killip-II-IV	2
Подъемы сегмента ST передней локализации или блокада ЛНПГ	1
СД, АГ или стенокардия в анамнезе	1
Масса тела $< 67$ кг	1
Время начала лечения $> 4$ часов от появления симптомов	1

Сумма баллов	Риск наступления летального исхода в ближайшие 30 суток*
0	0,8%
1	1,6%
2	2,2%
3	4,4%
4	7,3%
5	12,4%
6	16,1%
7	23,4%
8	26,8%
$> 8$	35,9%

**Примечание:** \* - при условии проведения ТЛТ.

**Note:** \* - subject to TLT.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Salim Yusuf, Steven Hawken, Stephanie Ounpuu, Tony Dans, Alvaro Avezum, Fernando Lanas, Matthew McQueen, Andrzej Budaj, Prem Pais, John Varigos, Liu Lisheng, on behalf of the INTERHEART Study Investigators Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics - 2015 Update. *Circulation* 2015;131:434–441.
- Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M, Vollset SE, Ozgoren AA, Abdalla S, Abd-Allah F, Abdel Aziz MI, Abera SF, Aboyans V, Abraham B, Abraham JP, Abuabara KE, Abubakar I, Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117–171.
- Goldberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, Dabbous O, Fox KA, Gore JM. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol*. 2004 Feb 1;93(3):288–93. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.10.006>, PMID: 14759376.
- А. Д. Эрлих и др. Шестимесячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр РЕКОРД-3. Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 8–14
- Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y, Takahashi O, Fukui T, Tsugawa Y. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001-2011. *J Am Heart Assoc* 2015;4(3):e001445.
- McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124(1):40–47.
- Khera S, Kolte D, Aronow WS, Palaniswamy C, Subramanian KS, Hashim T, Mujib M, Jain D, Paudel R, Ahmed A, Frishman WH, Bhatt DL, Panza JA, Fonarow GC. Non-ST-elevation myocardial infarction in the United States: contemporary trends in incidence, utilization of the early invasive strategy, and in-hospital outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2014 Jul 28;3(4):e000995. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000995>, PMID: 25074695, PMCID: PMC4310389.
- Szumner K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, James S, Kellerth T, Lindahl B, Ravn-Fischer A, Rydberg E, Yndigegn T, Jernberg T. Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014. *Eur Heart J*. 2018 Nov 7;39(42):3766–3776. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy554>, PMID: 30239671.
- Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, Lemesle G, Motreff P, Popovic B, Khalife K, Labeque JN, Perret T, Le Ray C, Orion L, Jouve B, Blanchard D, Peycher P, Silvain J, Steg PG, Goldstein P, Gueret P, Belle L, Aissaoui N, Ferrieres J, Schiele F, Danchin N, USIK, USIC 2000, and FAST-MI investigators. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation* 2017;136:1908–1919.
- Henrikson CA, Howell EE, Bush DE, Miles JS, Meininger GR, Friedlander T, Bushnell AC, Chandra-Strobo N. Chest pain relief by nitroglycerin does not predict active coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2003;139(12):979–986.
- Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905–915.
- Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW, PARAGON-A and GUSTO-IIb Investigators. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am*

- Coll Cardiol 2001;38:64-71
14. Jacobsen MD, Wagner GS, Holmvang L, Kontny F, Wallentin L, Husted S, Swahn E, Stahle E, Steffensen R, Clemmensen P. Quantitative T-wave analysis predicts 1 year prognosis and benefit from early invasive treatment in the FRISC II study population. *Eur Heart J* 2005;26:112-118.
  15. Yamaji H, Iwasaki K, Kusachi S, Murakami T, Hiram R, Hamamoto H, Hina K, Kita T, Sakakibara N, Tsuji T. Prediction of acute left main coronary artery obstruction by 12-lead electrocardiography. ST segment elevation in lead aVR with less ST segment elevation in lead V(1). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1348-1354.
  16. Yan AT, Yan RT, Kennelly BM, Anderson FA, Jr., Budaj A, Lopez-Sendon J, Brieger D, Allegrone J, Steg G, Goodman SG, GRACE Investigators. Relationship of ST elevation in lead aVR with angiographic findings and outcome in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2007;154:71-78
  17. de Winter RJ, Verouden NJ, Wellens HJ, Wilde AA, Interventional Cardiology Group of the Academic Medical Center. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med* 2008;359:2071-2073
  18. de Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, Cheriex EC, Dassen WR, Brugada P, Penn OC, Wellens HJ. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989;117:657-665.
  19. Matthew D Alvin, Allan S Jaffe, Roy C Ziegelstein, Jeffrey C Trost. Eliminating Creatine Kinase-Myocardial Band Testing in Suspected Acute Coronary Syndrome: A Value-Based Quality Improvement. *A Intern Med*. 2017 Oct 1;177(10):1508-1512.
  20. Wildi K, Nelles B, Twerenbold R, Rubini Gimenez M, Reichlin T, Singeisen H, Druet S, Haaf P, Sabti Z, Hillinger P, Jaeger C, Campodarve I, Kreutzinger P, Puelacher C, Moreno Weidmann Z, Gugala M, Pretre G, Doerflinger S, Wagener M, Stallone F, Freese M, Stelzig C, Rentsch K, Bassetti S, Bingisser R, Osswald S, Mueller C. Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. *Am Heart J* 2016; 181: 16-25
  21. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordonez-Llanos J, deFilippi C, McCord J, Body R, Panteghini M, Jernberg T, Plebani M, Verschuren F, French J, Christenson R, Weiser S, Bendig G, Dilba P, Lindahl B, Investigators T-A. Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Ann Emerg Med* 2016; 68: 76-87
  22. Wildi K, Cullen L, Twerenbold R, Greenslade JH, Parsonage W, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Sabti Z, Rubini-Gimenez M, Puelacher C, Cupa J, Schumacher L, Badertscher P, Grimm K, Kozuharov N, Stelzig C, Freese M, Rentsch K, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Reichlin T, Pickering JW, Than M, Mueller C. Direct Comparison of 2 Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction: 2-h Accelerated Diagnostic Protocol vs 2-h Algorithm. *Clin Chem* 2017; 63: 1227-1236.
  23. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Badertscher P, Wildi K, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Keser E, Rubini Gimenez M, Wussler D, Kozuharov N, Rentsch K, Miro O, Martin- Sanchez FJ, Morawiec B, Stefanelli S, Geigy N, Keller DI, Reichlin T, Mueller C, Investigators A. Clinical Validation of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2018; 64: 1347-1360
  24. Badertscher P, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Wildi K, Wussler D, Schwarz J, Puelacher C, Gimenez MR, Kozuharov N, de Lavallaz JF, Cerminara SE, Potlukova E, Rentsch K, Miró O, López B, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Muzyk P, Keller DI., Reichlin T, Mueller C; for the APACE Investigators. Direct Comparison of the 0/1h and 0/3h Algorithms for Early Rule-Out of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2018; 137: 2536-2538
  25. Fox K, Achenbach S, Bax J, Cosyns B, Delgado V, Dweck MR, Edvardsen T., Flachskampf F, Habib G, Lancellotti P, Muraru D, Neglia D, Pontone G., Schwammenthal E, Sechtem U, Westwood M, Popescu BA. Multimodality imaging in cardiology: a statement on behalf of the Task Force on Multimodality Imaging of the E
  26. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P., Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL, European Association of Echocardiography. Stress Echocardiography Expert Consensus. Statement Executive Summary: European Association of Echocardiography. (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30:278-289
  27. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL., Nihoyannopoulos P, Edvardsen T, Lancellotti P, EACVI Scientific Documents Committee for 2014-16 and 2016-18, EACVI Scientific Documents Committee for 2014-16 and 2016, 18. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1205-1205
  28. Lim SH, Anantharaman V, Sundram F, Chan ES, Ang ES, Yo SL, Jacob E, Goh A, Tan SB, Chua T. Stress myocardial perfusion imaging for the evaluation and triage of chest pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol* 2013;20:1002-1012
  29. Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, Geller NL, Rhoads KL, Dyke CK., Paterson DI, Syed MA, Aletras AH, Arai AE. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1427-1432.
  30. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neill BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 863-871
  31. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, Pieper K, Patel MR, Simel DL, Douglas PS. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol* 2012; 19: 364- 376
  32. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, et al. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 1642-1650
  33. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, Zellweger C, Moehring B, Stallone F, Sou SM, Mueller M, Denhaerynck K, Mosimann T, Reiter M, Meller B, Freese M, Stelzig C, Klimmeck I, Voegelé J, Hartmann B, Rentsch K, Osswald S, Mueller C. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35:23032311.
  34. Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Zellweger C, Moehring B, Fischer C, Meller B, Wildi K, Freese M, Stelzig C, Mosimann T, Reiter M, Mueller M, Hochgruber T, Sou SM, Murray K, Minners J, Freidank H, Osswald S, Mueller C. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2014;35:365375.
  35. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014;35:552556.
  36. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, Moehring B, Ziller R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Haaf P, Potocki M, Wildi K, Balmelli C, Freese M, Stelzig C, Freidank H, Osswald S, Mueller C. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012;172:12111218.
  37. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS, Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;33:2252257.
  38. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS, Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2012;33:20012006.
  39. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:10141021.
  40. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-STelevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:12641272.
  41. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA, Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
  42. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA, GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009. *GRACE Heart* 2010;96:1095-1101.
  43. Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, Cuisset T, Cutlip D, Eerdmans P, Eikelboom J, Farb A, Gibson CM, Gregson



- J, Haude M, . James SK, Kim HS, Kimura T, Konishi A, Laschinger J, Leon MB, Magee PFA, . Mitsutake Y, Mylotte D, Pocock S, Price MJ, Rao SV, Spitzer E, Stockbridge N, . Valgimigli M, Varenne O, Windhoevel U, Yeh RW, Krucoff MW, Morice MC. . Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research for . High Bleeding Risk. *Eur Heart J* 2019;40:2632-2653.
44. Davide Cao, Roxana Mehran, George Dangas, Usman Baber, Samantha Sartori, Rishi Chandramani, Giulio G Stefanini, Dominick J Angiolillo, Davide Capodanno, Philip Urban, Marie-Claude Morice, Mitchell Krucoff, Ridhima Goel, Anastasios Roumeliotis, Joseph Sweeny, Samin K Sharma, Annapoorna Kini. Validation of the Academic Research Consortium High Bleeding Risk Definition in Contemporary PCI Patients. *Coll Cardiol*. 2020 Jun 2;75(21):2711-2722.
45. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019; 40: 237-269.
46. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliquet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehili J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020 Aug 29;ehaa575. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>, Epub ahead of print. PMID: 32860058.
47. Kolte D, Khera S, Dabhadkar KC, Agarwal S, Aronow WS, Timmermans R, Jain D, Cooper HA, Frishman WH, Menon V, Bhatt DL, Abbott JD, Fonarow GC, Panza JA. Trends in coronary angiography, revascularization, and outcomes of cardiogenic shock complicating non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2016; 117: 1-9.
48. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2165-2175.
49. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, . Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011; 32: 32-40.
50. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong YH, Kozinski M, Engstrom T, Di Pasquale G, Kochman W, Ardissino D, Kedhi E, Stone GW, Kubica J. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 158: 261-70.
51. Milasinovic D, Milosevic A, Marinkovic J, Vukcevic V, Ristic A, Asanin M, Stankovic G. Timing of invasive strategy in NSTEMI-ACS patients and effect on clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2015; 241: 48-54.
52. Bonello L, Laine M, Puymirat E, Lemesle G, Thuny F, Paganelli F, Michelet P, Roch A, Kerbaul F, Boyer L. Timing of Coronary Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes and Clinical Outcomes: An Updated Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 2267-2276.
53. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaute E, Van't Hof AWJ, Badings EA, Neumann FJ, Kastrati A, Sciahbasi A, Reuter PG, Lapostolle F, Milosevic A, Stankovic G, Milasinovic D, Vonthein R, Desch S, Thiele H. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2017; 390: 737-746.
54. Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Hofsten D, Klovgaard L, Holmvang L, Helqvist S, Jorgensen E, Galatius S, Pedersen F, Bang L, Saunamaki K, Clemmensen P, Linde JJ, Heitmann M, Wendelboe Nielsen O, Raymond IE, Kristiansen OP, Svendsen IH, Bech J, Dominguez Vall-Lamora MH, Kragelund C, Hansen TF, Dahlgaard Hove J, Jorgensen T, Fornitz GG, Steffensen R, Jurlander B, Abdulla J, Lyngbaek S, Elming H, Therkelsen SK, Abildgaard U, Jensen JS, Gislason G, Kober LV, Engstrom T. Early Versus Standard Care Invasive Examination and Treatment of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2018; 138: 2741-2750.
55. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: A meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1319-1325.
56. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L, FIR Collaboration. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2435-2445.
57. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC study group. *Int J Cardiol* 1993; 39: 131-142.
58. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 251-256.
59. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, Salanti G, Windecker S. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018; 360: k504.
60. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87-165.
61. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, Barbato E, Hamilos M, Mangiacapra F, Heyndrickx GR, Wijns W, Pijls NH, De Bruyne B. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 1274-1281.
62. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, Pennacchi M, Cavallo E, Stio RE, Calcagno S, Ugo F, Boccuzzi G, Fedele F, Mancone M. Single-Staged Compared With Multi-Staged PCI in Multivessel NSTEMI Patients: The SMILE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 264-272.
63. Chang M, Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, Han M, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Serruys PW, Park SJ. Comparison of outcome of coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2017; 120: 380-386.
64. Rathod KS, Koganti S, Jain AK, Astroulakis Z, Lim P, Rakhit R, Kalra SS, Dalby MC, O'Mahony C, Malik IS, Knight CJ, Mathur A, Redwood S, Sirker A, MacCarthy PA, Smith EJ, Wragg A, Jones DA. Complete versus culprit-only lesion intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1989\_1999.
65. Nordmann AJ, Hengstler P, Leimenstoll BM, Harr T, Young J, C Bucher H. Clinical outcomes of stents versus balloon angioplasty in non-acute coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2004; 25: 69-80.
66. Moses JW, Mehran R, Nikolsky E, Lasala JM, Corey W, Albin G, Hirsch C, Leon MB, Russell ME, Ellis SG, Stone GW. Outcomes with the paclitaxel-eluting stent in patients with acute coronary syndromes: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1165-1171.
67. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park SJ, Perry R, Racz M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009; 119: 3198-3206.
68. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, Pedrazzini G, Hornig B, Bertel O, Bonetti P, De Servi S, Brunner-La Rocca HP, Ricard I, Pfisterer M. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010; 363: 2310-2319.
69. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 5: CD004587.
70. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tuller D, von Birgelen C, Roffi M, Moschovitis A, Khattab AA, Wenaweser P, Bonvini R, Pedrazzini G, Kornowski R, Weber K, Trelle S, Luscher TF, Taniwaki M, Matter CM, Meier B, Juni P, Windecker S. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012; 308: 777-787.
71. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, Bhatt DL, Slater J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012; 125: 2873-2891.
72. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan EL, Faxon DP, Feit F. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f6625.

73. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, Vranckx P, Campo G, Tumscitz C, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Marchesini J, Parrinello G. Two-year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia study). *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 20–28.
74. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Airolidi F, Ferlini M, Liistro F, Dellavalle A, Vranckx P, Briguori C; ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 805–815.
75. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al.; LEADERS FREE Investigators. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2015; 373: 2038–2047.
76. Garot P, Morice MC, Tresukosol D3, et al.; LEADERS FREE Investigators. 2-Year Outcomes of High Bleeding Risk Patients After Polymer-Free Drug-Coated Stents. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 162–171.
77. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuhler M, Vranckx P, Juni P. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015; 385: 2465–2476.
78. Nardin M, Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A, Suryapranata H, De Luca G. Radial vs Femoral Approach in Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Curr Vasc Pharmacol* 2017; 16: 79–92.
79. Ranasinghe I, Alprandi-Costa B, Chow V, Elliott JM, Waites J, Counsell JT, Lopez-Sendon J, Avezum A, Goodman SG, Granger CB, Brieger D. Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999–2007. *Am J Cardiol* 2011; 108: 617–624.
80. Malm CJ, Hansson EC, Akesson J, Andersson M, Hesse C, Shams Hakimi C, Jeppsson A. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: A prospective observational study. *Br J Anaesth* 2016; 117: 309–315.
81. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 1577–1583.
82. Davierwala PM, Verevkin A, Leontyev S, Misfeld M, Borger MA, Mohr FW. Does Timing of Coronary Artery Bypass Surgery Affect Early and Long-Term Outcomes in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction? *Circulation* 2015; 132: 731–740.
83. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE 3rd, Schnaper HW, LeWinter MM, Linares E, Pouget JM, Sabharwal SC, Chesler E, DeMots H. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396–403.
84. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, Bjursten H, Dreifaldt M, Holmgren A, Ivert T, Nozohoor S, Barbu M, Svedjeholm R, Jeppsson A. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: A nationwide study. *Eur Heart J* 2016; 37: 189–197.
85. Tomsic A, Schotborgh MA, Manshanden JS, Li WW, de Mol BA. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 849–856.
86. Gherli R, Mariscalco G, Dalen M, Onorati F, Perrotti A, Chocron S, Verhoye JP, Gulbins H, Reichart D, Svenarud P, Faggian G, Santarpino G, Fischlein T, Maselli D, Dominici C, Musumeci F, Rubino AS, Mignosa C, De Feo M, Bancone C, Gatti G, Maschietto L, Santini F, Nicolini F, Gherli T, Zanobini M, Kinnunen EM, Ruggieri VG, Rosato S, Biancari F. Safety of preoperative use of ticagrelor with or without aspirin compared with aspirin alone in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass grafting. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 921–928.
87. Nijjer SS, Watson G, Athanasios T, Malik IS. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J* 2011; 32: 2970–2888.
88. Held C, Åsenblad N, Bassand J-P, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horowitz J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. Results From the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 672–684.
89. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, Poston RS, Short MA, Weerakkody GJ, LeNarz LA. Mortality Benefit With Prasugrel in the TRITON-TIMI 38 Coronary Artery Bypass Grafting Cohort. Risk-Adjusted Retrospective Data Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 388–389.
90. Hansson C, Rexius H, Dellborg M, Albertsson P, Jeppsson A. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in real-life acute coronary syndrome patients treated with clopidogrel or ticagrelor. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2014; 46: 699–705.
91. Mohammad WA, Ashraf Z, Sayed HF. Urgent versus elective coronary artery bypass grafting in acute coronary artery syndrome. *J Egypt Soc Cardio-Thorac Surg* 2018; 26: 17–23.
92. Kwak YL, Kim JC, Choi YS, Yoo KJ, Song Y, Shim JK. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1994–2002.
93. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, Ballotta A, De Benedetti D, Conti D; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 123–129.
94. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ, Cho P, Sell J, Fan J, Antonino MJ, Tantry US, Gurbel PA. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 261–269.
95. Ranucci M, Colella D, Baryshnikova E, Di Dedda U; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Effect of preoperative P2Y12 and thrombin platelet receptor inhibition on bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2014; 113: 970–976.
96. Vries MJ, Bouman HJ, Olie RH, Veenstra LF, Zwaveling S, Verhezen PW, Ten Cate-Hoek AJ, Ten Cate H, Henskens YM, van der Meijden PE. Determinants of agreement between proposed therapeutic windows of platelet function tests in vulnerable patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3: 11–17.
97. Solo K, Lavi S, Choudhury T, et al. Pre-operative use of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a systematic review and updated meta-analysis. *J Thorac Dis* 2018; 10: 3444–3459.
98. Hwang D, Lee JM, Rhee TM, et al. The effects of preoperative aspirin on coronary artery bypass surgery: a systematic meta-analysis. *Korean Circ J* 2019; 49: 498–510.
99. Lim E, Ali Z, Ali A, Routledge T, Edmonds L, Altman DG, Large S. Indirect comparison meta-analysis of aspirin therapy after coronary surgery. *BMJ* 2003; 327: 1309.
100. Gavaghan TP, GebSKI V, Baron DW. Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery. A placebo-controlled, randomized study. *Circulation* 1991; 83: 1526–1533.
101. Chakos A, Jbara D, Singh K, Yan TD, Tian D. Network meta-analysis of antiplatelet therapy following coronary artery bypass grafting (CABG): none versus one versus two antiplatelet agents. *Ann Cardiothorac Surg* 2018; 7: 577–585.
102. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and Risks of the Combination of Clopidogrel and Aspirin in Patients Undergoing Surgical Revascularization for Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1202–1208.
103. Sørensen R, Abildstrøm SZ, Hansen PR, Hvelplund A, Andersson C, Charlot M, Fosbøl EL, Køber L, Madsen JK, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Efficacy of Post-Operative Clopidogrel Treatment in Patients Revascularized With Coronary Artery Bypass Grafting After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1202–1209.
104. Bomb R, Oliphant CS, Khouzam RN. Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Artery Bypass Grafting in the Setting of Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2015; 116: 148–154.
105. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, Anthony Fung A, Mathew V, Taylor C.M., Mancini G.B., Gao M., Ding L., Verma S., Humphries K.H., Farkouh M.E., et al. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(24):2995–3006.
106. Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367: 2375–84.



107. Ben-Gal Y, Mohr R, Feit F, et al. Surgical versus percutaneous coronary revascularization for multivessel disease in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome: analysis from the Acute Catheterization and Early Intervention Triage Strategy trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015; 8
108. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-634.
109. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, Col J, White HD; SHOCK Investigators. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006; 295: 2511-2515.
110. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K, Investigators I-SIT. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012; 367:1287-1296.
111. Hajjar, L.A., Teboul, J. Mechanical Circulatory Support Devices for Cardiogenic Shock: State of the Art. *Crit Care* 2019; 23: 76. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2368-y>
112. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860
113. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
114. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Investigators PLATO. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057
115. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA, Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-533.
116. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzembichler B, Antonucci D, Akin I, Bott-Flugel L, Fischer M, Landmesser U, Katus HA, Sibbing D, Seyfarth M, Janisch M, Boncompagni D, Hilz R, Rottbauer W, Okrojek R, Mollmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Cassese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, Leggewie S, Allali A, Ndrepepa G, Schuhlen H, Angiolillo DJ, Hamm CW, Hafelmeier A, Tolg R, Trenk D, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019;381:1524-1534
117. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, Leonardi S, Liu T, Skerjanec S, Day JR, Iwaka RS, Stuckey TD, Gogia HS, Gruberg L, French WJ, White HD, Harrington RA, Investigators CHAMPION. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013;382:1981-1992
118. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, tenBerg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angiolillo P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaire E, Widimsky P, ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999-1010.
119. Anne Bellemain-Appaix, Stephen A O'Connor, Johanne Silvain, Michel Cucherat, Farzin Beygui, Olivier Barthélémy, Jean-Philippe Collet, Laurent Jacq, François Bernasconi, Gilles Montalescot. *JAMA*. 2012 Dec 19;308(23):2507-2516.
120. Anne Bellemain-Appaix, Mathieu Kerneis, Stephen A O'Connor, Johanne Silvain, Michel Cucherat, Farzin Beygui, Olivier Barthélémy, Jean-Philippe Collet, Laurent Jacq, François Bernasconi, Gilles Montalescot. *BMJ* 2014;349:361
121. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811-815.
122. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936-1942.
123. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;304: 1339-1349
124. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmureur J, Braunwald E. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999;100:1602-1608.
125. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhilb SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H, SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45-54.
126. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbuehler M, Gagnor A, Calabro P, Garducci S, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Garbo R, Sganzerla P, Russo F, Lupi A, Cortese B, Ausiello A, Ierna S, Esposito G, Presbitero P, Santarelli A, Sardella G, Varbella F, Tresoldi S, de Cesare N, Rigattieri S, Zingarelli A, Tosi P, van 't Hof A, Boccuzzi G, Omerovic E, Sabate M, Heg D, Juni P, Vranckx P, MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;373:997-1009.
127. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, Steg PG, Valentin V, Budaj A, Granger CB, Joyner CD, Chrolavicius S, Yusuf S, Mehta SR. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:468-476
128. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M, PRECISE-DAPT Stud Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017;389:1025-1034
129. John D. McClure, Jennifer C. Ramsay, Colin Berry. Pooled Analysis of Bleeding, Major Adverse Cardiovascular Events, and All-Cause Mortality in Clinical Trials of Time-Constrained Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2020 Aug 18; 9(16): e017109. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017109>
130. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM, ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19
131. Thomas Cuisset, Pierre Deharo, Jacques Quilici et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *European Heart Journal* (2017) 0, 1-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx175>
132. Sibbing D et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017 Aug; 390:1747-57
133. Claessens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, Barbato E, Morisco C, Tjon Joe Gin RM, Asselbergs FW, Mosterd A, Herrman JR, Dewilde WJM, Janssen PWA, Kelder JC, Postma MJ, de Boer A, Boersma C, Deneer VHM, Ten Berg JM. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med* 2019;381:1621-1631.

134. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-1800.
135. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Jr., Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM, DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-2166.
136. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfeld J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-1330.
137. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikkelsen A, Christensen CB, Lip GY, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:981-989.
138. Fiedler KA, Maeng M, Mehili J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: The ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1619-1629.
139. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM: WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-1115.
140. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-2434.
141. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL Steering Committee PCI and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-1524.
142. Renato D. Lopes, Gretchen Heizer, Ronald Aronson, Amit N. Vora, Tyler Massaro, Roxana Mehran, Shaun G. Goodman, Stephan Windecker, Harald Darius, Jia Li, Ph.D., Oleg Averkov, M. Cecilia Bahit, Otavio Berwanger, Andrzej Budaj, Ziad Hijazi, M.D., Ph.D., Alexander Parkhomenko, Peter Sinnaeve, Robert F. Storey, Holger Thiele, Dragos Vinereanu, Christopher B. Granger, John H. Alexander, for the AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *NEJM*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>
143. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* (2020) 00, 1-126 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
144. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, Stankowska K, Buszko K, Navarese EP, Jilma B, Siller-Matula JM, Marszall MP, Rosc D, Kozinski M. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 245-252.
145. Silvain J, Storey RF, Cayla G, Esteve JB, Dillinger JG, Rousseau H, et al. P2Y12 receptor inhibition and effect of morphine in patients undergoing primary PCI for ST-segment elevation myocardial infarction: the PRIVATE-ATLANTIC study. *Thromb Haemost* 2016; 116: 369-378.
146. Kubica J, Kubica A., Jilma B., Adamski P., et al. Impact of morphine on antiplatelet effects of oral P2Y12 receptor inhibitors. *Int J Cardiol* 2016; 215: 201-208.
147. McEvoy J.W., Ibrahim K., Kickler T.S., Clarke W.A., et al. Effect of Intravenous Fentanyl on Ticagrelor Absorption and Platelet Inhibition Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. The PACIFY Randomized Clinical Trial (Platelet Aggregation With Ticagrelor Inhibition and Fentanyl). *Circulation*. 2018; 137: 307-309.
148. Stub D., Smith K., Bernard S., Nehme Z., Stephenson M., Bray J.E., Cameron P., Barger B., Ellims A.H., Taylor A.J., Meredith I.T., Kaye D.M., AVOID Investigators. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015; 131: 2143-2150.
149. Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebocontrolled studies\_CIBIS and CIBIS II. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*. *Am Heart J* 2002;143:301-307.
150. Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD, Boothroyd DB, Hlatky MA. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:247-252.
151. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, Montalescot G, Hsu A, Fox KA, Lincoff AM. Beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:872-881.
152. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-1737.
153. Hwang D, Lee JM, Kim HK, Choi KH, Rhee TM, Park J, Park TK, Yang JH, Song YB, Choi JH, Hahn JY, Choi SH, Koo BK, Kim YJ, Chae SC, Cho MC, Kim CJ, Gwon HC, Jeong MH, Kim HS, KAMIR Investigators. Prognostic impact of betablocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J* 2019;83:410-417.
154. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
155. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A, Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-17.
156. Hwang D, Lee JM, Kim HK, Choi KH, Rhee TM, Park J, Park TK, Yang JH, Song YB, Choi JH, Hahn JY, Choi SH, Koo BK, Kim YJ, Chae SC, Cho MC, Kim CJ, Gwon HC, Jeong MH, Kim HS, KAMIR Investigators. Prognostic impact of betablocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J* 2019;83:410-417.
157. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, Montalescot G, Hsu A, Fox KA, Lincoff AM. Beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:872-881.
158. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, Cottin Y, Aupetit JF, Bonnefoy E, Blanchard D, Cattani S, Steg G, Schiele F, Ferrieres J, Juilliere Y, Simon T, Danchin N. Beta blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016;354:i4801.
159. Neumann A, Maura G, Weill A, Alla F, Danchin N. Clinical events after discontinuation of beta-blockers in patients without heart failure optimally treated after acute myocardial infarction: a cohort study on the French healthcare databases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004356.
160. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW, Grines CL. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1773-1779.
161. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolantonio JJ, Devereaux PJ, Alexander KP, Wetterslev J, Messerli FH. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939-953.
162. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, Atar D, Otterstad JE. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5:12-20.
163. Hong J, Barry AR. Long-term beta-blocker therapy after myocardial infarction in the reperfusion era: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2018;38:546-554.
164. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, Cottin Y, Aupetit JF, Bonnefoy E, Blanchard D, Cattani S, Steg G, Schiele F, Ferrieres J,



- Juilliere Y, Simon T, Danchin N. Beta blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016;354:i4801.
165. Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, Sugiyama T. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking beta-blockers. *Mayo Clin Proc* 2018;93:409\_418.
166. Neumann A, Maura G, Weill A, Alla F, Danchin N. Clinical events after discontinuation of beta-blockers in patients without heart failure optimally treated after acute myocardial infarction: a cohort study on the French healthcare databases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004356.
167. Kontos M.C., Diercks D.B., Ho P.M., Wang T.Y., Chen A.Y., Roe M.T.. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR(VR). *Am Heart J* 2011; 161: 864-870.
168. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edwardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407\_477.
169. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet* 2000;355:1575\_1581.
170. SOLVD Investigators Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293\_302.
171. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669\_677.
172. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
173. Fox KM; European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
174. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.
175. Bangalore S, Fakheri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2017; 356: j4.
176. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309\_1321.
177. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111\_188.
178. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117\_125.
179. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670\_1681.
180. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecrois G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM, ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097\_2107.
181. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713\_1722.
182. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM, IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372: 2387\_2397.
183. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713\_1722.
184. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213\_260.
185. Study Investigators NICE-SUGAR, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283\_1297.
186. ORIGIN Trial Investigators Mellbin LG, Ryden L, Riddle MC, Probstfeld J, Rosenstock J, Diaz R, Yusuf S, Gerstein HC. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013;34:3137\_3144.
187. ORIGIN Trial Investigators. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care* 2015;38:22\_28.
188. Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:413-430.
189. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pratley RE, Woo V, Heller S, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Barner Lekdorf J, Lehmann L, Kvist K, Buse JB, DEVOTE Study Group. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia* 2018;61:58\_65.
190. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512\_1515.
191. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57\_65.
192. Ritsinger V, Malmberg K, Martensson A, Ryden L, Wedel H, Norhammar A. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:627\_633.
193. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580\_591.
194. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryden L, Amouyel P, Bruthans J, Conde AC, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglul L, Vulic D, EUROASPIRE Investigators. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:133.

195. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T, J-DOIT3 Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (JDOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:951-964.
196. Oellgaard J, Gaede P, Rossing P, Rorth R, Kober L, Parving HH, Pedersen O. Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. *Diabetologia* 2018;61:1724-1733.
197. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633-644.
198. Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV, Chapman AR, Gallacher P, Lee KK, Farrar T, Halbesma N, Blackmur JP, Newby DE, Mills NL, Dhaun N. High-sensitivity cardiac troponin and the risk stratification of patients with renal impairment presenting with suspected acute coronary syndrome. *Circulation* 2018; 137: 425-435.
199. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T, SWEDEHEART. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation* 2009; 120: 851-858.
200. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
201. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, Ree M, Shah AI, Burchette RJ. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1038-1046.
202. Giaccopo D, Gargiulo G, Buccheri S, Aruta P, Byrne RA, Cassese S, Dangas G, Kastrati A, Mehran R, Tamburino C, Capodanno D. Preventive strategies for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary procedures: evidence from a hierarchical bayesian network metaanalysis of 124 trials and 28 240 patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e004383.
203. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, Ommen VV, Wildberger JE. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389:1312-1322.
204. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, Conner TA, Chertow GM, Bhatt DL, Shunk K, Parikh CR, McFall EO, Brophy M, Ferguson R, Wu H, Androsenko M, Myles J, Kaufman J, Palevsky PM, PRESERVE Trial Group. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med* 2018;378:603-614.
205. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87-165.
206. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, Ree M, Shah AI, Burchette RJ. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1038-1046.
207. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, Moore N, Shen AY, Jorgensen M, Dua A, Short L, Kane K. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1814-1823.
208. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, Hochholzer W, Stelzig C, Freese M, Heinisch C, Breidhardt T, Freidank H, Winkler K, Campodarve I, Gea J, Mueller C. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2011;32:1379-1389.
209. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004;141:186-195.
210. Damman P, Clayton T, Wallentin L, Lagerqvist B, Fox KA, Hirsch A, Windhausen F, Swahn E, Pocock SJ, Tijssen JG, de Winter RJ. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II - ICTUS - RITA-3 (FIR) trials. *Heart* 2012;98:207-213.
211. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J* 2006; 27: 789-795.
212. Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, Zahn R, Senges J, Zeymer U, Acute Coronary Syndromes Registry (ACOS) Investigators. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2873-2878.
213. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004; 141: 186-195.
214. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P, Aakhus S, Gjertsen E, Dahl-Hofseth O, Ranhoff AH, Gullestad L, Bendz B, After Eighty study investigators. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1057-1065.
215. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Pollack CV, Jr., Ohman EM, Rumsfeld JS, Gibler WB, Peterson ED, Cohen DJ. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age > or =90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Initiative. *JACC* 2007; 49: 1790-1797.
216. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM, American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on clinical cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2549-2569.
217. Alberg A., Berstrand R., Jonasson S. et al. Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years. *Br. Heart. J.* 1983;49:416-422.
218. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD010216.
219. Meine T.J., Richard P. et al. Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban: before and after study. *BMJ* 2004;328:977-980.
220. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750-758.
221. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86-97.
222. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenkovic D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ* 2018; 360: j5855.
223. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucovic A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglu L, Vulic D, EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 636-648.
224. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines



- on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-2381.
225. Freeman AM, Morris PB, Barnard N, Esselstyn CB, Ros E, Agatston A, Devries S, O'Keefe J, Miller M, Ornish D, Williams K, Kris-Etherton P. Trending cardiovascular nutrition controversies. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:1 172-1187.
  226. Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, Dagenais G, Gupta R, Mohan V, Lear S, Bangdiwala SI, Schutte AE, Wentzel-Viljoen E, Avezum A, Altuntas Y, Yusuf K, Ismail N, Peer N, Chifamba J, Diaz R, Rahman O, Mohammadifard N, Lana F, Zatonska K, Wielgosz A, Yusufali A, Iqbal R, Lopez-Jaramillo P, Khatib R, Rosengren A, Kutty VR, Li W, Liu J, Liu X, Yin L, Teo K, Anand S, Yusuf S, Prospective Urban Rural Epidemiology study investigators. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017;390:2037-2049.
  227. Piano MR. Alcohol's effects on the cardiovascular system. *Alcohol Res* 2017;38:219-241.
  228. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952.
  229. Booth JN, 3rd, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol* 2014;113:1933\_1940.
  230. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D, GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008;168:2194\_2204.
  231. Trichopoulou A, Bamia C, Norat T, Overvad K, Schmidt EB, Tjønneland A, Halkjaer J, Clavel-Chapelon F, Vercambre MN, Boutron-Ruault MC, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Weikert C, Benetou V, Psaltopoulou T, Orfanos P, Boffetta P, Masala G, Pala V, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, Ocke MC, Peeters PH, Van der Schouw YT, González C, Sanchez MJ, Chirlaque MD, Moreno C, Larrañaga N, Van Guelpen B, Jansson JH, Bingham S, Khaw KT, Spencer EA, Key T, Riboli E, Trichopoulos D. Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction: the EPIC-Elderly Study. *Eur. J. Epidemiol.* 2007;22:871-881.
  232. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957-2013: what have we learned? *Am. J. Med.* 2014;127:364-369.
  233. Luo C, Zhang Y, Ding Y, Shan Z, Chen S, Yu M, Hu FB, Liu L. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;100:256-269.
  234. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr.* 2012;15:725-737.
  235. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014;349:4490.
  236. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Boucher F, Paillard F, de Leiris J. Wine drinking and risks of cardiovascular complications after recent acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:1465-1469.
  237. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, Cairns BJ, Huxley R, Jackson ChL, Joshy G, Lewington S, Manson JE, Murphy N, Patel AV, Samet JM, Woodward M, Zheng W, Zhou M, Bansal N, Barricarte A, Carter B, Cerhan JR, Smith GD, Fang X, Franco OH, Green J, Halsey J, Hildebrand JS, Jung KJ, Korda RJ, McLerran DF, Moore SC, O'Keefe LM, Paige E, Ramond A, Reeves GK, Rolland B, Sacerdote C, Sattar N, Sofianopoulou E, Stevens J, Thun M, Ueshima H, Yang L, Yun YD, Willeit P, Banks E, Beral V, Chen Zh, Gapstur SM, Gunter MJ, Hartge P, Jee SH, Lam TH, Peto R, Potter JD, Willett WC, Thompson SG, Danesh J, Hu FB. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016;388(10046):776-786.
  238. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD001800.
  239. Cheng W, Zhang Z, Cheng W, Yang C, Diao L, Liu W. Associations of leisuretime physical activity with cardiovascular mortality: A systematic review and metaanalysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:1864\_1872.
  240. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, Aldred H, Ophaug K, Ades PA. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2008;156:292\_300.
  241. Lahtinen M, Toukola T, Junttila MJ, Piira OP, Lepojarvi S, Kaariainen M, Huikuri HV, Tulppo MP, Kiviniemi AM. Effect of changes in physical activity on risk for cardiac death in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2018;121:143\_148.
  242. Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, Kouidi E, Simon A, Abreu A, Pogossova N, Gaita D, Miletic B, Bonner G, Ouarrak T, McGee H, EuroCaReD study group. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol* 2017;228:58\_67.
  243. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, Hagstrom E, Hochman JS, Koenig W, Lonn E, Nicolau JC, Steg PG, Vedin O, Wallentin L, White HD, Investigators STABILITY. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1689\_1700.
  244. de Vries H, Kemps HM, van Engen-Verheul MM, Kraaijenhagen RA, Peek N. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. *Eur Heart J* 2015;36:1519\_1528.
  245. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD001800.
  246. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, Voller H, Jensen K, Schmid JP, 'Cardiac Rehabilitation Section', European Association of Preventive Cardiology (EAPC), in cooperation with the Institute of Medical Biometry and Informatics (IMBI), Department of Medical Biometry, University of Heidelberg, and the Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Institute of General Practice, Heinrich-Heine University, Dusseldorf, Germany. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularization and statin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies – The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1914\_1939.
  247. Vanhees L, De Sutter J, Gelada SN, Doyle F, Prescott E, Cornelissen V, Kouidi E, Dugmore D, Vanuzzo D, Borjesson M, Doherty P, EACPR. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in defining the benefits to cardiovascular health within the general population: recommendations from the EACPR (Part I). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:670-686.
  248. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Borjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Bjornstad HH, Cohen-Solal A, Conraads V, Corrado D, De Sutter J, Doherty P, Doyle F, Dugmore D, Ellingsen O, Fagard R, Giada F, Gielen S, Hager A, Halle M, Heidbuchel H, Jegier A, Mazic S, McGee H, Mellwig KP, Mendes M, Mezzani A, Pattyn N, Pelliccia A, Piepoli M, Rauch B, Schmidt-Trucksass A, Takken T, van Buuren F, Vanuzzo D. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1005-1033.
  249. Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, van Buuren F, Takken T, Borjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Doherty P, Dugmore D, Halle M, Writing Group, EACPR. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19: 1333-1356.
  250. Lahtinen M, Toukola T, Junttila MJ, Piira OP, Lepojarvi S, Kaariainen M, Huikuri HV, Tulppo MP, Kiviniemi AM. Effect of changes in physical activity on risk for cardiac death in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2018;121:143-148.
  251. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primarycare: a randomised trial. *Br J Gen Pract* 2010;60:40\_46.
  252. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O, EUROACTION Study

- Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999-2012.
253. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, Voller H, Jensen K, Schmid JP, 'Cardiac Rehabilitation Section', European Association of Preventive Cardiology (EAPC), in cooperation with the Institute of Medical Biometry and Informatics (IMBI), Department of Medical Biometry, University of Heidelberg, and the Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Institute of General Practice, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularization and statin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies – The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1914-1939.
  254. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;CD001800.
  255. de Vries H, Kemps HM, van Engen-Verheul MM, Kraaijenhagen RA, Peek N. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. *Eur Heart J* 2015;36:1519-1528.
  256. Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O'Halloran PD. Psychoeducational rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011;31:273-281.
  257. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:620-640.
  258. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD008012.
  259. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Liu Z, West R, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 247-259.
  260. Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2013; 75: 335-349.
  261. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-3104.
  262. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S, Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-1529.
  263. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T, SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
  264. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322.
  265. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657.
  266. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357.
  267. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
  268. Gurfinkel E, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) study. *Eur Heart J* 2004; 25: 25-31.
  269. Ciczewski A, Bilinska Z.T. et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD Study. *Eur Heart J* 2008; 29: 1350-1358.
  270. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(5): CD005050.
  271. Caldeira D, Costa J, Vaz-Carneiro A. [Analysis of the Cochrane Review: Influenza Vaccines for Preventing Cardiovascular Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5: CD005050]. *Acta Med Port* 2015; 28: 424-426.
  272. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Калайджян Е.П., Евдаков В.А., Сичинава Д.П. Оценка адекватности выбора лекарственного препарата у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, в рамках регистра ПРОФИЛЬ-ИМ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(2):224-229.
  273. Хомичук Ю.В., Аверков О.В., Руда М.Я., от лица исследователей EPICOR-RUS. Долгосрочное наблюдение за подходами к антитромботической терапии у российских пациентов с острым коронарным синдромом: обсервационное исследование (EPICOR-RUS). Неотложная кардиология 2017;2:23-36.
  274. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur. Heart J.* 2002;23(15):1177-1189.
  275. Schiele F, Gale CP, Bonnefoy E, Capuano F, Claeys MJ, Danchin N, Fox KA, Huber K, Iakobishvili Z, Lettino M, Quinn T, Rubini Gimenez M, Botker HE, Swahn E, Timmis A, Tubaro M, Vrints C, Walker D, Zahger D, Zeymer U, Bueno H. Quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care* 2017;6:34-59.
  276. Simms AD, Batin PD, Weston CF, Fox KA, Timmis A, Long WR, Hall AS, Gale CP. An evaluation of composite indicators of hospital acute myocardial infarction care: a study of 136,392 patients from the Myocardial Ischaemia National Audit Project. *Int. J. Cardiol.* 2013;170:81-87.
  277. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective National Study of the Prevalence, Incidence, Management and Outcome of a Large Contemporary Cohort of Patients With Incident Non-Valvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(1). doi:10.1161/jaha.114.001486
  278. Lip G, Laroche C, Dan G et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *EP Europace.* 2013;16(3):308-319. doi:10.1093/europace/eut373.
  279. Sørensen R, Hansen M, Abildstrom S, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *The Lancet.* 2009;374(9706):1967-74. doi: 10.1016/s0140-6736 (09)61751-7
  280. Généreux P, Giustino G, Witzensbichler B et al. Incidence, Predictors, and Impact of PostDischarge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(9):1036-1045. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1323.