



Евразийский кардиологический журнал

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

EURASIAN HEART JOURNAL

4/2021

**Евразийские клинические рекомендации
по диагностике и лечению
острого коронарного синдрома
без подъема сегмента ST (ОКСбпST)
(2021)**

**Eurasian clinical guidelines
for the diagnosis and treatment
of non-ST-segment elevation
acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS)
(2021)**

ISSN 2225-1685



9 772225 168001



EURASIAN HEART JOURNAL

Евразийский кардиологический журнал

4/2021

Evrziskij kardiologicheskij zhurnal

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

«Евразийский кардиологический журнал» – издание, важнейшие задачи которого направлены на обобщение научных и практических достижений в области кардиологии и смежных с ней специальностей с целью повышения научной и практической квалификации врачей здравоохранения евразийского региона, внедрения современных подходов к организации и повышению качества оказания медицинской помощи населению, диагностике и лечению социально-значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Основная направленность издания — научные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, посвященные оригинальным и экспериментальным исследованиям в области кардиологии и смежных специальностей, вопросам профилактики и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Научная концепция издания предполагает публикацию современных достижений в области кардиологии, результатов научных исследований, результатов национальных и международных клинических исследований.

FOCUS AND SCOPE

The Eurasian Heart Journal is an international journal dealing with cardiovascular medicine. It is an official journal of the Eurasian association of cardiologists. The Eurasian Heart Journal aims to publish the highest quality materials and achievements, both clinical and scientific, on all aspects of cardiovascular medicine and related medical areas. It helps to improve the skills of physicians, researchers and other medical officers of the Eurasian countries. These activities are the important step to improve the management and treatment of cardiovascular diseases.

The main focus of the publication is scientific articles and materials, brief reports, notes from practice, lectures, reviews on original and experimental research in the field of cardiology, as well as doctors of other specialties.

The scientific concept of publication does the publication of modern achievements in the field of cardiology, the results of research, national and international clinical trials.

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Издается с 2011 г.

Префикс DOI: 10.38109

Распространяется бесплатно в медицинских учреждениях и на образовательных специализированных мероприятиях и выставках

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 28.12.2010 г.

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-43372

Журнал включен в Перечень
ведущих научных журналов и изданий ВАК

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2018) 0,761
Импакт-фактор (2018) 0,672

Периодичность: 4 номера в год
Установочный тираж – 5 000 экз.

Все статьи печатаются в оригинальном авторском виде.
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов

Перепечатка статей возможна только с письменного
разрешения издательства

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте:
www.heartj.asia

Правила публикации авторских материалов:
<https://www.heartj.asia/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Подписной индекс “Пресса “России” – 34137
Рекомендуемая стоимость по подписке 200 рублей.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несет рекламодатель

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов:
reclame@heartj.asia

Верстка: ИП Рогов Сергей Владимирович

Отпечатано: ООО «МедиаКолор»
127273, Россия, г. Москва, Сигнальный проезд, 19

Подписано в печать: 17.11.2021

Дата выхода в свет: 25.11.2021

© Евразийский кардиологический журнал

Scientific peer-reviewed medical journal Published since 2011

DOI Prefix: 10.38109

The journal is distributed free of charge
in medical institutions and at specialized educational
events and exhibitions.

Registered by the Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology
and Mass Communications December 28, 2010
Mass media registration certificate № ФС 77-43372

The Journal is in the List of the leading scientific journals and
publications of the Supreme Examination Board (VAK)

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2018) 0,761
Impact-factor (2018) 0,672

Periodicity – 4 issues per year
Circulation – 5 000 copies

All articles are printed in the original copyright form. Editorial opinion
may be different from those of the authors

For information on how to request permissions to reproduce articles/
information from this journal, please contact with publisher

Complete versions of all issues are published:
www.heartj.asia

Instructions for authors:
<https://www.heartj.asia/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Index “Press” Russia – 34137
Recommended subscription price 200 rubles

The mention of trade names, commercial products or organizations, and
the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement
by editors, editorial board or publisher

Advertising department: reclame@heartj.asia

Journal layout: Individual Entrepreneur Rogov Sergey Vladimirovich

Printing house: LLC MediaKolor
127273, Russia, Moscow, Signal passage, 19

Signed to print: 17.11.2021

Date of publication: 25.11.2021

© The Eurasian Heart Journal



Главный редактор

Чазов Евгений Иванович Академик РАН, профессор, д.м.н., почётный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
(Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Курбанов Р.Д. Академик АН РУз, профессор, д.м.н., руководитель отделения аритмии сердца Республиканского специализированного кардиологического центра МЗ Руз, председатель ассоциации кардиологов Республики Узбекистан
(Ташкент, Узбекистан)

Мартынов А.И. Академик РАН, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета с курсом эхокардиографии ФПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
(Москва, Россия)

Мрочек А.Г. Академик НАН РБ, председатель Белорусского научного общества кардиологов, сопредседатель Евразийской ассоциации кардиологов
(Минск, Беларусь)

Чазова И.Е. Академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертензии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
(Москва, Россия)

Консультанты

Наконечников С.Н. Профессор, д.м.н., профессор кафедры кардиологии дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова
(Москва, Россия)

Шек А.Б. Профессор, д.м.н., руководитель отдела ишемической болезни сердца Республиканского специализированного кардиологического центра МЗ Руз
(Ташкент, Узбекистан)

Редакционная коллегия

Азизов В.А. Профессор, д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней Азербайджанского медицинского университета
(Баку, Азербайджан)

Акчурин Р.С. Академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по хирургии, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
(Москва, Россия)

Булгак А.Г. Член-корреспондент НАН РБ, профессор, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории неотложной и интервенционной кардиологии государственного учреждения «РНПЦ «Кардиология»
(Минск, Беларусь)

Дадабаев М.Х. Профессор, д.м.н., заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения сердца и сосудов Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при МЗ КР
(Бишкек, Кыргызстан)

Зелвеян П.А. Профессор, д.м.н., директор Центра превентивной Кардиологии
(Ереван, Армения)

Карпов Ю.А. Профессор, д.м.н., главный научный сотрудник института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
(Москва, Россия)

Островский Ю.П. Академик НАН РБ, профессор, д.м.н., заведующий лабораторией хирургии сердца РНПЦ «Кардиология»
(Минск, Беларусь)

Попович М.И. Академик АН РМ, профессор, д.м.н., директор Национального центра кардиологии и терапии республики Молдова
(Кишинев, Молдова)

Рахимов З.Я. Доцент, к.м.н., заведующий кафедрой кардиологии с курсом клинической фармакологии Таджикского института последипломной подготовки медицинских кадров
(Душанбе, Таджикистан)

Самко А.Н. Профессор, д.м.н., руководитель отдела рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
(Москва, Россия)

Сарыбаев А.Ш. Профессор, д.м.н., директор Национального центра кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова; руководитель научно-исследовательской лаборатории горной медицины и отделения лёгочных гипертензий и горной медицины
(Бишкек, Киргизия)

Терновой С.К. Академик РАН, профессор, д.м.н., главный научный сотрудник института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
(Москва, Россия)

Шляхто Е.В. Академик РАН, профессор, д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова» Минздрава России
(Санкт-Петербург, Россия)

Ярбеков Р.Р. Профессор, д.м.н., руководитель отделения хирургии Республиканского специализированного кардиологического центра МЗ Республики Узбекистан
(Ташкент, Узбекистан)

Редакционный совет

Адамян К.Г. Академик НАН РА, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой кардиологии Ереванского Государственного Медицинского Университета, научный руководитель инфарктного отделения НИИ Кардиологии
(Ереван, Армения)

Аляви А.Л. Академик АН РУз, профессор, д.м.н., директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации
(Ташкент, Узбекистан)

Ананиязова С.А. Д.м.н., генеральный директор Дирекции международного медицинского центра им. С.А. Ниязова Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана
(Ашхабад, Туркменистан)

Бахшалиев А.Б. Профессор, д.м.н., директор НИИ Кардиологии Минздрава Азербайджана
(Баку, Азербайджан)

Бекбосынова М.С. Д.м.н., и.о. председателя правления АО «Национальный научный кардиохирургический центр» НМХ Назарбаев Университета
(Астана, Казахстан)

Джумагулова А.С. Профессор, д.м.н., профессор кафедры кардиохирургии и инвазивной кардиологии последипломного обучения Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева
(Бишкек, Киргизия)

Мартынюк Т.В. Д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний миокарда института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва
(Москва, Россия)

Ходжакулиев Б.Г. Профессор, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами клинической фармакологии и эндокринологии Государственного медицинского университета Туркменистана
(Ашхабад, Туркменистан)

Редакция: Евразийская ассоциация кардиологов
Адрес: 121552, Россия, г. Москва, ул. Оршанская, д. 5
Тел.: +7 (495) 414-62-70
e-mail: editor@heartj.asia
www.cardio-eur.asia

Издательство: ООО «ИнтерМедсервис»
121069, Россия, г. Москва, Столовый пер., д. 6
e-mail: og@intermed.services

Editor-in-Chief

Chazov E.I.
(Moscow, Russia) Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Honorary Director of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Deputy editors

Kurbanov R.D.
(Tashkent, Uzbekistan) Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of Cardiac Arrhythmia Department of the Republican Specialized Cardiology Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Chairman of the Association of Cardiologists of the Republic of Uzbekistan

Martynov A.I.
(Moscow, Russia) Academician, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy № 1 of Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Yevdokimov

Mrotchek A.G.
(Minsk, Belarus) Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Professor, Dr. of Sci. (Med.), chairman of the Belarusian Scientific Society of Cardiology, co-chair of the Eurasian Association of Cardiologists

Chazova I.Ye.
(Moscow, Russia) Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director General for Research and expert work, Head of the Department of Hypertension of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Consulting editors

Nakonetchnikov S.N.
(Moscow, Russia) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Cardiology of Further Professional Education of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Shek A.B.
(Tashkent, Uzbekistan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), head of the Department of Coronary Heart Disease of the Republican Specialized Cardiology Center of Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Associate editors

Azizov V.A.
(Baku, Azerbaijan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Medicine of the Azerbaijan Medical University

Akchurin R.S.
(Moscow, Russia) Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy General Director for Surgery, Head of Cardiovascular Surgery of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Bulgak A.G.
(Minsk, Belarus) Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Laboratory for Emergency and Interventional Cardiology of the State Institution National Scientific and Practical Center «Cardiology» on medical work

Dadabaev M.Kh.
(Bishkek, Kyrgyzstan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), head of the department of X-ray diagnostic methods and treatment of heart and blood vessels of the National Center for Cardiology and Therapy named after academician M. Mirrahimov at the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic

Zelvelian P.A.
(Yerevan, Armenia) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director of the Center of Preventive Cardiology, chief cardiologist of Yerevan

Karpov Yu.A.
(Moscow, Russia) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher of the Institute of Clinical Cardiology of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Ostrovsky Yu.P.
(Minsk, Belarus) Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Heart Surgery, Responsible Consultant of the 2nd Cardiac Surgery Department of the State Institution National Scientific and Practical Center «Cardiology»

Popovitch M.I.
(Kishinev, Moldova) Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Moldova, Professor, Dr. of Sci. (Med.), director of the National Center of Cardiology and therapy of the Republic of Moldova

Rakhimov Z.Y.
(Dushanbe, Tajikistan) Docent, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Chair of Cardiology with the course of clinical pharmacology Tajik Institute of postgraduate of training medical personnel

Samko A.N.
(Moscow, Russia) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the department of endovascular diagnostic and treatment methods of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Sarybaev A.Sh.
(Bishkek, Kyrgyzstan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), director of the National Center for Cardiology and Therapy named after M.M. Mirrahimov; Head of the Research Laboratory of Mining Medicine and the Department of Pulmonary Hypertension and Mining Medicine

Ternovoi S.K.
(Moscow, Russia) Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Chief researcher at the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Shlyakhto E.V.
(St., Petersburg, Russia) Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. Sci. (Med.), General Director of the Almazov National Medical Research Centre of Health of Russia

Yarbekov R.R.
(Tashkent, Uzbekistan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Surgery Department of the Republican Specialized Cardiology Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Editorial board

Adamyan K.G.
(Yerevan, Armenia) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Head of the Chair of Cardiology at Yerevan State Medical University, scientific director of the Institute of Cardiology department infarction

Aliavy A.L.
(Tashkent, Uzbekistan) Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Professor, Dr. of Sci. (Med.), director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Rehabilitation of Ministry of Health

Annanizayova S.A.
(Ashgabat, Turkmenistan) Dr. of Sci. (Med.), General Director of the International Medical Center named after S.A. Niyazov Ministry of Health and Medical Industry of Turkmenistan

Bakhshaliyev A.B.
(Baku, Azerbaijan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director of Research Institute of Cardiology of Ministry of Health of Azerbaijan, Head of Chair of clinical pharmacology and pharmacotherapy of the Azerbaijan Medical University

Bekbosynova M.S.
(Astana, Kazakhstan) Dr. of Sci. (Med.), Acting Chairman of Management Board of National Scientific cardiosurgical Center of the JSC «National Medical Holding» Nazarbayev University

Dzhumagulova A.S.
(Bishkek, Kyrgyzstan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), professor of the Department of Cardiac Surgery and Invasive Cardiology Postgraduate Education, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva

Martynyuk T.V.
(Moscow, Russia) Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Myocardial Diseases at the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Khodjakuliev B.G.
(Ashgabat, Turkmenistan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with courses of clinical pharmacology and endocrinology of the State Medical University

Editorial: Eurasian Association of Cardiology

Address: 121552, Russia, Moscow, Orshanskaya Str., Bldg. 5

Tel: +7 (495) 414-62-70

e-mail: editor@heartj.asia

www.cardio-eur.asia

Publishing house LLC «InterMedservis»

121069, Russia, Moscow,

Stolovy lane, 6

e-mail: og@intermed.services

Содержание

Клинические рекомендации

1. **ЕВРАЗИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST (ОК СБПST) (2021)** 6–59

Оригинальные статьи

2. **Марченко А.В., Вронский А.С., Мяслюк П.А., Лазарьков П.В., Синельников Ю.С. ГОСПИТАЛЬНЫЕ И СРЕДНЕ-ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОМОМЕНТНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА КОРОНАРНЫХ И СОННЫХ АРТЕРИЯХ** 60–66

Обзор

3. **Сонькин И.Н., Сыромятникова Л.И., Алиева Э.Х., Мехряков С.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПЕДЖЕТА-ШРЕТТЕРА** 68–72

Клинический случай

4. **Деветьярова Е.А., Мартынюк Т.В., Дюжиков А. А., Пащенко Е.В., Дюжикова А.В. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАЦИЕНТКИ С ЛЕГОЧНЫМ КАПИЛЯРНЫМ ГЕАНГИОМАТОЗОМ: БЫСТРОЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ИЛИ УПУЩЕННОЕ ВРЕМЯ?** 74–78
5. **Резухина Е.А., Коробкова И.З., Данилов Н.М., Грамович В.В., Мартынюк Т.В. ВЫЗОВЫ ПАНДЕМИИ COVID-19: НА ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ТРУДНОСТЕЙ РЕАЛИЗАЦИИ ЦЕЛЕВОЙ СТРАТЕГИИ ЛАГ-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ** 80–86

Памятные даты

6. **Памяти академика Чазова Евгения Ивановича** 87

Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий

7. **КАЛЕНДАРЬ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ** 88

Правила для авторов

8. **Правила направления, рецензирования и опубликования статей, направляемых в журнал «Евразийский кардиологический журнал» (редакция правил от октября 2021 г.): <https://www.heartj.asia/jour/about/submissions#authorGuidelines>**

Table of contents

Clinical guidelines

1. EURASIAN CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NON-ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME (NSTEMI-ACS) (2021) 6–59

Original articles

2. Andrey V. Marchenko, Alexei S. Vronskiy, Pavel A. Myalyuk, Petr V. Lazarkov, Yuri S. Sinelnikov 60–66
HOSPITAL AND MID-TERM RESULTS OF SIMULTANEOUS CORRECTION OF CORONARY AND CAROTID ARTERIES

Review

3. Igor N. Sonkin, Lyudmila I. Syromyatnikova, Elza Kh. Alieva, Sergey A. Mehryakov 68–72
MODERN APPROACHES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PAGET-SCHRETTER SYNDROME

Clinical case

4. Elena A. Devetyarova, Tamila V. Martynyuk, Alexander A. Dyuzhikov, Ekaterina V. Pashchenko, Anastasia V. Dyuzhikova. 74–78
CLINICAL CASE OF A PATIENT WITH PULMONARY CAPILLARY HEMANGIOMATOSIS: RAPID PROGRESSION OR LOST TIME?
5. Elizaveta A. Rezhukhina, Irina Z. Korobkova, Nikolaj M. Danilov, Vladimir V. Gramovich, Tamila V. Martynyuk 80–86
COVID-19 PANDEMIC CHALLENGES: ON THE WAY TO OVERCOME OBSTACLES IN REALIZATION OF PAH-SPECIFIC THERAPY TREATMENT GOALS

Memorable dates

6. In memory of academician Evgeny Ivanovich Chazov 87

Current events, information, schedule of scientific activities

7. SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES 88

Author Guidelines

8. Guidelines for submission, peer review and publishing of manuscripts in the “Eurasian Heart Journal” (edition of Guidelines – October, 2021):
<https://www.heartj.asia/jour/about/submissions#authorGuidelines>

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	10.3. Антигипертензивная терапия	40
9.4.3. Тактика ведения больных инфарктом миокарда в палате отделения	38	10.4. Гипогликемическая терапия у больных с сахарным диабетом	40
10. Вторичная профилактика после ОКС/пСТ	39	10.5. Вакцинация против гриппа	40
10.1. Коррекция образа жизни	39	10.6. Обучение больного	40
10.1.1. Отказ от курения	39	10.7. Лекарственная терапия	41
10.1.2. Диета	39	11. Критерии оценки качества медицинской помощи	41
10.1.3. Контроль массы тела	39	12. Приложения	42
10.1.4. Физическая активность	39	13. Список литературы	50
10.2. Реабилитация и контроль психологических факторов	39		

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ — атеросклеротическая бляшка	НМГ — низкомолекулярный гепарин
АВК — антагонисты витамина К	НФГ — нефракционированный гепарин
АВС — активированное время свертывания крови	ОАК — пероральные антикоагулянты
АГ — артериальная гипертензия	ОИМ — острый инфаркт миокарда
АД — артериальное давление	ОКС — острый коронарный синдром
АКШ — аортокоронарное шунтирование	ОКС/пСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на ЭКГ
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент	ОКС/пСТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST на ЭКГ
АСБ — атеросклеротическая бляшка	ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран этексилат, ривароксабан)
АСК — ацетилсалициловая кислота	СВЛ — стент, выделяющий лекарство
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время	СД — сахарный диабет
БАБ — бета-адреноблокаторы	РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ББК — блокатор кальциевых каналов	рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации (с использованием формул CKD-EPI, MDRD)
БРА — блокаторы рецептора ангиотензина II	СД — сахарный диабет
БРИТ — блок реанимации и интенсивной терапии	СИ — сердечный индекс
БСК — болезни системы кровообращения	СВЛ — стент, выделяющий лекарства
ВГН — верхняя граница нормы	СМП — скорая медицинская помощь
ВЧ-тропонин — высокочувствительный тест для определения тропонина	СН — сердечная недостаточность
ГМС — голометаллические стенты	ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий
ГНМВ — гепарины с низким молекулярным весом	ТАТ — тройная антитромботическая терапия
ГП IIb/IIIa-рецепторы — гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa	УЗИ — ультразвуковое исследование
ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия	УИР — ускоренный идиовентрикулярный ритм
ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение	ФВ — фракция выброса
ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ФЖ — фибрилляция желудочков
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ФК — функциональный класс
ИМ — инфаркт миокарда	ФП — фибрилляция предсердий
ИМ/пСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST	ФР — фактор риска
ИМ/пСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	ХБП — хроническая болезнь почек
ИСА — инфаркт-связанная артерия	ХС — холестерин
ИМТ — индекс массы тела	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
КА — коронарная артерия	ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
КАГ — коронарная ангиография	ЧКВ-центр — стационар с возможностью круглосуточного выполнения ЧКВ
КК — клиренс креатинина	ЧПЭС — чреспищеводная стимуляция сердца
КФК — креатинфосфокиназа	ЧСС — частота сердечных сокращений
КШ — кардиогенный шок	ЭИТ — электроимпульсная терапия
ЛЖ — левый желудочек	ЭКГ — электрокардиография (электрокардиограмма)
ЛНП — липопротеиды низкой плотности	ЭхоКГ — эхокардиография
ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса	CHA2DS2-VASc — шкала риска ишемического инсульта при фибрилляции
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности	NYHA — New-YorkHeartAssociation
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности	
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности	
МНО — международное нормализованное отношение	
МР — митральная регургитация	
МРТ — магнитно-резонансная томография	
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография	

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).

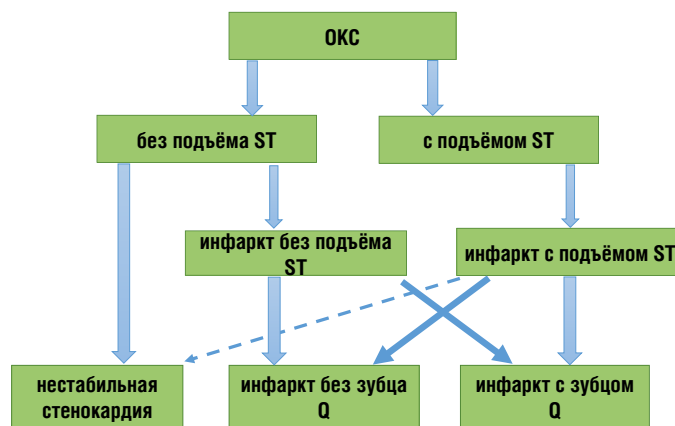


Рисунок 1. Варианты ОКС

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 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	

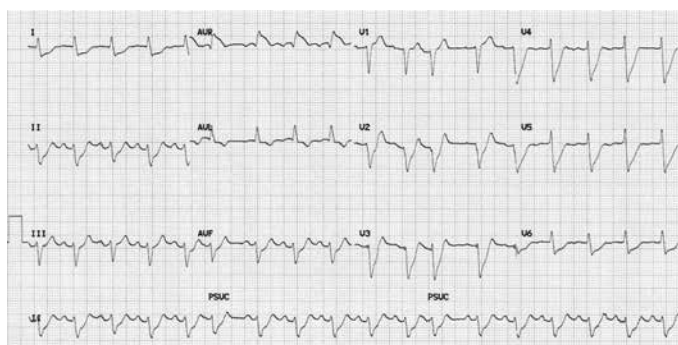


Рисунок 2. ЭКГ при «стволовой» ишемии миокарда
Figure 2. ECG in «stem» myocardial ischemia

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.

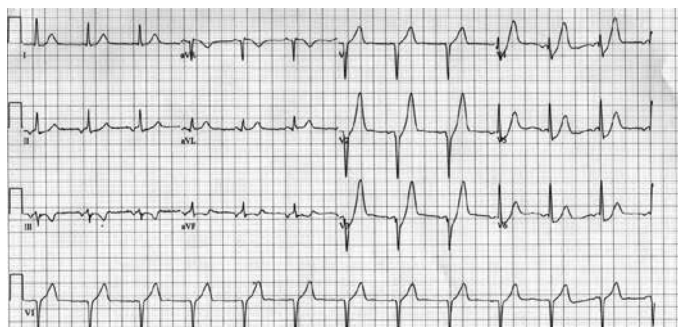


Рисунок 3. ЭКГ – синдром Де-Винтера

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)
- Изoeлектрическая или незначительная элевация сегмента ST (менее 1 мм)
- Отсутствие зубцов Q в грудных отведениях
- Сохранение прогрессии зубцов R в грудных отведениях.

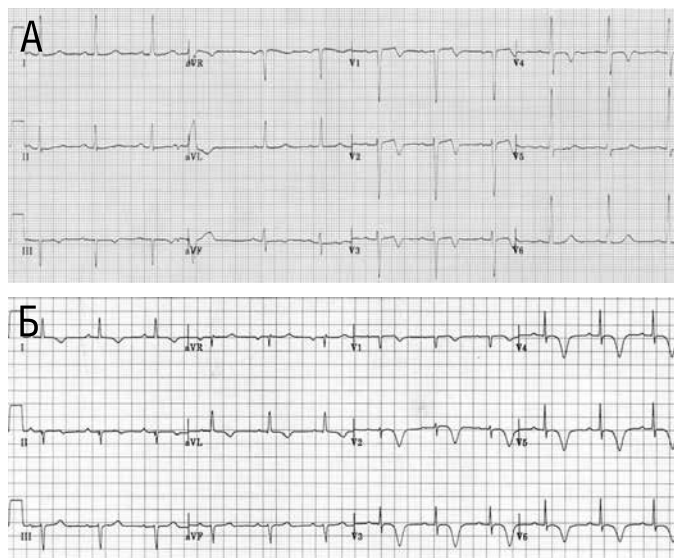


Рисунок 4. А. Синдром Велленса, тип А. Б. Синдром Велленса, тип В
Figure 4. A. Wellens syndrome, type A. B. Wellens syndrome, type B

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

Тропоныны — регуляторные белки, участвующие во взаимодействии актина и миозина. Тропоныны 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 нг/мл. По чувствительности и специфичности сердечные тропонины превосходят все существующие маркеры повреждения. Тропоныны 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-тропонового 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.

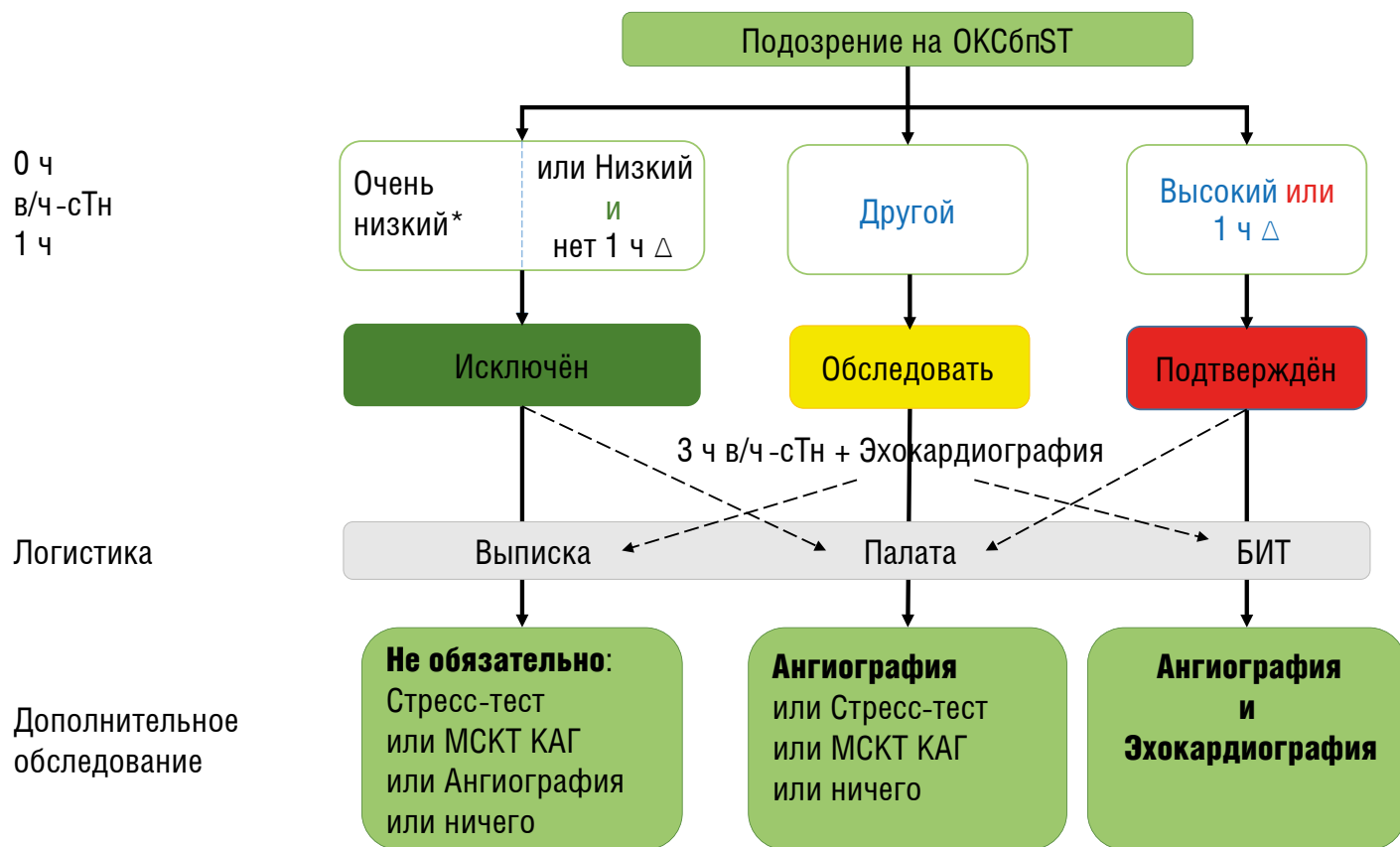


Рисунок 5. 1- и 2-х часовые алгоритмы исключения/подтверждения острого ИМ
Figure 5. 1- and 2-hour algorithms for excluding / confirming acute myocardial infarction

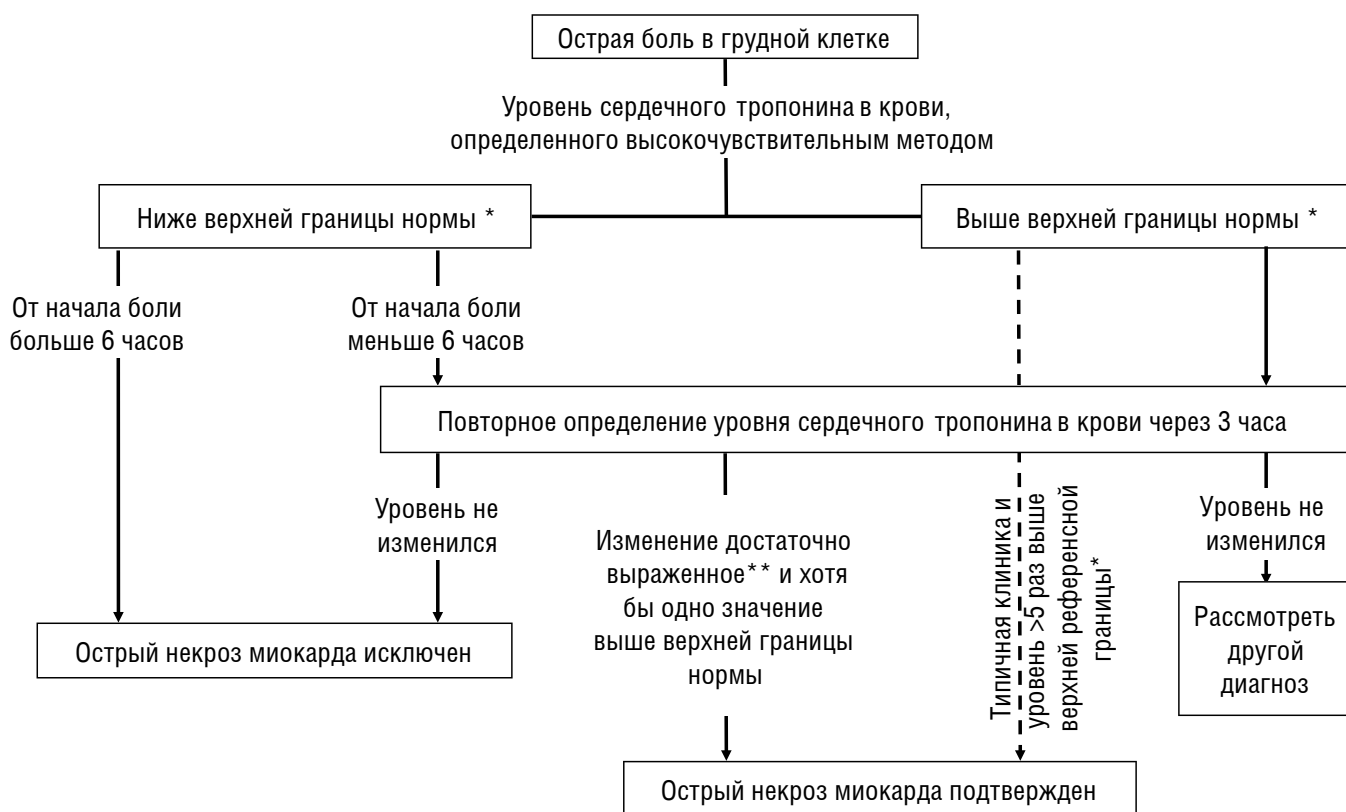


Рисунок 6. Трехчасовой алгоритм исключения острого инфаркта миокарда [11]
Figure 6. Three-hour algorithm for the exclusion of acute myocardial infarction [11]

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

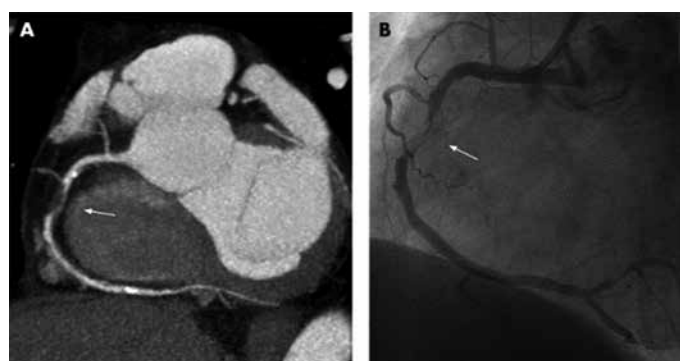


Рисунок 8. Гемодинамически значимый стеноз в проксимальном сегменте правой коронарной артерии, выявленный методом МСКТ (А), КАГ (В)

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 колектин 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 субэпикардиальных 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 P2Y₁₂ 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 P2Y₁₂ 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 P2Y₁₂ 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 P2Y₁₂ 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 обсервационном 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 ACUTITY 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
Технические аспекты процедуры ЧКВ			
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 P2Y₁₂ 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.

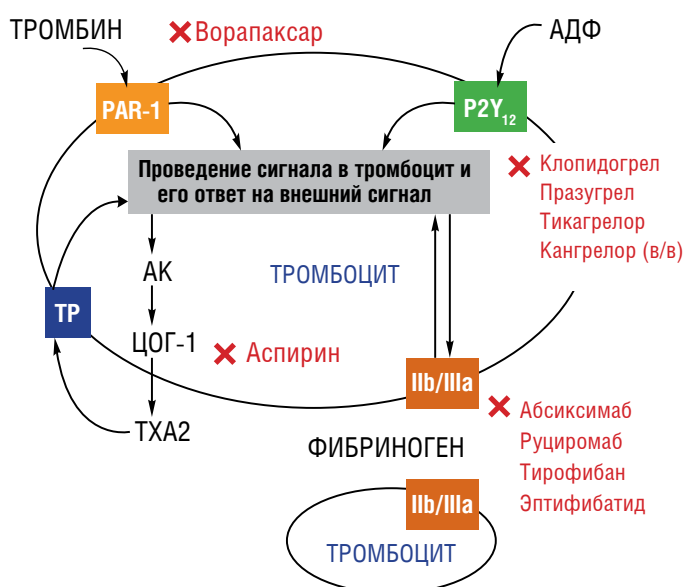


Рисунок 11. Механизмы действия антитромбоцитарных препаратов

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);
ТР – рецептор к тромбосану (thromboxane receptor);
P2Y₁₂ – 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 P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Стандарт лечения ОКСбпСТ включает назначение вместе с АСК второго антитромбоцитарного препарата, ингибирующего P2Y₁₂ 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 P2Y₁₂ 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.

Прасугрел (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 P2Y₁₂-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 P2Y₁₂-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 P2Y₁₂ 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 P2Y₁₂, 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 P2Y₁₂ (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 P2Y₁₂ 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 P2Y₁₂ 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 P2Y₁₂ (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).

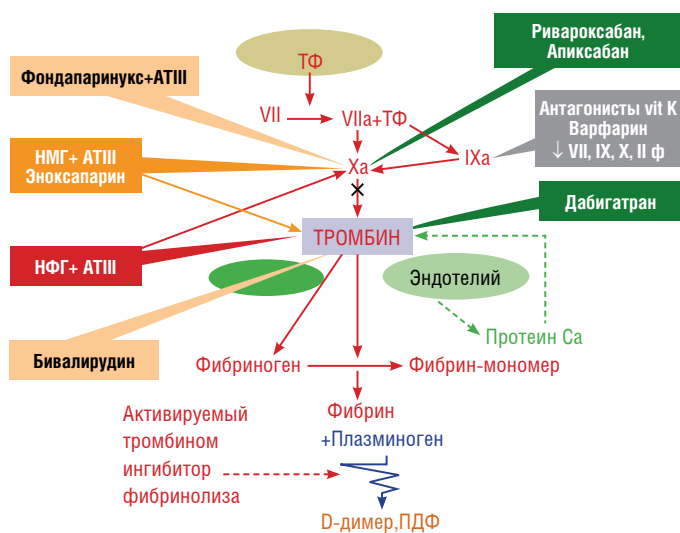


Рисунок 12. Современные антикоагулянты

Figure 12. Modern anticoagulants

НФГ – нефракционированный гепарин (*unfractionated heparin*), НМГ – низкомолекулярный гепарин (*low molecular weight heparin*), АТIII – антитромбин III (*antithrombin III*), ПДФ – продукты деградации фибриногена и фибрина (*degradation products of fibrinogen and fibrin*), ТФ – тканевой фактор (*tissue factor*), VII – VII фактор свёртывания крови (*VII factor of blood coagulation*), IX – IX фактор свёртывания крови (*IX factor of blood coagulation*), X – X фактор свёртывания крови (*X factor of blood coagulation*), II – II фактор свёртывания крови (протромбин) (*II factor of blood coagulation (prothrombin)*)

Нефракционированный гепарин (НФГ) является стандартом антикоагулянтной поддержки ЧКВ у пациентов с ОКСбпСТ в силу его благоприятного профиля риска [121, 122, 123]. Режим дозирования НФГ у больных, подвергаемых ЧКВ, представлен в приложении 7.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются фрагментами нефракционированного гепарина, и имеют ряд преимуществ перед НФГ: более быструю абсорбцию при подкожном введении, меньшую степень связывания с белками плазмы и тромбоцитами и поэтому обладают более предсказуемым дозозависимым действием. Они также реже, чем НФГ, вызывают гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ). Эноксапарин [124, 125] является единственным НМГ, рекомендованным для лечения больных ОКС (как инвазивного, так и консервативного). Режим дозирования эноксапарина определяется массой тела. Доза препарата при подкожном введении у больных, не подвергаемых ЧКВ, составляет 1 мг/кг каждые 12 часов. У пациентов с клиренсом креатинина в пределах 15–30 мл/мин/1,73м² требуется уменьшение лечебной дозы (1 мг/кг п/к 1 раз в сутки вне зависимости от возраста). Желательно при этом обеспечить мониторинг анти-Xa активности. Эноксапарин не рекомендуется больным с клиренсом креатинина <15 мл/мин/1,73м². Эноксапарин следует рассматривать в качестве антикоагулянта для ЧКВ у пациентов, предварительно получавших подкожное введение данного препарата. Доза в этом случае составляет 0,5 мг/кг в/в болюсно (см. приложение 7).

Бивалирудин представляет собой полусинтетический полипептид, состоящий из 20 аминокислот. Бивалирудин в равной степени связывает свободный и связанный с тромбом тромбин, не инактивируется 4 фактором тромбоцитов и не нуждается в кофакторе — антитромбине. Бивалирудин обладает предсказуемой линейной фармакокинетикой и до-

стигает пиковой концентрации после внутривенного болюса через 5 минут. Во время инфузии создается устойчивая концентрация, напрямую зависящая от дозы. Препарат быстро выводится из плазмы. Антикоагулянтный эффект зависит от дозы, показатели АЧТВ, тромбиновое время, АВС линейно нарастают с увеличением дозы, эффект проявляется через минуты после внутривенного болюса и у здоровых лиц прекращается примерно через 1 час после прекращения инфузии. Бивалирудин не связывается с другими (кроме тромбина) белками плазмы.

Бивалирудин применяется исключительно для сопровождения ЧКВ (дозировку см. в приложении 7). Данные о большей безопасности бивалирудина были получены в первую очередь при сравнении его с комбинацией НФГ и блокаторов гликопротеина IIb/IIIa. В исследованиях последних лет, использовавших современные блокаторы P2Y₁₂ рецепторов и «спасительное» введение блокаторов гликопротеина IIb/IIIa, целесообразность использования бивалирудина вместо НФГ подвергается сомнению. Один из последних метаанализов, включавший исследование MATRIX [126], продемонстрировал существенное увеличение риска тромбоза стента при одновременном снижении риска кровотечений у больных, получавших бивалирудин в сравнении с НФГ. Последнее было связано с более частым использованием ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa с НФГ. Сопоставление НФГ и бивалирудина при радиальном доступе в условиях ограниченного использования ингибиторов GP IIb/IIIa было выполнено в наблюдательном исследовании VALIDATE-SWEDEHEART. Преимуществ того или иного препарата в отношении ишемических и геморрагических осложнений не обнаружено. Еще один метаанализ, дополненный результатами VALIDATE-SWEDEHEART, подтвердил сопоставимую частоту смерти от всех причин и ишемических событий после неотложных ЧКВ в группах бивалирудина и НФГ. Снижение риска кровотечений было обнаружено только в условиях «несбалансированного» использования ингибиторов GP IIb/IIIa в сочетании с НФГ.

Фондапаринукс. Препарат является парентеральным селективным ингибитором Xa фактора и представляет собой синтетическую последовательность пентасахаридов, одинаковую для всех гепаринов. Фондапаринукс обратимо ингибирует Xa фактор путём связывания с антитромбином. У фондапаринукса 100% биодоступность после подкожного введения, а период полувыведения составляет 17 часов, что позволяет вводить препарат один раз в сутки. Препарат не оказывает влияния на лабораторно определяемые показатели гемостаза (АВС, АЧТВ, протромбиновое и тромбиновое время) и не требует мониторинга в рутинной практике. Практически не связывается с белками плазмы и не вызывает ГИТ.

Исследование OASIS-5 [127] показало, что эффективность фондапаринукса сравнима с эноксапарином, при этом фондапаринукс оказался безопаснее в отношении крупных кровотечений, что положительно сказалось на показателях смертности в первый месяц. Следует отметить, что в группе фондапаринукса, по сравнению с эноксапарином, чаще отмечались тромбозы катетеров, но данную проблему смогли устранить путём введения дополнительного болюса НФГ во время КАГ.

Оптимальным представляется использование фондапаринукса при консервативном лечении, так как у него наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности. При начальном планировании инвазивного лечения следует отдавать предпочтение другим парентеральным антикоагулянтам. В случае выполнения ЧКВ после консервативного лечения не-

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 ривароксабана 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 P2Y₁₂ 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
Антитромбоцитарная терапия			
Аспирин рекомендуется всем пациентам при отсутствии противопоказаний	I	A	112
Ингибитор рецептора P2Y ₁₂ 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 ₁₂ рецепторов	IIb	A	117
Предварительное лечение ингибитором рецептора P2Y ₁₂ 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 ₁₂ 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
Периинтервенционная антикоагулянтная терапия			
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 ₁₂ вместе с аспирином) в течение 12 мес., если нет противопоказаний, таких как высокий риск кровотечения	I	A	113, 114, 115
Продление антитромботической терапии			
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
Сокращение антитромботической терапии			
После имплантации стента пациентам с высоким риском кровотечения (например, PRECISE-DAPT ≥25 или ARC-HBR) следует рассмотреть возможность прекращения терапии ингибитором рецептора P2Y ₁₂ 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 ₁₂ в зависимости от баланса ишемического и геморрагического рисков	IIa	A	129
Дезэскалация терапии ингибитором рецептора P2Y ₁₂ (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 P2Y₁₂ 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 P2Y₁₂ 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 P2Y₁₂ 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 P2Y₁₂ (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 P2Y₁₂ (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 P2Y₁₂. 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 ОКСбпСТ может обсуждаться ослабление «интенсивности» ДАТТ – дезэскалация, заключающаяся в замене более активных блокаторов P2Y₁₂ 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 ≥ 50 лет в сочетании с как минимум одним из следующих факторов риска – возраст ≥ 65 лет, наличие сахарного диабета, требующего медикаментозного лечения, двух и более перенесенных ИМ, многососудистого коронарного атеросклероза, ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/м². 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 ≥ 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/м². 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/м²) и тяжелой ХСН (ФВ $<30\%$ или класс по NYHA III–IV).

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

Препарат	Доза	Показание
Режим АСК + «сосудистая доза» ОАК		
Ривароксабан (COMPASS)	2,5 мг 2 раза/сут.	Пациенты с ИБС или симптомным периферическим атеросклерозом и с высоким риском ишемических событий
Режим ДАТТ, включающий 75 – 100 мг АСК		
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 ОКСбпСТ, 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 P2Y₁₂, 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 P2Y₁₂ 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 CHA₂DS₂-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
Профилактическое назначение ИПН при высоком риске (анамнез ЯБ/ЖКК, ОАК, хронический прием НПВС/кортикостероидов) или ≥ 2 дополнительных факторах риска:
• Возраст ≥ 65 лет • Диспепсия • Рефлюксная болезнь • <i>Helicobacter pylori</i> • Хроническое употребление алкоголя
Парентеральный антикоагулянт в момент ЧКВ (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 ₁₂
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 P2Y₁₂ 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 ₂ DS ₂ -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
Пациенты, перенесшие стентирование коронарных артерий			
Терапия антикоагулянтами			
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
Терапия антиагрегантами			
Пациентам с ФП и оценкой по шкале CHA ₂ DS ₂ -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	
Пациенты, получающие консервативное лечение			
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 P2Y₁₂ 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 оксигенотерапия 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 внутренней 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 $\leq 40\%$, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, хронической болезнью почек. При этом у больных с ИМ, а также при ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ 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 $\leq 40\%$ – 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 $\leq 40\%$ с сердечной недостаточностью или сахарным диабетом, а также при наличии хронической сердечной недостаточности II-IV функциональных классов по NYHA с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ [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 статина+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/1,73м² 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/1,73м² недостаточно данных об эффективности и безопасности ингибиторов P2Y₁₂ 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 ^а	Уровень ^б	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 ариях 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 м². 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 (≥ 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/м². Следует поддерживать ИМТ 18,5–25 кг/м², 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: настраивать 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 ^а	Уровень ^б	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 P2Y₁₂-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 минералокортикоидных 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 P2Y₁₂ 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 AT₂, 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:
- Спазм КА - Дисфункция микрососудов - Эмболия в КА - Диссекция КА - Устойчивая брадиаритмия - Гипотония или шок - Дыхательная недостаточность - Тяжелая анемия	- Устойчивая тахикардия - Тяжелая гипертензия с или без гипертрофии ЛЖ
Другие причины повреждения (некроза) миокарда	
Сердечные причины:	Несердечные причины:
- Сердечная недостаточность - Миокардит - Кардиомиопатия (любая) - Синдром Такоцубо - Процедуры реваскуляризации миокарда - Другие вмешательства на сердце - Катетерная абляция - Дефибрилляция - Контузия сердца	- Сепсис, инфекционное заболевание - ХБП - Инсульт - Субарахноидальное кровоизлияние - ТЭЛА, легочная гипертензия - Инфильтративные заболевания - Химиотерапевтические препараты - Критические состояния - Тяжелая физическая нагрузка

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

III	39
IV	59
Уровень креатинина в крови (мг/дл)	
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
Другие факторы	
Остановка сердца при поступлении	39
Смещения сегмента ST, инверсии зубца Т	28
Повышенный уровень маркеров некроза миокарда в крови*	14
Риск смерти в стационаре	Сумма баллов
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
ЧСС (уд/мин)	
≤ 70	0
71—80	1
81—90	3
91—100	6
101—110	8
111—120	10
> 120	11
Систолическое АД (мм рт. ст.)	
≤ 90	10
91—100	8
101—120	5
121—180	1
181—200	3
≥ 201	5
Гематокрит (%)	
≤ 31,0	9
31,0—33,9	7
34,0—36,9	3
37,0—39,9	2
≥ 40,0	0
Клиренс креатинина (мл/мин)	
≤ 15	39
> 15—30	35
> 30—60	28
> 60—90	17
> 90—120	7
> 120	0
Другие факторы	
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 ⁹ /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

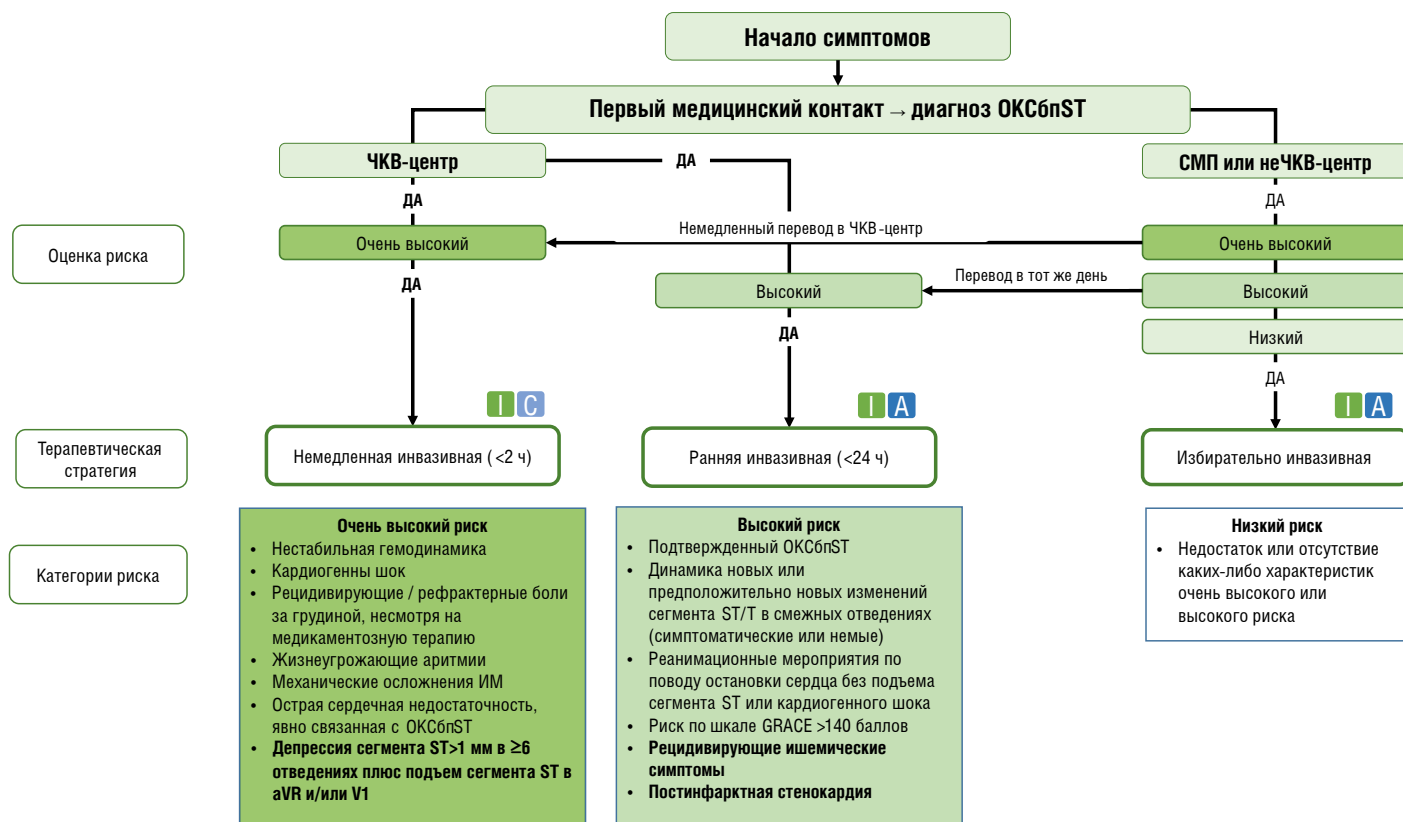
	Шкала PRECISE-DAPT	Шкала DAPT
Время использования	При проведении коронарного стентирования	После 12 месяцев приема неосложненной ДАТТ
Стратегии по длительности ДАТТ	Короткая ДАТТ (3-6 мес) в сравнении со стандартной/длительной ДАТТ (12-24 мес)	Стандартная ДАТТ (12 мес) в сравнении с длительной ДАТТ (30 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	
Границы значений, позволяющие принять решение	≥25 баллов – рекомендована короткая ДАТТ	Стент с лекарственным покрытием Паклитаксел	+16	
	<25 баллов – рекомендована стандартная/длительная ДАТТ	Стент диаметром < 3 мм	+16	
Онлайн калькулятор	www.precisedaptscore.com	СН или ФВ < 30%	+26	
		Стентирование венозных шунтов	+26	

*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 ОКСбпST
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 ≥ 75 лет, с массой тела ниже 60кг – по 5 мг 1 раз в сутки).
F(ab') ₂ 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 ИМбпST 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 ≤ 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 ² 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 ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, уровень креатинина крови ≥ 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
Клинические факторы риска	
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 ²
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 ²	
Факторы риска, связанные с процедурой реваскуляризации	
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. Неантиромботическое медикаментозное лечение ОКСбпST
Appendix 10. Non-antithrombotic drug treatment for NSTEMI-ACS

Препарат	Рекомендуемая доза
Бета-адреноблокаторы^{^^^}	
Карведилол ^{^^^} **	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.
Ингибиторы АПФ: лечение с 1-х суток заболевания[#]	
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.
Ингибиторы АПФ: лечение с более отдаленных сроков заболевания[#]	
Каптоприл ^{& **}	Внутрь; целевая доза 50 мг 3 раза в сутки.
Рамиприл ^{&.&&}	Внутрь; начальная доза 1,25–2,5 мг; целевая доза 5 мг 2 раза в сутки.
Трандолаприл ^{&}	Внутрь; начальная доза 0,5–1 мг; целевая доза 4 мг 1 раз в сутки.
Эналаприл ^{& **}	Внутрь; начальная доза 2,5 мг; целевая доза 10 мг 2 раза в сутки.
Блокаторы рецепторов ангиотензина[#]	
Валсартан	Внутрь; первая доза 20 мг с постепенным увеличением до 160 мг 2 раза в сутки.
Антагонисты альдостерона[#]	
Эплеренон ^{&&&}	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.
Нитраты	
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.

[^] Могут использоваться и другие препараты в надлежащих дозах, не обладающие внутренней симпатомиметической активностью.

^{^^} 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^{**} в целевой дозе 25 мг 2 раза в сутки и метопролола сукцината пролонгированного действия в целевой дозе 200 мг 1 раз в сутки.

^{^^^} У пациентов с ИМ и существенно нарушенной сократительной функцией ЛЖ (ФВ $\leq$ 40%) показано положительное влияние на смертность.

[#] 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.

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

^{&&} Доказательства положительного влияния на прогноз получены у пациентов без выраженного снижения сократительной способности ЛЖ.

^{&&&} При недоступности эплеренона можно использовать спиронолактон^{**} 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.

[^] Can be used and other drugs in appropriate doses that do not have intrinsic sympathomimetic activity.

^{^^} 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 ^{**} 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.

^{^^^} In patients with MI and significantly impaired LV contractile function (EF $\leq$ 40%), a positive effect on mortality has been shown.

[#] 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.

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

^{&&} Evidence of a positive effect on prognosis was obtained in patients without a marked decrease in LV contractility.

^{&&&} If eplerenone is not available, spironolactone ^{**} 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 ²	рСКФ 15-29 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ $<$ 15 мл/мин/1,73 м ²
Антитромбоцитарные препараты			
АСК	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза
Клопидогрел ^{**}	Обычная доза	Обычная доза	Использовать только в отдельных случаях (например, для профилактики тромбоза стента)
Прасургрел			Не рекомендуется
Тикагрелор ^{**}	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
Антикоагулянты			
НФГ ^{**}	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза
Эноксапарин натрия ^{**}	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 ²	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 ≥ 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 AJ, 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-Mycardial Band Testing in Suspected Acute Coronary Syndrome: A Value-Based Quality Improvement. *A Intern Med*. 2017 Oct 1;177(10):1508-1512.
 20. Wildt 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. Wildt 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, Wildt K, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Kaser 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, Wildt K, Wussler D, Schwarz J, Puelacher C, Gimenez MR, Kozuharov N, de Lavallaz JF, Cerminara SE, Potlukova E, Rentsch K, Miró Ò, 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, Wildt 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, Wildt 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, Wildt 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, Rakshit 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, Khatib 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, Patialiakis 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*. org. <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;362:7-12.
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, Svitol 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, Bhala 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, Goudevanos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaides 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. Giacompo 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. Trichopoulos 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, Pogoseva 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. Хомичкая 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.

Марченко А.В.^{1,2}, *Вронский А.С.^{1,2}, Мялюк П.А.¹, Лазарьков П.В.¹, Синельников Ю.С.^{1,2}

ГОСПИТАЛЬНЫЕ И СРЕДНЕ-ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОМОМЕНТНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА КОРОНАРНЫХ И СОННЫХ АРТЕРИЯХ

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Маршала Жукова, 35, Пермь 614000, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Петропавловская, 26, Пермь 614000, Российская Федерация

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за связь с редакцией: Алексей Сергеевич Вронский, аспирант, сердечно-сосудистый хирург, ул. Петропавловская, 26, Пермь, Россия, 614000. ORCID: 0000-0002-0465-8964

Марченко Андрей Викторович, доктор мед.наук, заместитель главного врача, доцент, сердечно-сосудистый хирург. ORCID: 0000-0003-3310-2110

Мялюк Павел Анатольевич, кандидат мед.наук, сердечно-сосудистый хирург. ORCID: 0000-0002-8343-2129

Лазарьков Петр Владимирович, сердечно-сосудистый хирург. ORCID: 0000-0001-7165-9134

Синельников Юрий Семенович, доктор мед.наук, главный врач, доцент, сердечно-сосудистый хирург. ORCID: 0000-0002-6819-2980

РЕЗЮМЕ

Цель: представить непосредственные и средне-отдаленные результаты одномоментного хирургического лечения пациентов в объеме КЭЭ и АКШ на основе дифференцированного подхода к выбору пациентов.

Материалы и методы: в ФЦССХ им. Суханова был разработан алгоритм выбора тактики лечения у пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных и брахиоцефальных артерий. Согласно данному алгоритму, за период с 01.07.2014-01.01.2021 одномоментная коррекция в объеме АКШ+КЭЭ была выполнена 104 пациентам. Первичными конечными точками были смерть от всех причин, острый инфаркт миокарда (ИМ), транзиторная ишемическая атака (ТИА) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Были проанализированы госпитальные и средне-отдаленные результаты. Среднее время наблюдения при исследовании средне-отдаленных результатов составило 40,3±20,4 месяца.

Результаты: при исследовании госпитальных результатов летальность составила 0%. Было зафиксировано было 3 (2,9%) случая периоперационного ОНМК и 1 (0,9%) случай инфаркта миокарда. Случаев ТИА зафиксировано не было. Комбинированной конечной точки (смерть, острый ИМ, ОНМК, ТИА) достигло 4 (3,8%) пациента. При исследовании средне-отдаленных результатов нам удалось связаться с 96 пациентами из 104 прооперированных (92,3%). Выживаемость составила 94,8%. Умерло 5 (5,2%) человек. Было зафиксировано 2 (2,1%) случая ИМ, 4 (4,1%) случаев ОНМК.

Заключение: одномоментная реваскуляризация каротидного и коронарного бассейна в объеме АКШ+КЭЭ является безопасной и позволяет адекватно устранить поражение в обоих бассейнах.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз; аортокоронарное шунтирование; каротидная эндартерэктомия; одномоментное вмешательство.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование статьи не осуществлялось.

Статья является частью диссертационной работы.

✉ ASVRONSKIY@GMAIL.COM

Для цитирования: Марченко А.В., Вронский А.С., Мялюк П.А., Лазарьков П.В., Синельников Ю.С. Госпитальные и средне-отдаленные результаты одномоментных операций на коронарных и сонных артериях. Евразийский кардиологический журнал. 2021;(4):60-66, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-4-60-66>

Рукопись получена: 05.07.2021 | Рецензия получена: 18.08.2021 | Принята к публикации: 29.10.2021

© Марченко А.В., Вронский А.С., Мялюк П.А., Лазарьков П.В., Синельников Ю.С.

Andrey V. Marchenko^{1,2}, *Alexei S. Vronskiy^{1,2}, Pavel A. Myalyuk¹, Petr V. Lazarkov¹, Yuri S. Sinelnikov^{1,2}

HOSPITAL AND MID-TERM RESULTS OF SIMULTANEOUS CORRECTION OF CORONARY AND CAROTID ARTERIES

¹Sukhanov Federal Centre of Cardiovascular Surgery,
35 Marshala Zhukova St., Perm 614000, Russian Federation;

²Wagner Perm State Medical University,
26 Petropavlovskaya St., Perm 614000, Russian Federation.

Information about authors:

*Corresponding author: Alexei S. Vronskiy, postgraduate student, cardiovascular surgeon, ASVronskiy@gmail.com, 26 st. Petropavlovskaya, Perm 614000, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0465-8964

Andrey V. Marchenko, Dr. of Sci. (Med.), deputy chief physician, associate professor, cardiovascular surgeon. ORCID: 0000-0003-3310-2110

Pavel A. Myalyuk, Cand. of Sci. (Med.), cardiovascular surgeon. ORCID: 0000-0002-8343-2129

Petr V. Lazarkov, cardiovascular surgeon. ORCID: 0000-0001-7165-9134.

Yuri S. Sinelnikov, Dr. of Sci. (Med.), Chief Physician, Associate Professor, Cardiovascular Surgeon. ORCID: 0000-0002-6819-2980 614000, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0465-8964

SUMMARY

Study objective: to present the immediate and mid-term results of one-stage surgical treatment of patients in the volume of CEE and CABG based on a differentiated approach to patient selection.

Materials and methods: in FCCVS n.a. S.G. Suhanov, Perm developed an algorithm for choosing treatment tactics in patients with combined atherosclerotic lesions of the coronary and brachiocephalic arteries. According to this algorithm, for the period from 01.07.2014-01.01.2021, one-stage correction of CABG + CEE was performed in 104 patients. The primary endpoints were all-cause death, acute myocardial infarction (MI), transient ischemic attack (TIA), and stroke. Hospital and mid-term results were analyzed. The average follow-up time in the study of mid-long-term results was 40.3 ± 20.4 months.

Results: in the study of hospital outcomes, the mortality rate was 0%. There were recorded 3 (2.9%) cases of perioperative stroke and 1 (0.9%) case of myocardial infarction. There were no cases of TIA. The combined endpoint (death, acute MI, stroke, TIA) reached 4 (3.8%) patients. In the study of mid-term results, we were able to contact 96 patients out of 104 operated on (92.3%). The survival rate was 94.8%. 5 (5.2%) people died. There were 2 (2.1%) cases of myocardial infarction, 4 (4.1%) cases of stroke.

Conclusions: simultaneous revascularization of the carotid and coronary regions of CABG + CEE is safe and allows adequate elimination of the lesion in both regions.

Key words: multifocal atherosclerotic; coronary artery bypass grafting; carotid endarterectomy; synchronous operation.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. No conflict of interest to declare.

Funding for the article: none.

The article is part of the dissertation work.

✉ ASVRONSKIY@GMAIL.COM

For citation: Andrey V. Marchenko, Alexei S. Vronskiy, Pavel A. Myalyuk, Petr V. Lazarkov, Yuri S. Sinelnikov. Hospital and mid-term results of simultaneous correction of coronary and carotid arteries. Eurasian heart journal. 2021;(4):60-66 (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-4-60-66>

Received: 05.07.2021 | **Revision Received:** 18.08.2021 | **Accepted:** 29.10.2021

© Andrey V. Marchenko, Alexei S. Vronskiy, Pavel A. Myalyuk, Petr V. Lazarkov, Yuri S. Sinelnikov

ВВЕДЕНИЕ

При выполнении поиска в базе данных PUBMED по ключевым словам «carotid endarterectomy and coronary bypass» было найдено 873 публикации. Первое исследование было выполнено в 1972 году. Стоит отметить, что в 2020 году была опубликована 31 научная работа, что является одним из самых больших показателей за весь период изучения данного вопроса. Несмотря на почти 40 лет изучения проблемы сочетанного атеросклероза, до сих пор нет единого мнения о хирургическом лечении данных пациентов.

При сочетанном поражении коронарных и сонных артерий в клинической практике объем и этапность хирургического вмешательства определяются в зависимости от степени поражения коронарных и сонных артерий, а также клинической симптоматики пациентов [1–4]. Существует несколько стратегий лечения данной когорты пациентов, такие как поэтапное проведение каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) и аортокоронарного шунтирования (АКШ), одномоментное вмешательство, а также гибридный подход с использованием эндоваскулярных методик. Однако общая частота осложнений после любого из подходов колеблется от 10% до 12% [5]. На сегодняшний день в клинических рекомендациях отсутствуют единое мнение о лечении пациентов с сочетанным атеросклерозом коронарных и брахиоцефальных артерий. В 2013 году были разработаны российские рекомендации по лечению пациентов с патологией брахиоцефальных артерий. Согласно руководству, пока не получены результаты рандомизированных исследований, лечение пациентов с критическим сочетанным поражением коронарных

и брахиоцефальных артерий должно быть индивидуальным и основываться на опыте лечебного учреждения [6]. Хирурги настороженно относятся к одномоментной операции АКШ+КЭЭ из-за большого объема вмешательства и высоких рисков осложнений. [7]. В этой статье мы хотим поделиться нашим опытом сочетанной коррекции и показать госпитальные и средне-отдаленные результаты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 01.07.2014– 01.01.2021 в ФЦССХ им. Суханова 104 пациентам выполнено одномоментная реваскуляризация коронарного и каротидного бассейнов в объеме АКШ+КЭЭ. Пациенты направлялись на одномоментную операцию согласно алгоритму дифференцированного выбора тактики. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и прошло экспертную оценку в локальном этическом комитете при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера (протокол № 5 от 22.05.2019). У всех участников перед включением в исследование было получено письменное информированное согласие.

Алгоритм дифференцированного выбора хирургической тактики у пациентов с сочетанным атеросклерозом коронарных и брахиоцефальных артерий

На базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии им. Суханова г. Пермь нами был разработан алгоритм дифференцированного выбора хирургической тактики лечения у пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных и брахиоцефальных артерий (рис. 1).



Рисунок 1. Алгоритм дифференцированного выбора хирургической тактики лечения у пациентов с сочетанным атеросклерозом коронарных и брахиоцефальных артерий (Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. Суханова г. Пермь)

Picture 1. Algorithm for the differentiated choice of surgical tactics for patients with concomitant atherosclerosis of the coronary and brachiocephalic arteries (Sukhanov Federal Centre of Cardiovascular Surgery, Perm)

Примечание/Note: МСКТ-АГ БЦА – мультиспиральная компьютерная томография–ангиография брахиоцефальных артерий (multispiral computed tomography–angiography of brachiocephalic arteries), СА – сонные артерии (carotid arteries), КА – коронарные артерии (coronary arteries), КЭЭ – каротидная эндартерэктомия (carotid endarterectomy), АКШ – коронарное шунтирование (coronary artery bypass grafting), ИБС – ишемическая болезнь сердца (ischemic heart disease), СН – стенокардия напряжения (exertional angina), ФК – функциональный класс (functional class), ББИМ – безболевого ишемия миокарда (painless myocardial ischemia)

Профессор Суханов С. Г. методом электромагнитной флуометрии изучил зависимость между степенью сужения просвета артерии и объемным кровотоком. Им было установлено, что стенозирование просвета сонных артерий до 75% приводит к пропорциональному уменьшению кровотока. Дальнейшее стенозирование вызывает резкое непропорциональное падение ударного объема [8]. Таким образом, стеноз сонной артерии 80% и более был выбран нами как критическое значение.

По данным литературы, большая часть стенозов с ангиографической степенью тяжести от 50% до 70% являются функционально незначительными по данным исследования фракционного резерва кровотока. Однако при более тяжелых поражениях (от 71% до 90%), до 80% всех поражений вызывают ишемию миокарда [9]. Поражение коронарных артерий более 75% было выбрано нами как критическое значение. При выборе тактики хирургического вмешательства у пациентов с критическим соче-

танным атеросклерозом коронарного и каротидного бассейнов в нашем алгоритме основным критерием является анатомическая картина поражения. Такие пациенты при этапном лечении имеют высокие риски возникновения в послеоперационном периоде сосудистых событий в неоперированном бассейне в виду выраженного нарушения его гемодинамики.

КЛИНИЧЕСКАЯ И АНГИОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Пациенты направлялись на сочетанную операцию АКШ+КЭЭ при наличии критического поражения в обоих артериальных бассейнах. Стоит отметить, что 60 (57,7%) пациентов имели ПИКС, а 43 (41,3%) пациенты имели неврологические осложнения в анамнезе.

Полная предоперационная клиническая характеристика пациентов указана в таблице 1.

Таблица 1. Предоперационная клиническая характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients undergoing operation

Признак	Пациенты, прооперированные по методике АКШ+КЭЭ (n = 104)
Возраст (лет)	63,95±6,27
Пол	Муж. – 86 (82,7%) Жен. – 18 (17,3%)
ИМТ	28,4±4,9
Ожирение	1 ст. – 27 (25,9%) 2 ст. – 7 (6,7%) 3 ст. – 2 (1,9%)
Гиперхолестеринемия	28 (26,9%)
ХБП	3а – 19 (18,3%) 3б – 6 (5,8%)
ПИКС	60 (57,7%)
ОНМК в анамнезе	28 (26,9%)
ТИА	15 (14,4%)
ИБС	ББИМ – 4 (3,8%) СН II ФК – 21 (20,2%) СН III ФК – 68 (65,4%) СН IV ФК – 10 (9,58%)
ХСН (класс по NYHA)	II ФК – 77 (74,0%) III ФК – 27 (26,0%)
Гипертоническая болезнь	1 ст. – 3 (2,9%) 2 ст. – 19 (18,3%) 3 ст. – 82 (78,9%)
Сахарный диабет	24 (23,1%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	19 (18,3%)
Фибрилляция предсердий	7 (6,7%)
ХАН	16 (15,4%)
Систолическая функция ЛЖ	Нормальная (ФВ>50%) – 75 (72,1%) Легкая дисфункция (ФВ 40-49%) – 21 (20,2%) Умеренная дисфункция (ФВ 30-39%) – 6 (5,8%) Тяжелая дисфункция (ФВ<30%) – 2 (1,9%)
Гипертрофия ЛЖ	84 (80,8%)
Признаки легочной гипертензии	25 (24,0%)

Примечание/Note: ИМТ – Индекс массы тела (Body mass index), ХБП – хроническая болезнь почек (chronic kidney disease), ПИКС – постинфарктный кардиосклероз (postinfarction cardiosclerosis), ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения (stroke acute cerebrovascular accident), ИБС – ишемическая болезнь сердца (ischemic heart disease), ТИА – транзиторная ишемическая атака (transient ischemic attack), ХСН – хроническая сердечная недостаточность (chronic heart failure), ББИМ – безболевого ишемия миокарда (painless myocardial ischemia), СН – стенокардия напряжения (exertional angina), ГБ – гипертоническая болезнь (essential hypertension), ХАН – хроническая артериальная недостаточность (chronic arterial insufficiency)

Таблица 2. Ангиографические характеристики пациентов
Table 2. Angiographic characteristics of patients

Признак/Variables	Пациенты, прооперированные по методике АКШ+КЭЭ (n = 104)
Поражение коронарных артерий	Стволовое поражение (>75%) – 7 (6,7%)
	Однососудистое поражение (>75%) – 11 (10,6%)
	Двухсосудистое поражение (>75%) – 45 (43,3%)
	Трехсосудистое поражение (>75%) – 41 (39,42%)
Поражение сонных артерий	Одностороннее поражение (>80%) – 92 (88,5%)
	Двустороннее поражение (>80%) – 12 (11,5%)

Характеристики ангиографических исследований коронарных и БЦА указаны в таблице 2.

МЕТОДИКА ОДНОМОМЕНТНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА АКШ+КЭЭ

В первую очередь стандартно выполняются доступы к сонным артериям и стернотомия. Затем выделяется внутренняя грудная артерия и вводится гепарин. Выполнение стернотомии и выделение маммарного кондуита до начала основного этапа эндартерэктомии из сонной артерии имеет большое значение, ведь пережатие сонных артерий требует полной гепаринизации, следовательно, работа на кардиальном этапе после КЭЭ будет сопровождаться ненужной кровопотерей. Кроме того, подготовка кондуита перед КЭЭ позволяет быстро выполнить реваскуляризацию миокарда при возникновении ишемии миокарда во время пережатия сонных артерий, сопровождающегося управляемой гипертензией. Третий важный момент, обосновывающий важность выполнения стернотомии до начала основного этапа КЭЭ – это возможность быстро выполнить канюляцию и подключить аппарат ИК при возникновении экстренной ситуации во время КЭЭ. После выполнения КЭЭ и снятия зажимов с сонных артерий хирург переходит на грудную клетку для выполнения АКШ. После вскрытия перикарда необходимо выполнять интраоперационное эпиартоальное сканирование, так как атероматоз аорты является одним из важнейших предикторов ишемического инсульта при изолированном АКШ [10] (рис. 1). При наличии атеросклеротических изменений аорты, выбираются альтернативные методики шунтирования для профилактики атероземии: методика «single clamp» с наложением одного зажима для выполнения как дистальных, так и проксимальных анастомозов, методика «off pump no touch aorta» без манипуляций на восходящей аорте, а при необходимости множественного коронарного шунтирования и отсутствия выполнить анастомозы «in situ» – использования системы для наложения проксимальных анастомозов «Heartstring». Всем пациентам по завершении шунтирования проводилась интраоперационная ультразвуковая флоуметрия. Важно отметить, что доступ к сонным артериям не зашивается, а рана тампонируется. Этот момент имеет два важных обоснования. Во-первых, пациент полностью гепаринизирован, соответственно до введения протамина сульфата хирург должен иметь возможность визуального контроля кровотока из сонных артерий. Во-вторых, длительное ИК, непальсирующий кровоток, системная гипотония могут спровоцировать интраоперационный тромбоз, что потребует от хирурга повторного вмешательства на бассейне сонных артерий. После завершения ИК и введения протамина, хирург повторно проводит ревизию сонных артерий на наличие источников кровотечения, после чего последовательно зашивает операционные раны (рис. 2). Стоит отметить важность использования церебрального мониторинга для профилактики церебральной ишемии как во время пережатия сонных артерий, так и во время искусственного кровообращения (рис. 3).



Рисунок 1. Сочетанное вмешательство АКШ и КЭЭ
Picture 1. Combined CEA+CABG

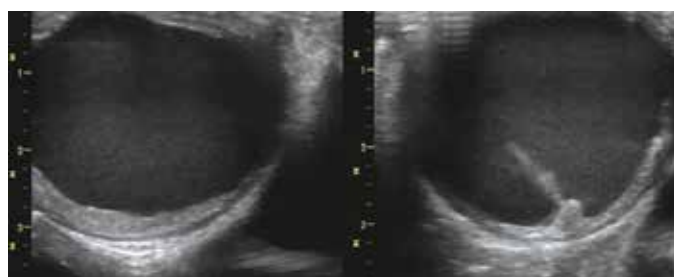


Рисунок 2. Атероматоз аорты при эпиартоальном сканировании
Picture 2. Aortic atheromatosis in epiaortic scanning

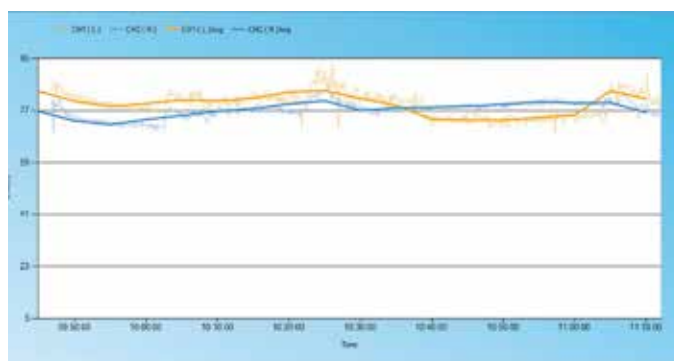


Рисунок 3. Показатели церебральной оксиметрии при КЭЭ
Picture 3. Cerebral oximetry indicators for CEA

Стоит отметить, что не всем пациентам с критическим поражением двух артериальных бассейнов может быть предложена операция одномоментной коррекции. При четырехсосудистом критическом поражении брахиоцефальных артерий, головной мозг испытывает постоянную ишемию ввиду сниженной перфузии, и пережатие сонных артерий во время КЭЭ может привести к развитию ОНМК. Таким пациентам мы рекомендуем первым этапом выполнять эндоваскулярное стентирование позвоночных артерий. 6 (5,8%) пациентам было выполнено стентирование позвоночных артерий перед одномоментным открытым хирургическим вмешательством.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Летальных случаев не было зарегистрировано ни в одной из групп. В госпитальном периоде было зафиксировано 3 (2,9%) случая периоперационного ОНМК и 1 (0,9%) случай инфаркта миокарда. Было зарегистрировано 2 случая послеоперационного кровотечения (1,9) Комбинированной конечной точки достигло 4 (3,8%) пациента (табл. 3). Мы исследовали осложнения: в одном случае возник ОНМК в бассейне средней мозговой артерии с оперируемой стороны, второй и третий случаи ОНМК проявились в бассейне задней мозговой артерии и не связаны с пережатием сонных артерий. Пациенты велись консервативно, к моменту выписки неврологический дефицит отсутствовал. У одного пациента возник острый ИМ по переднебоковой стенке, однако по данным коронарошунтографии маммарный шунт был проходным.

Таблица 3. Госпитальные результаты хирургического лечения
Table 3. Hospital results of surgical treatment

Признак	Пациенты, прооперированные по методике АКШ+КЭЗ (n = 104)
Летальность	0
Острый ИМ	1 (0,9%)
ТИА	0
ОНМК	3 (2,9%)
Комбинированная конечная точка	4 (3,8%)
Кровотечения	2 (1,9%)
Нестабильность грудины	1 (0,9%)
ФВ ЛЖ% после операции	53,2±7,6
Продленная ИВЛ	2 (1,9%)
Время в реанимации (дни)	1,2±0,7
Время госпитализации (дни)	17,2±5,3

Примечание/ Note: ИМ – инфаркт миокарда (Myocardial infarction), ТИА – транзиторная ишемическая атака (transient ischemic attack), ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения (acute cerebrovascular accident), ФВ – ЛЖ – фракция выброса левого желудочка (left ventricular ejection fraction), ИВЛ – искусственная вентиляция легких (artificial lung ventilation)

Для исследования средне-отдаленных результатов проводились телефонные или клинические интервью. Максимальное время наблюдения за пациентом составило 78 месяцев, минимальное – 4 месяца. Среднее время наблюдения: 41,1±21,8 месяца. Конечными точками были смерть от всех причин, ОНМК, ТИА, ИМ, и комбинированная конечная точка. Для комбинированного показателя (смерть от всех причин, ОНМК, ТИА, ИМ) в случае наступления нескольких событий у одного пациента, их количество суммировалось. Нам удалось обследовать 96 пациентов из 104 прооперированных (92,3%). Показатель выживаемости составила 94,8%. Летальность составила 5 (5,2%) человек. В средне-отдаленном периоде зафиксировано 2 (2,1%) случая ИМ, 4 (4,1%) случаев ОНМК. Комбинированный показатель составил 11 (10,6%). Было зафиксировано по 1 (1,0%) случаю смерти от ИМ и ОНМК (табл. 4).

Таблица 4. Средне-отдаленные результаты хирургического лечения.

Table 4. Mid-term results of surgical treatment

Признак	Обследованные пациенты после одномоментных вмешательств (n = 96)
Летальность	5 (5,2%)
Живы	91 (94,8%)
Острый ИМ	2 (2,1%)
ОНМК	4 (4,1%)
ТИА	0
Смерть от острого ИМ	1 (1,0%)
Смерть от ОНМК	1 (1,0%)
Смерть от других причин	3 (3,1%)
Комбинированная точка	11 (10,6%)

Примечание/ Note: ИМ – инфаркт миокарда (Myocardial infarction), ТИА – транзиторная ишемическая атака (transient ischemic attack), ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения (acute cerebrovascular accident)

ОБСУЖДЕНИЕ

В 2020 году были опубликованы результаты крупного метаанализа. В этот метаанализ были включены одиннадцать исследований с общим количеством 44 895 пациентов (21 710 в сочетанной группе и 23 185 пациентов в поэтапной группе). В группе одномоментной КЭЗ и АКШ был статистически значимо более низкий риск ИМ и более высокий риск инсульта и смерти. Частота ТИА, послеоперационных кровотечений и легочных осложнений были одинаковыми между двумя группами [11]. Часть авторов придерживается мнения, что этапное хирургическое лечение пациентов с сочетанным атеросклерозом является более эффективным и безопасным [12,13].

В основе получения нами хороших госпитальных и средне-отдаленных результатов лежит дифференцированный подход к выбору тактики лечения и персонализированный подход к каждому пациенту. Мы используем церебральную оксиметрию в ближнем инфракрасном диапазоне при всех реконструктивных операциях на сонных артериях и операциях на открытом сердце, если имеется сочетанное поражение сонных артерий. Это позволяет контролировать оксигенацию головного мозга на каждом этапе. Использование нами эпиаортального сканирования на всех операциях позволяет избежать атероземболии при манипуляциях на измененной кальцинированной аорте. При выявлении атероматоза аорты мы использовали методики смены места канюляции, «single clamp», «no touch aorta». При четырехсосудистом поражении брахиоцефальных артерий или контрлатеральной окклюзии сонной артерии мы выполняем гибридную реваскуляризацию с выполнением первым этапом эндоваскулярных вмешательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одномоментная хирургическая коррекция поражения коронарных и брахиоцефальных артерий не увеличивает риск послеоперационных осложнений при грамотном отборе пациентов, высококлассном анестезиологическом пособии, грамотном хирургическом алгоритме выполнения операции и использовании интраоперационного мониторинга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авилова М. В., Космачева Е. Д. Мультифокальный атеросклероз: проблема сочетанного атеросклеротического поражения коронарного и брахиоцефального бассейнов. *Креативная кардиология*. 2013; 1:5-13 [Avilova M.V., Kosmacheva E.D. Multifocal atherosclerosis: the problem of combined atherosclerotic lesions of the coronary and brachiocephalic basins. *Creative Cardiology* 2013; 1:5-13 (In Russ)].
2. Тарасов Р. С., Иванов С. В., Казанцев А. Н., Бурков Н. Н., Ануфриев А. И., Зинец М. Г. и соавт. Госпитальные результаты различных стратегий хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и внутренних сонных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016; 4:15-24. [Tarasov R.S., Ivanov S.V., Kazantsev A.N., Burkov N.N., Anufriev A.I., Zinets M.G. et al. Hospital outcomes of various strategies for surgical treatment of patients with concomitant coronary and internal carotid artery disease. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2016; 4:15-24. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-4-15-24>
3. Сумин А. Н., Безденежных Н. А., Безденежных А. В., Иванов С. В., Барбараш О. Л. Периферический атеросклероз, сахарный диабет и отдаленные результаты коронарного шунтирования. *Креативная кардиология* 2014; 4:5-17 [Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Peripheral atherosclerosis, diabetes mellitus and long-term results of coronary artery bypass grafting. *Creative Cardiology* 2014; 4:5-17 (In Russ)].
4. Тарасов Р. С., Казанцев А. Н., Иванов С. В., Бурков Н. Н., Ануфриев А. И., Барбараш Л. С. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза: патология коронарного и брахиоцефального бассейнов и предикторы развития ранних неблагоприятных событий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2017; 4(16):37-44. [Tarasov R.S., Kazantsev A.N., Ivanov S.V., Burkov N.N., Anufriev A.I., Barbarash L.S. events. *Cardiovascular therapy and prevention* 2017; 4(16):37-44 (In Russ)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-37-44>
5. Fareed K. R., Rothwell P. M., Mehta Z., Naylor A. R. Synchronous carotid endarterectomy and off-pump coronary bypass: an updated, systematic review of early outcomes. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg* 2009; 37:375-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2008.12.008>
6. Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. 2013. [Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons. *National guidelines for the management of patients with diseases of the brachiocephalic arteries*. 2013. (In Russ)].
7. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:961-72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804626>
8. Суханов С.Г. Хирургическое лечение и реабилитация больных с мультифокальными поражениями при заболеваниях аорты и магистральных артерий. Диссертация д-ра мед. наук. 1993. [Suhonov S. G. *Surgical treatment and rehabilitation of patients with multifocal lesions in diseases of the aorta and great arteries*. Dis. ... d-ra med. nauk. – M., 1993. (In Russ)].
9. Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leeser MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2816-21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.096>
10. Суханов С. Г., Марченко А. В., Мялюк П. А., Арутюнян В. Б., Чрагян В. А., Демакова Е. В. и соавт. Предикторы цереброваскулярных нарушений у пациентов после операции коронарного шунтирования. *Альманах клинической медицины*. 2016; 38:58-63 [Sukhanov S.G., Marchenko A.V., Myalyuk P.A., Arutyunyan V.B., Chragyan V.A., Demakova E.V. et al. Predictors of cerebrovascular disorders in patients after coronary artery bypass grafting. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016; 38: 58-63. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-38-58-63>
11. Tzoumas A, Giannopoulos S, Texakalidis P, Charisis N, Machinis T, Koullias G.J. Synchronous versus Staged Carotid Endarterectomy and Coronary Artery Bypass Graft for Patients with Concomitant Severe Coronary and Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Vasc Surg* 2020; 63:427-438.e1. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.09.007>
12. Иванов С. В., Сумин А. Н., Казачек Я. В., Филиппов Д. Е., Гусев С. М., Малышенко Е. С. и соавт. Пути оптимизации результатов реваскуляризации у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013; 3:26-35. [Ivanov S. V., Sumin A. N., Kazachek YA. V., Filip'ev D. E., Gusev S. M., Malyshechenko E. S., et al. Ways to Optimize the Results of Revascularization in Patients With Multifocal Atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013; 3:26-35. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2013-3-26-35>
13. Бокерия Л. А., Сигаев И. Ю., Дарвиш Н. А., Озолиньш А. А., Есеев М. Ф., Моллаев Э. Б. и соавт. Тактика лечения больных с сочетанным атеросклеротическим поражением брахиоцефальных и коронарных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2016; 2:22-28. [Bokeriya L. A., Sigaev I. YU., Darvish N. A., Ozolin'sh A. A., Eseneev M. F., Mollaev E. B., et al. Treatment tactics for patients with concomitant atherosclerotic lesions of the brachiocephalic and coronary arteries. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii Im Cc Korsakova* 2016; 2:22-28. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161162122-28>



Сонькин И.Н.¹, *Сыромятникова Л.И.^{2,3}, Алиева Э.Х.^{2,4}, Мехряков С.А.³

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПЕДЖЕТА-ШРЕТТЕРА

¹ ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Санкт-Петербург», 195271, Россия, Санкт-Петербург, проспект Мечникова, 27;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, г. Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26;

³ Государственное автономное учреждение здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница №4», 614107, Россия, г. Пермь, ул. КИМ, 2;

⁴ ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», 614002, Россия, г. Пермь, ул. Сибирская, 84.

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за связь с редакцией: Сыромятникова Людмила Илариевна, д.м.н., врач кардиолог высшей квалификационной категории; доцент кафедры ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера. Руководитель регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», ORCID: 0000-0002-8305-1115.

Сонькин Игорь Николаевич, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, флеболог. Заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Санкт-Петербург». ORCID: 0000-0002-4748-8272.

Алиева Эльза Халеддиновна, врач-кардиолог, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер». ORCID: 0000-0002-4313-6317.

Мехряков Сергей Александрович, врач УЗИ, врач функциональной диагностики, ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», ORCID: 0000-0001-5679-4100.

РЕЗЮМЕ

Цель: Рассмотреть ведение пациентов с тромбозом усилия (синдромом Педжета-Шреттера).

В статье отражено современное видение проблемы тромбоза усилия – «effort thrombosis». Данный обзор направлен на описание эпидемиологии, патофизиологии, диагностики и лечения пациентов с синдромом Педжета-Шреттера (СПШ). СПШ возникает спонтанно, как правило, у молодых, здоровых и активных пациентов в возрасте 20-30 лет после напряженной физической деятельности. Соотношение мужчин и женщин 2:1, в последнее время отмечается тенденция роста среди лиц женского пола. Основные жалобы пациентов при СПШ включают отек пораженной конечности, дискомфорт при движении пораженной руки, боль и тяжесть при попытке поднятия руки вверх. При осмотре данных пациентов обращают внимание гиперемия кожных покровов или их цианотичность, пастозность конечности, а также усиленный венозный рисунок на плече, так называемый знак Аршеля. Диагноз основывается на данных анамнеза, физиче-

ского осмотра, «золотого стандарта диагностики» – ультразвукового исследования вен, чувствительность и специфичность которого составляет 70-100%. Первым шагом диагностики может быть оценка D-димера, при его отрицательных значениях СПШ отвергается. При явной клинике и спорных результатах серийных ультразвуковых исследований применяют другие методы визуализации, такие как компьютерная контрастная томография, магнитно-резонансная томография, диагностическое значение которых особенно значимо при окклюзирующих венозных тромбозах.

СПШ отличается не только от ТГВ нижних конечностей, но и от вторичных ТГВ верхних конечностей, что определяет особенности ведения данной категории пациентов, включая хирургическое лечение, направленное на профилактику компрессии подключичной вены в будущем. В статье суммирован опыт по ведению пациентов с тромбозом усилия.

Ключевые слова: синдром Педжета-Шреттера, тромбоз глубоких вен.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ ILARIEVNA@GMAIL.COM

Для цитирования: Сонькин И.Н., Сыромятникова Л.И., Алиева Э.Х., Мехряков С.А. Современные подходы в лечении пациентов с синдромом Педжета-Шреттера. Евразийский кардиологический журнал. 2021;(4):68-72, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-4-68-72>

Рукопись получена: 05.08.2021 | Рецензия получена: 14.08.2021 | Принята к публикации: 29.10.2021

© Сонькин И.Н., Сыромятникова Л.И., Алиева Э.Х., Мехряков С.А.



Igor N. Sonkin¹, *Lyudmila I. Syromyatnikova^{2,3}, Elza Kh. Alieva^{2,4}, Sergey A. Mehryakov³

MODERN APPROACHES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PAGET-SCHRETTER SYNDROME

¹ Clinical Hospital «Russian Railways–Medicine», 27 Mechnikov Avenue, St. Petersburg 195271 Russian Federation;

² Wagner Perm State Medical University, 26 Petropavlovsk str., Perm 614990, Russian Federation;

³ City Clinical Hospital No. 4, 2 KIM str., Perm 614107, Russian Federation;

⁴ Clinical cardiological dispensary, 84 Sibirskaya str., Perm 614002, Russian Federation.

Information about authors:

***Corresponding author: Lyudmila I. Syromyatnikova**, Dr. of Sci. (Med.), cardiologist of the highest qualification category; associate Professor of the Department of Wagner State Medical University; Head of the regional vascular center of the City Clinical Hospital No. 4, ilariyeva@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8305-1115.

Igor N. Sonkin, Cand. of Sci. (Med.), cardiovascular surgeon, phlebologist. Head of the Department of Cardiovascular Surgery, of the Clinical Hospital «Russian Railways–Medicine». ORCID: 0000-0002-4748-8272.

Elza Kh. Alieva, cardiologist, Wagner Perm State Medical University; Clinical cardiological dispensary. ORCID: 0000-0002-4313-6317.

Sergey A. Mehryakov, ultrasound doctor, a doctor of functional diagnostics, City Clinical Hospital No. 4. ORCID: 0000-0001-5679-4100.

SUMMARY

Goal. Consider the management of patients with effort thrombosis (Paget-Schretter syndrome).

The article presents the modern vision of the problem of effort thrombosis. This review is aimed at describing the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of patients with Paget-Schretter syndrome. SPS occurs spontaneously, as a rule, in young, healthy and active patients aged 20-30 years after strenuous physical activity. The ratio of men and women is 2:1, recently there has been a growing trend among women. The main complaints of patients with SPS include swelling of the affected limb, discomfort when moving the affected arm, pain and heaviness when trying to raise the arm up. When examining these patients, attention is paid to hyperemia of the skin or their cyanotic nature, pasty limbs, as well as an enhanced venous pattern on the shoulder, the so-called Arshel sign. The diagnosis is based on the data of

anamnesis, physical examination, the “gold standard of diagnostics” – ultrasound examination of veins, the sensitivity and specificity of which is 70-100%. The first step in the diagnosis can be the evaluation of the D-dimer, with its negative values, the SPSH is rejected. With an obvious clinic and controversial results of serial ultrasound examinations, other imaging methods are used, such as computed contrast tomography, magnetic resonance imaging, the diagnostic value of which is especially significant in occlusive venous thrombosis.

SPS differs not only from DVT of the lower extremities, but also from secondary DVT of the upper extremities, which determines the peculiarities of management of this category of patients, including surgical treatment aimed at preventing subclavian vein compression in the future. The article summarizes the experience in the management of patients with blood thrombosis.

Key words: Paget-Schretter syndrome, deep vein thrombosis.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. No conflict of interest to declare.

✉ ILARIEVNA@GMAIL.COM

For citation: Igor N. Sonkin, Lyudmila I. Syromyatnikova, Elza Kh. Alieva, Sergey A. Mehryakov..Modern approaches in the treatment of patients with Paget-Schretter syndrome. Eurasian heart journal. 2021;(4):68-72 (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-4-68-72>

Received: 05.08.2021 | **Revision Received:** 14.08.2021 | **Accepted:** 29.10.2021

© Igor N. Sonkin, Lyudmila I. Syromyatnikova, Elza Kh. Alieva, Sergey A. Mehryakov

ВВЕДЕНИЕ

Первичный тромбоз глубоких вен верхних конечностей, а в англоязычной литературе тромбоз усилия «*effort thrombosis*», встречается достаточно редко, если в среднем, на долю тромбозов глубоких вен верхней конечности приходится около 10-20%, при этом первичные тромбозы или синдром Педжета-Шреттера (СПШ) составляют не более 1-4% [1,2]. СПШ возникает спонтанно, как правило, у молодых, здоровых пациентов после напряженной физической деятельности. Несмотря на редкую частоту данный синдром заслуживает внимания с учетом трудоспособной и молодой категории пациентов, последующего ограничения профессиональной и повседневной деятельности, а также уникальности каждой клинической ситуации требующей определения тактики ведения пациентов [3] в отсутствие единого подхода ведения данной категории больных. Необходимо также отметить, что в 10-20% случаев отмечается осложненное течение болезни с развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [1, 4, 5, 6, 7].

Определяющими характеристиками для СПШ являются «спонтанный», «идиопатический», «первичный». Катетерные, посттравматические и тромботические поражения при онкологических заболеваниях не относятся к СПШ. Наличие СПШ у молодых пациентов после возможной травмы требует проведения дифференциально-диагностического поиска на предмет вторичного характера синдрома [7]. Вторичные тромбозы вен верхних конечностей, возникающие при наличии сопутствующих факторов риска, таких как гиперкоагулянтное состояние или наличие внутрисосудистого устройства, встречаются чаще. Таким образом, СПШ отличается не только от ТГВ нижних конечностей, но и от вторичных ТГВ верхних конечностей, что определяет особенности ведения данной категории пациентов, включая хирургическое лечение, направленное на профилактику компрессии подключичной вены в будущем [8].

Эпидемиология. СПШ преимущественно наблюдается среди молодых, здоровых и активных пациентов (в возрасте 20–30 лет). Соотношение мужчин и женщин 2:1, однако в последнее время в связи с изменением профессиональных особенностей, образа жизни отмечена тенденция роста встречаемости СПШ среди лиц женского пола [1].

Группы риска. Тромбоз усилия обычно появляется после таких спортивных мероприятий как плавание, бейсбол, гипоксическая силовая тренировка, пауэрлифтинг, борьба и гимнастика, боевые искусства, которые часто включают энергичные и длительные движения верхних конечностей [3,9,10,11]. Также к группе профессионального риска относят профессии такие как механиков, разнорабочих, художников, бильярдистов [8]. С другой стороны, в литературе представлен случай развития СПШ у пациента с эссенциальным миоклонусом на фоне длительного приема леветирацетама [12].

Патофизиология. Патогенез синдрома Педжета-Шреттера заключается в том, что нагрузка на верхнюю конечность определяет чрезмерную по степени и длительности компрессию подключичной вены, что приводит к микротравме эндотелия и активации каскада коагуляции. С учетом анатомических особенностей при СПШ развивается компрессия подключичной вены между первым ребром и вышележащей ключицей, подключичной мышцей и костно-ключичной связкой. В качестве предрасполагающих факторов, несмотря на первичность процесса, рассматривают анатомо-физиологические особенности в виде узости канала, в котором располагается вена, мышечных, сухожильных и костных аномалий развития, влияющих на терминальный отдел подключичной вены. Также возможны фиксация вены к I ребру, что создает предпосылки для ее сдавления

и травматизации, с последующей гипертрофией и ригидностью венозной стенки, развитием асептического флебита с пристеночным тромбообразованием.

Клиническая картина. Клинические проявления достаточно типичны для венозного тромбоза. Начало в зависимости от степени окклюзии острое или подострое. Однако при не-окклюзивном характере поражения течение синдрома может быть бессимптомным. Основные жалобы пациентов при СПШ включают отек пораженной конечности, дискомфорт при движении пораженной руки, боль и тяжесть при попытке поднятия руки вверх [11,13]. При осмотре данных пациентов обращают внимание гиперемия кожных покровов или их цианотичность, пастозность конечности [14,15], а также усиленный венозный рисунок на плече, так называемый знак Аршеля [13, 16]. Отягощенный по венозным тромбозам семейный анамнез, наличие факторов риска не характерны для СПШ, также как достаточно редким являются случаи развития тромбоэмболических осложнений, а именно тромбоэмболии легочной артерии [14].

Диагностика. Диагноз СПШ ставится на основании анамнеза, физического осмотра, «золотого стандарта диагностики» - ультразвукового исследования вен, чувствительность и специфичность которого составляет 70–100% [16]. При проведении ультразвукового дуплексного сканирования устанавливается наличие частичного или полного тромбоза подмышечной и/или подключичной вены [17]. Сложности ультразвуковой диагностики СПШ обусловлены интимным расположением сосуда под ключицей, наличие коллатералей в перивазальном пространстве, значительно увеличивающих свой диаметр при наличии тромбоза.

В рекомендациях Американского общества гематологов «*Guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism*» 2018 года [4] предусмотрено два возможных диагностических алгоритма в зависимости от вероятности наличия тромбоза верхних конечностей. При маловероятном тромбозе вен верхних конечностей первым шагом диагностики может быть оценка D-димера и при его отрицательных значениях СПШ отвергается. При высокой вероятности, в том числе наличии положительного D-димера, выполняется ультразвуковое исследование, при спорных результатах – серия ультразвуковых сканирований.

При явной клинике и спорных результатах серийных ультразвуковых исследований должны быть использованы другие методы визуализации, такие как компьютерная контрастная томография, магниторезонансная томография, диагностическое значение которых особенно значимо при окклюдированных венозных тромбозах [18]. Собственно, ангиографическое исследование – контрастная венография позволяет более точно оценить проходимость центральной венозной системы [1], определить зоны компрессии стенки сосуда костными структурами, выявить наличие рубцово-стенотического поражения подключично-подмышечного сегмента. Выполнение тестов с отведением и ротации конечности позволяет подтвердить реберно-подключичное сдавление вены, как частное проявление компрессионного синдрома верхней апертуры грудной клетки [19].

Тактика ведения. В плане ведения пациента с СПШ для исключения вторичного характера тромбообразования необходимо предусмотреть динамику следующих показателей: общий анализ крови, АЧТВ, D-димер, фибриногена [1, 16, 20]. Динамика снижения повышенного уровня D-димера в крови, в сочетании с признаками реканализации тромбоза по данным УЗИ, предполагает благоприятное течение и прогноз.

В ряде случаев необходимо предусмотреть оценку специфических маркеров: уровень волчаночного коагулянта, гомоцистемин, антифосфолипидные антитела. Венозные тромбозы могут

быть также обусловлены генетическими факторами, в частности, полиморфизмом в генах кодирующих аминокислотную последовательность белков: F2 – протромбина, а F5 – коагуляционного фактора 5 (фактора Лейдена) и других. Мутации этих генов часто встречаются в сочетании друг с другом.

Лечение. Краткосрочные и долгосрочные цели лечения СПШ включают облегчение симптомов заболевания, предупреждение осложненного течения, в первую очередь профилактика развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), снижение вероятности возвратного тромбоза, после проведенного лечения, минимизация риска развития посттромботического синдрома верхней конечности, восстановление возможности полноценной активности верхней конечности без потребности в хроническом приеме антикоагулянтов или других медикаментов.

При подозрении на наличие СПШ первоначальное лечение тромбозов глубоких вен включает раннее назначение лечебных доз нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса натрия, с последующим переходом на варфарин или пероральные прямые антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан). Также возможна инициация антикоагулянтной терапии непосредственно с назначения пероральных прямых антикоагулянтов, согласно рекомендованных схем лечения (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) [5, 20]. Также на сегодняшний день список пероральных прямых антикоагулянтов, используемых в лечении тромбозов, дополнен эдоксабаном [5].

Имеются наблюдения, что агрессивный подход, сочетающий катетерный тромболизис и хирургическое вмешательство, превосходит консервативное лечение антикоагулянтами в отношении регресса симптомов, возвращения пациентов к работе [18]. Венозный регионарный (катетерный) тромболизис традиционно проводится в виде продленной инфузии тромболитика в течение от 8–12 до 24–48 часов [8] под контролем венограммы до достижения максимального эффекта. При лечении «свежего» тромба (давность заболевания менее 2-х недель) успех селективной тромболитической терапии варьирует от 75 до 84%, при давности тромба до 7 дней до 90% [9]. Выполнение тромболизиса пациентом с давностью тромбоза более 2 недель малоэффективно в связи с организацией тромба, превалирования риска геморрагических осложнений над терапевтическим эффектом. После выполнения селективного тромболизиса, для реализации долгосрочных целей лечения СПШ применяется резекция I ребра изолированная или в сочетании со стентированием подключичной вены. Также в литературе представлен клинический пример эффективного изолированного катетерного тромболизиса с последующим 6-месячным приемом антикоагулянтов [8]. Эндоваскулярное вмешательство на подключичной артерии при сохранении нагрузки на конечность ассоциировано с 50% вероятностью развитием дисфункции и деформации стента. Поэтому данный тип вмешательства изолированное стентирование без проведения резекции I ребра имеет мало сторонников, как и хирургическая тромбэктомия, баллонная венопластика [20].

При эффективном по данным венографии катетерном тромболизисе, с учетом отсутствия нарушений свертывающей системы крови, антикоагулянтная терапия должна быть рекомендована к приему длительностью до 3–6 месяцев [20]. Так, если проходимость вены подтверждена по данным венографии, то существует мнение, что антикоагулянтная терапия может быть отменена [20]. Однако по наблюдениям ряда авторов, несмотря на снижение симптомов после проведенного тромболизиса и антикоагулянтной терапии, повторный тромбоз может возникнуть с частотой от 50 до 70% пациентов, что является доводом в пользу хирургического вмешательства и продленной антикоагулянтной терапии. С другой стороны, оценить эффективность и

успешность хирургических вмешательств возможно по данным небольших клинических исследований. В частности, в достаточно давней работе (2003 год), представленной коллективом авторов во главе с Гринцовым А.Г., хирургическое лечение синдрома грудного выхода в виде резекции I или добавочного ребер, изолированной или в сочетании с видеоторакоскопической симпатэктомией определяло хороший отдаленный исход только у 71,9% пациентов, а удовлетворительный только в 3,1% случаев. Необходимо также отметить, что оперативное лечение ассоциировано у пациентов с СПШ с повышенным риском геморрагических осложнений на фоне проводимой терапии, нейропатии. Однако в недавнем мета-анализе представлены данные о положительном клиническом эффекте хирургического лечения синдрома грудного выхода (от «хорошего» до «превосходного») у 90% пациентов [21].

В настоящее время клинические испытания, продемонстрировавшие эффективность консервативного или хирургического подходов в лечении СПШ, отсутствуют. Консервативная тактика ведения пациентов с использованием гепарина варфарина по данным наблюдений конца 90-х, начала 2000 годов в 33–85% случаев ассоциировалась с сохранением симптоматики и развитием дисфункции конечности. В настоящее время изолированная антикоагулянтная терапия в лечении СПШ обычно не применяется, так как по данным ряда исследований уступает более агрессивной тактике (тромболизис в сочетании с хирургическим вмешательством) в отношении исчезновения симптомов, возвращения пациентов к работе и привычной жизни в ближайшем и отдаленном периодах. Однако давность этих работ относится к началу 21 века, что требует сравнения современных антикоагулянтных агентов с хирургической тактикой ведения данной категории пациентов.

Остается открытым вопрос по продолжительности антикоагулянтной терапии при СПШ. Индивидуальный подход наряду с результатами послеоперационной венографии, о который указано выше, может быть обоснован динамикой снижения D-димера, данными ультразвукового сканирования вены, что определит длительность приема антикоагулянтов от 3 до 6 месяцев [20]. Так при выявлении стойкого стеноза или тромбоза антикоагулянтная терапия с последующими повторными ежемесячными дуплексными ультразвуковыми исследованиями рекомендована авторами в течение 6 месяцев [6, 9, 22], в изолированных клинических случаях до 3-х лет [3].

Данная категория пациентов нуждается в длительной антикоагулянтной терапии, необходимости изменения повседневной активности которая включает периодическое придание пораженной руке возвышенного положения, длительное ограничение активности верхней конечности, использование эластического трикотажа. При этом длительный прием антикоагулянтов не всегда избавляет пациентов от симптомов, сопровождается достаточно высокой частотой развития венозного застоя, что влечет соответствующие ограничения жизнедеятельности, что особенно значимо применительно к пациентам молодой возрастной группы.

Агрессивный подход в лечении пациентов с тромбозом усилия, включающий катетерный продленный тромболизис в сочетании с хирургическим лечением (резекция I ребра и/или стентирование подключичной вены) базируется на мнении ряда авторов [19, 20, 22], однако сопровождается риском интра- и периоперационных осложнений, риском кровотечений на фоне продленного тромболизиса. Разработка эффективных и более безопасных препаратов позволяет пересмотреть тактику ведения данных пациентов в отношении консервативного, неинвазивного лечения. При осуществлении проблемного поиска нами найдены 20 статей (принадлежность по годам 2015–2020 годов),

в которых представлен разбор 24 клинических случаев СПШ, в данной выборке консервативная тактика ведения пациентов преобладала. Изолированная антикоагулянтная терапия имела место у 9 пациентов (37,5%) [1, 13, 15, 23, 24, 25, 26, 27], сочетание антикоагулянтов и селективного тромболитического у 5 пациентов (20,8%) [3, 28, 29, 30, 31]. Комбинированное вмешательство в виде антикоагулянтного, тромболитического и хирургического (открытое с/без стентирования) лечения – 5 случаев (20,8%) [14, 19, 24, 32, 33], сочетание антикоагулянтов и хирургического лечения (открытая хирургия или эндоваскулярная терапия) – 5 (20,8%) [8, 14, 16, 24, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром усилия – достаточно редкое состояние как по механизму его развития, так и по локализации, что обуславливает отсутствие доказанного с позиции клинических рандомизированных исследований рекомендаций по лечению. Изменение условий жизни, увеличение количества молодых людей, занимающихся активными видами спорта, вероятно определит увеличение количества данных пациентов. С нашей точки зрения в сложившейся ситуации выходом является ведение регистров пациентов с тромбозами верхних конечностей, в том числе с СПШ, что позволит унифицировать подход в ведении данной категории пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lawson Z., Hunley D. Primary deep vein thrombosis of the upper extremity in a 21 year old male – A Case Report of Paget-Schroetter syndrome. Franklin, NC; 2017. <https://pdfs.semanticscholar.org/3b7f/9af148b4b1fda4cbbf056531d57075e7c92b.pdf>
2. Chen A., et al. Upper Limb Deep Vein Thrombosis: A Case Report of an Increasingly Common Condition. J Teh Univ Heart Ctr. 2018;13(2):73-75. Available from: <http://jthc.tums.ac.ir/index.php/jthc/article/view/704>.
3. Tatsunori N. et al. Paget-Schroetter syndrome resulting from thoracic outlet syndrome and KAATSU training. Intern Med Advance Publication. 2017; 56(19):2595-2601. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.7937-16>
4. Wendy L. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. 2018; 2 (22):3226-3256. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024828>
5. Kearon C, Akl E., et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Chest. 2016; 149 (2):315-352. <http://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
6. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). Ассоциация флебологов России. 2015. 9 (2). [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO). Association of Phlebologists of Russia. 2015; 9 (2). (In Russ.)]. <http://profilaktika.ru/klinicheskie-rekomendatsii-profilaktika-vteo-venoznyh-tromboembolicheskikh-oslozhenij/>
7. Higuchi R, Miyawaki M, Yasuga Y, Tomobuchi A, et al. Paget-Schroetter syndrome accompanied by pulmonary thromboembolism. J Cardiol Cases. 2019 Jan 17; 19(3):93-96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2018.12.004>
8. Gentile C., Arriaga M., Peckins Ch. Primary Axillo-subclavian Vein Thrombosis in a Young Patient. Department of Internal Medicine, Houston Methodist Hospital, USA; American Journal of Medical Case Reports. 2016; 4(9):315-318. <http://dx.doi.org/10.12691/ajmcr-4-9-6>
9. Moore R., Lum W. Venous thoracic outlet syndrome. Vasc Med. 2015;20 (2):182-189. <https://doi.org/10.1177/1358863x14568704>
10. DeLisa LC, Hensley CP, Jackson S. Diagnosis of paget-schroetter syndrome/primary effort thrombosis in a recreational weight lifter. Physical Therapy. 2017 Jan 1; 97(1):13-19. <https://doi.org/10.2522/ptj.20150692>
11. Chandra V., Little C., Lee JT. Thoracic outlet syndrome in high-performance athletes. J Vasc Surg. 2014 Oct; 60(4):1012-7; discussion 1017-8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.04.013>
12. Поляков А.Ю., Приходько А.Н. Случай синдрома Педжета-Шреттера при поздней диагностике перелома ключицы. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. 2014. С.316-318. [Polyakov A. Yu., Prihodko A. N. The case of Paget-Schretter syndrome in the late diagnosis of a clavicle fracture. Materials of the interregional scientific and practical conference with international participation. 2014; pp.: 316-318. (In Russ.)] <http://lawlibrary.ru/article2324559.html>
13. Shusuke Y., Minoru M., et al. Paget-Schroetter Syndrome in a Baseball Pitcher. International Heart Journal. 2017 Aug 13; 58 (4):637-640. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-447>
14. Yunce M., et al. Y. A case report on 2 unique presentations of upper extremity deep vein thrombosis. Journal Medicine. 2018; 97(11):e9944. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000944>
15. Ibrahim R., Dashkova I., Williams M., et al. Paget-Schroetter syndrome in the absence of common predisposing factors. Thrombosis Journal. 2017; 15(20). <https://doi.org/10.1186/s12959-017-0146-0>
16. Lawless S., Samson R. Urschel's Sign in Paget Schroetter Syndrome. Department of Internal Medicine Tulane University School of Medicine New Orleans, La. American Journal of Medicine. 2017; 130(12):e537. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.06.024>
17. Effort Trombosis. American College of Cardiology. Available from: <https://www.acc.org/education-and-meetings/patient-case-quizzes/effort-thrombosis>
18. Марущак Е.А., Зубарев А.Р., Демидова А.К. Методология ультразвукового исследования венозных тромбозов. Стационарные амбулаторные технологии: амбулаторная хирургия. 2016; 1-2:78-87 [Marushchak E.A., Zubarev A.R., Demidova A.K. Methodology of ultrasound examination of venous thrombosis. Inpatient replacement technologies: outpatient surgery. 2016; 1-2:78-87 (In Russ.)] <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/43/44>
19. Himani Sh. and Abhinav T. Hindawi. Case Reports in Vascular Medicine. 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8764903>
20. Hangge P., et al. Cardiovascular Diagnosis and Therapy. 2017; 7(3):285-290. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.08.15>
21. Peek J., et al. Outcome of Surgical Treatment for Thoracic Outlet Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Vasc Surg. 2017; 40:303-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2016.07.065>
22. Freischlag J, Orion K. Understanding Thoracic Outlet Syndrome. Scientifica. 2014; ID 248163. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/248163>
23. Amad Hania et al.; Sch J Med Case Rep 2015; 3(2):107-108. <http://sasjournal.com/wp-content/uploads/2015/02/SJMCR-32107-108.pdf>
24. Ramirez J., et al. Sindrome de Paget-Schröter. Medicina (Buenos Aires). 2018; 78(5):372-375. <https://www.pubfacts.com/detail/30285932/S%C3%ADndrome-de-Paget-Schr%C3%B6ter-presentaci%C3%B3n-de-cuatro-casos>, PMID: 30285932
25. Huang et al. Spontaneous bilateral subclavian vein thrombosis in a 40-year-old man. Medicine. 2018; 97(15):e0327. doi:10.1097/MD.00000000000010327
26. Perez M., Pastor R., et al. Deep Vein Thrombosis in Upper Limb in a Weightlifter. General Hospital of Villarrobledo (Albacete), Spain. Journal of Medical Sciences. 2017; 5(2):228-230. <http://dx.doi.org/10.3889/oamjms.2017.027>
27. Franco J, Medina F, et al. Paget-Schroetter syndrome. An International Journal of Medicine, Oxford. 2018; 111(4):269-270. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx222>
28. Ijaopo R., et al. A case of Paget-Schroetter syndrome in a young judo tutor. Journal of Medical Case Reports.2016; 10(63):1-4. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0848-0>
29. Kosai N. et al. Paget-Schroetter Syndrome in 52-Year-Old Male. Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University. 2017; 6(2):104-106. https://www.researchgate.net/publication/316716019_Paget-Schroetter_Syndrome_in_52-Year-Old_Male_An_Interesting_Case_Report
30. Toktas F., Kaan K., Yalcinkaya S., Yavuz S. Paget-Schroetter Syndrome in a patient constantly lifting heavy metals. International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences. 2015; 1(2):27-29. <http://dx.doi.org/10.11648/j.ijcems.20150102.15>
31. Yuichiro Haba, Hiroko Oshima, et al. Upper-extremity Deep Vein Thrombosis Complicating Apheresis in a Healthy Donor. Intern Med. 2017; 56(13):1739-1743. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.7887>
32. Fenando A., Mujer M., et al. Paget-Schroetter syndrome. BMJ case. 2018. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227754>
33. Garrison Glavich, et al. Paget-Schroetter syndrome with bilateral pulmonary emboli. Radiology Case Reports. 2018; 13(1):28-31. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2017.10.006>
34. Vipul G., Glenys P., et al. Paget-Schroetter syndrome as a result of 1st rib stress fracture due to gym activity presenting with Urschel's sign. International Journal of Surgery Case Reports. 2018; 49:81-86. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.05.029>



*Деветьярова Е.А.¹, Мартынюк Т.В.², Дюжиков А.А.¹, Пащенко Е.В.³, Дюжикова А.В.¹

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАЦИЕНТКИ С ЛЕГОЧНЫМ КАПИЛЯРНЫМ ГЕАНГИОМАТОЗОМ: БЫСТРОЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ИЛИ УПУЩЕННОЕ ВРЕМЯ?

¹Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», ул. Благодатная д. 170, г. Ростов-на-Дону 344015, Российская Федерация

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15а., г. Москва 121552, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (РостГМУ) Минздрава России, пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов-на-Дону 344022, Российская Федерация

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за связь с редакцией: Деветьярова Елена Алмазовна, врач кардиолог кардиологического отделения №2 ГБУ РО «РОКБ», ул. Благодатная д. 170, г. Ростов-на-Дону 344015, Российская Федерация; e-mail: helendiamond@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7094-2034

Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0002-9022-8097.

Дюжиков Александр Акимович, профессор, д.м.н., директор кардиохирургического центра ГБУ РО «РОКБ», ORCID: 0000-0002-6400-8904.

Пащенко Екатерина Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (РостГМУ) Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2754-3382.

Дюжикова Анастасия Владимировна, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики отделения УЗД ГБУ РО «РОКБ», ORCID: 0000-0002-4112-9295.

РЕЗЮМЕ

Приводится описание клинического случая пациентки 37 лет с легочным капиллярным гемангиоматозом функционального класса IV по классификации ВОЗ со сложностями диагностического поиска и особенностями ЛАГ- специфической терапии.

Легочная артериальная гипертензия – группа 1 в клинической классификации представлена несколькими формами патологии, в том числе весьма редкими заболеваниями, такими как легочная веноокклюзионная болезнь и легочный капиллярный гемангиоматоз.

Сложности диагностического поиска заключаются в отсутствии специфических симптомов, разнообразии интерстициальных или очаговых изменений по данным спиральной компьютерной томографии, а окончательный диагноз можно поставить только после выполнения биопсии легкого, что сопряжено с высоким риском развития возможных осложнений. При первичном обращении и обследовании пациентки клинические и гемодинамические параметры не позволили сразу заподозрить наличие легочного капиллярного гемангиоматоза. И только сложности ведения пациентки, связанные с отсутствием ожидаемого эффекта от проводимой терапии ЛАГ-специфическими препаратами послужили основой для дальнейшего диагностического поиска.

На фоне приема вазодилаторов при нормализации гемодинамических показателей у пациентки отмечалось прогрессирование дыхательной и правожелудочковой недостаточности. По результатам дополнительного обследования был установлен диагноз легочного капиллярного гемангиоматоза, произведена коррекция терапии и определена дальнейшая тактика ведения и лечения пациентки. В настоящее время пациентка ожидает трансплантации в НМИЦ им. В.И. Шумакова и получает специфическую терапию риноцигуатом 2,5 мг 3 раза в сутки и бозентаном 125 мг 2 раза в сутки.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, легочный капиллярный гемангиоматоз, компьютерная томография, бозентан, силденафил, риноцигуат

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование статьи не осуществлялось.

✉ HELENDIAMOND@YANDEX.RU

Для цитирования: Деветьярова Е.А., Мартынюк Т.В., Дюжиков А.А., Пащенко Е.В., Дюжикова А.В. Клинический случай пациентки с легочным капиллярным гемангиоматозом: быстрое прогрессирование или упущенное время? Евразийский кардиологический журнал. 2021;(4):74-78, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-4-74-78>

Рукопись получена: 20.09.2021 | Принята к публикации: 29.10.2021

© Деветьярова Е.А., Мартынюк Т.В., Дюжиков А.А., Пащенко Е.В., Дюжикова А.В.



*Elena A. Devetyarova¹, Tamila V. Martynyuk², Alexander A. Dyuzhikov¹, Ekaterina V. Pashchenko³, Anastasia V. Dyuzhikova¹

CLINICAL CASE OF A PATIENT WITH PULMONARY CAPILLARY HEMANGIOMATOSIS: RAPID PROGRESSION OR LOST TIME?

¹Rostov Regional Clinical Hospital, 170 Blagodatnaya str., Rostov-on-Don 344015, Russian Federation

²National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya, 15 a., Moscow 121552, Russian Federation

³Rostov State Medical University, per. Nakhichevansky, 29, Rostov-on-Don 344022, Russian Federation

Author information:

***Corresponding author: Elena Almazovna Devetyarova**, cardiologist of the cardiology department No. 2, Rostov Regional Clinical Hospital, 170 Blagodatnaya str., Rostov-on-Don 344015, Russian Federation, e-mail: helendiamond@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7094-2034.

Tamila Vital'evna Martynyuk, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, Institute of Clinical Cardiology of A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9022-8097.

Alexander Akimovich Dyuzhikov, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director of the cardiac surgery center of Rostov Regional Clinical Hospital, ORCID: 0000-0002-6400-8904.

Ekaterina Vladimirovna Paschenko, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Internal Diseases No.1, Rostov State Medical University (RostSMU) Ministry of Health of Russia, ORCID: 0000-0003-2754-3382.

Anastasia Vladimirovna Dyuzhikova, Cand. of Sci. (Med.), doctor of ultrasound diagnostics of the department of ultrasound of Rostov Regional Clinical Hospital, ORCID: 0000-0002-4112-9295.

SUMMARY

The article describes a clinical case of a 37-year-old patient with pulmonary capillary hemangiomatosis of functional class IV according to the WHO classification with difficulties of diagnostic search and features of PAH-specific therapy.

Pulmonary arterial hypertension - group 1 in the clinical classification is represented by several forms of pathology, including very rare diseases such as pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis.

The difficulties of diagnostic search consist in the absence of specific symptoms, a variety of interstitial or focal changes according to spiral computed tomography, and the final diagnosis can be made only after performing a lung biopsy, which is associated with a high risk of possible complications. During the initial treatment and examination of the patient, clinical and hemodynamic parameters did not immediately allow to

suspect the presence of pulmonary capillary hemangiomatosis. And only the difficulties of the patient's management associated with the lack of the expected effect of the therapy with PAH-specific drugs served as the basis for further diagnostic search.

Against the background of taking vasodilators, with the normalization of hemodynamic parameters, the progression of respiratory and right ventricular insufficiency was noted in the patient. According to the results of an additional examination, a diagnosis of pulmonary capillary hemangiomatosis was established, therapy was corrected and further tactics of management and treatment of the patient were determined. Currently, the patient is awaiting transplantation at V.I. Shumakov national medical research center and receives specific therapy with riociguat 2.5 mg TID and bosentan 125 mg BID.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, pulmonary capillary hemangiomatosis, computed tomography, bosentan, sildenafil, riociguat.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. No conflict of interest to declare.

Funding for the article: none.

✉ HELENDIAMOND@YANDEX.RU

For citation: Elena A. Devetyarova, Tamila V. Martynyuk, Alexander A. Dyuzhikov, Ekaterina V. Pashchenko, Anastasia V. Dyuzhikova. Clinical case of a patient with pulmonary capillary hemangiomatosis: rapid progression or lost time? Eurasian heart journal. 2021;(4):74-78 (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-4-74-78>

Received: 20.09.2021 | **Accepted:** 29.10.2021

© Elena A. Devetyarova, Tamila V. Martynyuk, Alexander A. Dyuzhikov, Ekaterina V. Pashchenko, Anastasia V. Dyuzhikova

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), одна из форм прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) – тяжелое прогрессирующее заболевание с неблагоприятным прогнозом, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст., легочного сосудистого сопротивления более 3 единиц по Вуду и нормальным значением давления заклинивания в легочной артерии (≤ 15 мм рт. ст.) в покое по данным катетеризации правых отделов сердца (при отсутствии других причин прекапиллярной ЛГ). Группа ЛАГ включает идиопатическую ЛГ (ИЛАГ), наследуемую ЛГ, ЛГ, индуцированную приемом лекарств и токсинов, а также ассоциированные формы, в том числе легочную вено-окклюзионную болезнь (ВОБ) и/или легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ) (1,2). В качестве примера ЛГ на фоне легочного капиллярного гемангиоматоза представляется следующий клинический случай пациентки Е. 37 лет.

С детства больную беспокоила одышка при умеренных физических нагрузках, к врачу не обращалась и не лечилась. Курила около 3-х лет. Родила 2-их детей в 20 и 24 года, отмечала умеренную одышку, однако роды были самостоятельными, без особенностей. С мая 2020 года стала резко нарастать одышка при незначительной физической нагрузке. С подозрением на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) была госпитализирована в ЦРБ по месту жительства. На электрокардиограмме (ЭКГ) выявлены признаки ишемии миокарда левого желудочка (ЛЖ) V2, V5, aVF; по данным эхокардиографии (ЭХО КГ) – недостаточность трехстворчатого клапана (ТК) 2 степени, дилатация правых отделов сердца. Пациентке рекомендована консультация в условиях областного лечебного учреждения. В мае 2020 года пациентка обследована в кардиологическом отделении Ростовской областной клинической больницы (ГБУ РО «РОКБ»). По данным обследования выявлены признаки ишемии миокарда переднесептальной области, верхушки, заднеинferной и боковой стенок ЛЖ; по данным ЭХО КГ дилатация правых отделов сердца, недостаточность ТК и легочного клапана (ЛК) 1-2 степени; систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) 90 мм рт. ст.; среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) 60 мм рт. ст.; выпот по контуру сердца до 4-6 мм; по данным ангиопульмонографии: данных за ТЭЛА не выявлено, выявлены признаки интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) (альвеолярного протеиноза?); признаки высокой ЛГ.

Пациентке назначен силденафил 20 мг 3 раза в сутки, и она направлена на консультацию в Федеральный центр для дообследования, уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения.

В сентябре 2020 года пациентка обратилась на консультацию в ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России. По данным ЭХО КГ

выявлены признаки значительного расширения правого предсердия (ПП) и небольшое расширение правого желудочка (ПЖ); признаки ЛГ. Пациентке выставлен предварительный диагноз ИЛАГ, однако для исключения веноокклюзионной болезни рекомендована госпитализация в Московский центр легочной гипертензии.

В октябре 2020 года пациентка проходит обследование в ГБУЗ г. Москвы «ГКБ №51 департамента здравоохранения г. Москвы». На ЭКГ при поступлении регистрируется синусовый ритм с ЧСС 50 уд в мин. Вертикальная электрическая ось сердца, отрицательный зубец т в V1-V3 и двухфазный Т в V4. (рис. 1).

При обследовании тест шестиминутной ходьбы (Т6МХ) 315 м. Сатурация (Sat O2) в покое 99%, после нагрузки 98%. Одышка по Боргу 10. По данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС): давление в легочной артерии (ДЛА) (систолическое/среднее/диастолическое) 50/32/20 мм рт. ст.; давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) 3 мм рт. ст.; сердечный выброс (СВ) 3,2 л/мин; сердечный индекс (СИ) 1,9 л/мин/м²; легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) 3,9 ед. Вуда – выявлены признаки прекапиллярной легочной гипертензии. Острая фармакологическая проба (ОФП) (с иллопростом) отрицательная. Мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) 96,3 пг/мл. Выполнена спиральная компьютерная томография (СКТ) ангиопульмонография, по результатам которой данных за ТЭЛА также получено не было. При сцинтиграфии легких признаков перфузионных изменений в легких и шунта справа-налево не выявлено. Учитывая отсутствие эффекта от приема силденафила, сохраняющийся III функциональный класс (ФК) ЛАГ принято решение об эскалации терапии и замене силденафила на риоцигуат с титрацией дозы. На фоне проводимой терапии отмечалось некоторое улучшение состояния в виде уменьшения одышки и отсутствия нарастания отеков нижних конечностей. Пациентка выписана по месту жительства. До начала приема препарата риоцигуат рекомендовано продолжить прием силденафила.

В январе 2021 года с данными дообследований и медицинской документацией пациентка появилась на консилиум в ГБУ РО РОКБ для решения вопроса о смене ЛАГ специфической терапии. При обследовании Т6МХ 102 м, Sat O2 99%. Одышка по Боргу 8-9 баллов. По данным дообследований: ЭХО КГ-систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 111 мм рт. ст., Ср ДЛА 63 мм рт. ст.; недостаточность ТК 3 степени, дилатация ПП, ПЖ. (рис. 2).

При холтеровском ЭКГ-мониторировании (ХМ-ЭКГ) выявлены нарушения ритма сердца по типу пароксизмальной фибрилляции предсердий, тахисистолической формы. Учитывая экономические сложности и невозможность лекарственного обеспечения риоцигуатом, было принято решение о добавлении бозентана 62,5 мг 2 раза в сутки к терапии силденафилем,

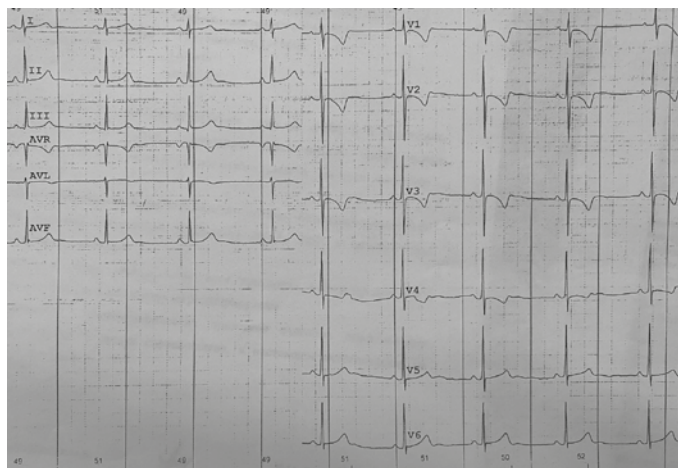


Рисунок 1. Электрокардиография больной при поступлении
Figure 1. Electrocardiography of the patient upon admission

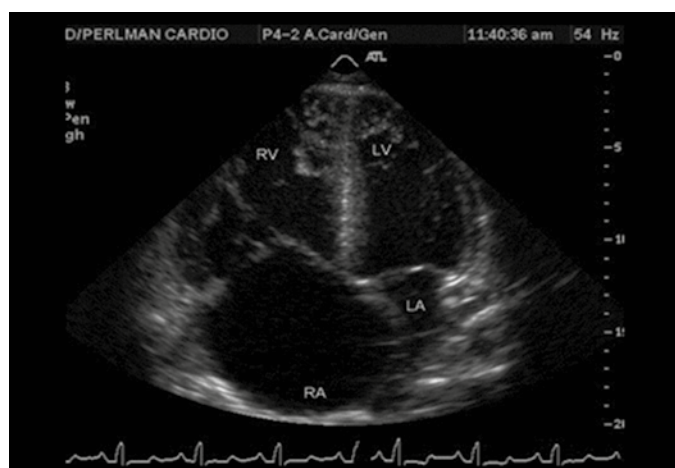


Рисунок 2. ЭХО-КГ
Figure 2. ECHO-KG

назначена антиаритмическая, антикоагулянтная терапия. Однако от приема назначенных препаратов пациента категорически отказалась, продолжила прием силденафила.

В связи с прогрессированием одышки и отеков пациентка в феврале 2021 года обратилась в НМИЦ кардиологии для дальнейшего обследования и лечения. По данным ЭКГ гипертрофия ПЖ с выраженными метаболическими сдвигами. NT-proBNP 520,4 пг/мл. По данным ЭХО КГ расширение правых камер сердца с признаками перегрузки ПЖ, расширение ствола легочной артерии (ЛА), гипертрофия ПЖ, высокая легочная артериальная гипертензия, недостаточность ТК 2 степени, ЛК 1-2 степени, следовое количество жидкости в перикарде. При катетеризации СрДЛА 69 мм рт. ст. (119/43 мм рт. ст.), ДЗЛА 5 мм рт. ст., ЛСС 1706,7 дин*сек/см², индекс легочного сосудистого сопротивления (ИЛСС) 2798,9 дин, СИ 1,8 л/мин/м², СВ 3,0 л/мин, Sat O₂ 97%. Т6МХ 200 м, Одышка по Боргу 10 баллов. При оценке функции внешнего дыхания (ФВД) нарушений жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и проводимости дыхательных путей не выявлено. По данным ХМ-ЭКГ нарушений ритма не выявлено. Со слов пациентки на фоне приема амиодарона отмечала фотопсию и диплопию, в связи чем принято решение об отмене антиаритмической терапии. Диагноз веноокклюзионной болезни был поставлен под сомнение, однако рекомендован СКТ контроль. По результатам дообследования выставлен диагноз: Идиопатическая легочная артериальная гипертензия ФК III-IV (ВОЗ). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV (NYHA). Нарушение ритма по типу пароксизмальной фибрилляции предсердий. Рекомендовано усиление ЛАГ специфической терапии в виде увеличения дозы бозентана до 125 мг 2 раза в сутки на фоне приема силденафила 20 мг 3 раза в сутки и добавление препарата селексиаг с постепенной титрацией дозы. Пациентка в марте 2021 года обратилась снова по м/ж на консилиум для смены ЛАГ специфической терапии. Учитывая предоставленные данные, данные осмотра и учитывая возможности регионального обеспечения было принято решение о замене силденафила на риоцигуат с сохранением приема бозентана 62,5 мг 2 раза в сутки.

В течение 2-х месяцев отмечала небольшое улучшение состояния. Однако затем появились боли за грудиной, снова выросла одышка, появились выраженные отеки нижних конечностей. В августе 2021 года пациентка повторно госпитализирована в НМИЦ кардиологии МЗ РФ. К моменту поступления пациентка находилась на терапии риоцигуатом в целевой дозе и бозентаном в субтерапевтических дозах, поступила с выраженным ухудшением самочувствия в виде усиления одышки и снижения толерантности к нагрузке, явлениями застойной сердеч-

ной недостаточности, в связи с чем в течение госпитализации проводилась парентеральная диуретическая терапия (суммарная потеря в весе составила 4 кг).

Стоит отметить, что у пациентки отмечалось выраженное снижение SpO₂ на атмосферном воздухе (до 78%) с необходимостью проведения постоянной кислородотерапии. Также обращало на себя внимание значительное снижение SpO₂ на высоте физической нагрузки (до 72-75%). При обследовании на рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) отмечается отрицательная динамика в виде усиления легочного рисунка. По данным ФВД показатели ЖЕЛ и проводимости дыхательных путей в норме. По данным ЭХО КГ также отмечается отрицательная динамика в виде увеличения правых отделов сердца, уменьшение полости ЛЖ, повышение ДЛА и центрального венозного давления (ЦВД) (СрДЛА 105 мм рт. ст., Ср ДЛА 70 мм рт. ст.), снижение систолической функции правого желудочка, увеличение количества жидкости в перикарде (табл. 1).

При СКТ легких выявлена неоднозначная картина интерстициальных изменений в легких (дифференцировать между экзогенным аллергическим альвеолитом, легочной веноокклюзионной болезнью, медикаментозном поражении легких, ранней стадией саркоидоза легких). При катетеризации выявлена картина прекапиллярной ЛГ: СрДЛА 58 мм рт. ст. (86/41 мм рт. ст.), ДЗЛА 4 мм рт. ст., ЛСС 960 дин*сек/см², ИЛСС 1584 дин, СИ 2,8 л/мин/м², СВ 4,5 л/мин, SatO₂ 87%. NT-proBNP 1735,0 пг/мл.

Выставлен диагноз: Легочная артериальная гипертензия ФК III-IV (ВОЗ). ХСН III-IV (NYHA). Интерстициальный фиброз легких. Дыхательная недостаточность II.

Учитывая интерстициальный фиброз легких по данным СКТ органов грудной клетки, пациентке был проведен лабораторный скрининг на заболевания соединительной ткани (полученный титр 1:160), в связи с чем рекомендовано наблюдение ревматолога.

Суммируя вышесказанное, а также принимая во внимание данные рентгенографии ОГК и СКТ легких, не исключается легочная гипертензия с признаками поражения легочных вен/капилляров (рис. 3).

Принимая во внимание полученные данные, терапия селексиагом представлялась нецелесообразной. В течение госпитализации доза бозентана была увеличена до 125 мг 2 раза/сут., переносимость препарата в целевой дозе оставалась удовлетворительной. Дальнейшая эскалация ЛАГ-специфической терапии, учитывая вовлеченность вен и капилляров не представлялась возможным. Пациентке показано продолжить прием риоцигуата и бозентана в целевых дозах совместно с активной

Таблица 1. Динамика ЭХО-КГ

Table 1. Dynamics of ECHO-KG

Параметр/год	05.2020	10.2020	01.2021	02.2021	08.2021
Левое предсердие, мм	35	36	35	34	30
КДР ЛЖ, мм	38	46	33	36	33
ФВ ЛЖ, %	60	60	60	60	60
Правый желудочек (базальный отдел), мм	45	36	47	44	47
Правый желудочек (средний отдел), мм	44	36	47	32	35
TAPSE, мм	-	24	16	14	12
Правое предсердие (линейный размер), мм	45x42	63*38	-	-	-
Правое предсердие (площадь), см ²	-	19	32	19	23
Легочная артерия, мм	40	36	40	34	34
Нижняя полая вена, мм/коллабирование	25/<50%	24/<50%	24/<50%	>50%	24/<50%
СрДЛА, мм рт. ст.	60	51	111	85	105
Выпот в полости перикарда, мм	Есть	Есть	Следовое количество	Следовое количество	Увеличение в динамике
Трикуспидальная регургитация, ст.	1-2	1-2	3	2	2-3



Рисунок 3. СКТ органов грудной клетки
Figure 3. CT scan of the chest

диуретической терапией под наблюдением лечащего врача по месту жительства, при нарастании одышки – незамедлительно проводить контроль рентгенографии ОГК.

Учитывая десатурацию, потребностью в постоянной кислородотерапии, особенности КТ-картины легких пациентке рекомендована консультация и наблюдение пульмонолога. В связи с пограничным титром антинуклеарных антител пациентке рекомендована консультация ревматолога.

Пациентка была консультирована пульмонологом в ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России, где выставлен диагноз легочного капиллярного гемангиоматоза с высокой легочной гипертензией (1 группа) ФК IV. Рекомендовано продолжить назначенную ЛАГ-специфическую терапию (риоцигуат, бозентан). Больная консультирована в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова и находится в листе ожидания трансплантации легких.

ОБСУЖДЕНИЕ

Легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ) – редкое заболевание (в литературе описывается около 50 случаев), вызванное мелкоочаговой пролиферацией легочных альвеолярных капилляров, сочетающуюся с инфильтрацией ими легочной ткани и легочных сосудов, в частности вен и венул, что приводит к значительному повышению давления в легочной артерии и развитию клинической картины легочной артериальной гипертензии [3,6]. Согласно современной классификации ЛКГ и легочная вено-окклюзионная болезнь относятся к 1 группе в клинической классификации ЛГ [1]. Легочный капиллярный гемангиоматоз остается крайне неизученным заболеванием, и его этиология так до конца неизвестна. За счет пролиферации капилляров происходит окклюзия и сужение просвета мелких легочных сосудов, что в конечном итоге и приводит к развитию легочной гипертензии [4]. Патоморфологические изменения мелких легочных артерий очень разнообразны, в связи с чем окончательный диагноз можно поставить только при морфологическом исследовании легких [3, 5, 6]. Микроскопически это проявляется наличием многочисленных геморрагических пятен с плотными узелковыми полями. Редко отмечается пролиферация капиллярами в перикард, плевру и лимфоузлы средостения [5]. Преимущественно ЛКГ встречается в возрасте 20–40 лет, одинаково как у мужчин, так и женщин [6]. Своевременная прижизненная диагностика ЛКГ при имеет чрезвычайно важное значение, так тактика лечения будет сильно отличаться по сравнению с другими подтипами легочной артериальной гипертензии.

Клинически ЛКГ преимущественно проявляется признаками легочного венозного застоя и дыхательной недостаточности с жалобами на одышку, нехватку воздуха и кашель. При выполнении рентгенограммы органов грудной клетки выявляется усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента, его пятнистость или узелковые изменения, кардиомегалия, расширенные центральные легочные сосуды и плевральный выпот [7]. При вен-

тиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких отмечается или нормальное распределения изотопа, или умеренное уменьшение вентиляции в верхних долях с некоторым уменьшением перфузии в верхних долях. Так же могут выявляться участки увеличенной перфузии, вероятнее, в местах выраженной капиллярной пролиферацией [7].

Изменения при выполнении компьютерной томографии легких соответствуют признакам увеличение центральных легочных артерий (легочная артериальная гипертензия), двухстороннего линейного или очагового затемнения по типу «матового стекла» с отсутствием ячеистости, и наличием увеличенных медиастинальных или корневых лимфоузлов [6,8].

Ранее у пациентов с легочной артериальной гипертензией, «не поддающейся» общепринятой терапии, а также при наличии нетипичной рентгенологической картины предлагалось проведение биопсии легкого, однако последнее время в виду высокого риска появления осложнений [6]. Даже использование высокоразрешающей компьютерной томографии при отсутствии гистологического подтверждения не может дать возможности поставить точный диагноз и очень часто такие проявления можно путать с легочной веноокклюзионной болезнью (6,9). Наиболее частой причиной смерти данной категории пациентов с ЛКГ является кардиогенный шок, отек легких [6].

В представленном случае у больной на первом этапе течения болезни подозревалась идиопатическая ЛГ, однако особенности СКТ-картины легких, нарастание дыхательной недостаточности и развитие венозного застоя в легких на фоне ЛАГ-специфической терапии позволили заподозрить вовлечение в патологический процесс легочных вен и капилляров. В настоящее время на фоне активной диуретической терапии удается продолжить ЛАГ специфическую терапию препаратами риюцигуат и бозентан. Пациентка обследована в условиях НМИЦ В.И. Шумакова, находится в листе ожидания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н., Галывич А.С., Горбачевский С.В., Зелевая П.А., Лазарева И.В., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Саидова М.А., Сарыбаев А.Ш., Стукалова О.В., Шалаев С.В., Шмальц А.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2020;(1):78-122 [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N., Galyavich A.S., Gorbachevsky S.V., Zelveia P.A., Lazareva I.V., Mukarov M.A., Nakonetchnikov S.N., Saidova M.A., Sarybaev A.S., Stukalova O.V., Shalaev S.V., Shmalts A.A. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eurasian heart journal. 2020;(1):78-122. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
2. Легочная гипертензия. Ред. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. М.: Практика, 2015. С. 928. [Pulmonary hypertension. Ed. Chazova I.E., Martynyuk T.V. M.: Praktika, 2015. S. 928 (In Russ.)] ISBN: 978-5-89816-138-5
3. Wagenvoort C.A., Beetsla A., Spijker J. Capillary heman giomatosis of the lungs. Histopathology. 1978; (2):401-406.
4. Thurlbeck W.M. Pulmonary capillary hemangiomatosis asa rare cause of pulmonary hypertension. Pathol. Res. Pract. 1996;192:298-299.
5. Domingo C., Encabo B., Roig J. et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis: report of a case and review of the literature. Respiration, 1992; 59: 178–180.
6. Лазуткина В.К., Цаллагова З.С. Легочный капиллярный гемангиоматоз — одна из причин легочной артериальной гипертензии (обзор литературы). Медицинская визуализация, 2009;1:76-82 [Lazutkina V.K., Tsallagova Z.S. Pulmonary capillary hemangiomatosis is one of the causes of pulmonary arterial hypertension (literature review). Medical imaging, 2009; 1: 76-82 (In Russ.)]
7. Faber C.N., Yousem S.A., Dauber J.H. et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis, Am. Rev. Resp. Dis. 1989;140:808–813.
8. Wagenaar S.S., Mulder J.J., Wagenvoort C.A. et al. Pulmonary capillary haemangiomatosis diagnosed during life. Histopathology. 1989;14:212–214.
9. Dufour B., Maitre S., Humbert M. et al. High-resolution CT of the chest in four patients with pulmonary capillary hemangiomatosis or pulmonary venoocclusive disease. Am. J. Roentgenol. 1998;171:1321–1324



*Резухина Е.А.¹, Коробкова И.З.¹, Данилов Н.М., Грамович В.В.¹, Мартынюк Т.В.¹

ВЫЗОВЫ ПАНДЕМИИ COVID-19: НА ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ТРУДНОСТЕЙ РЕАЛИЗАЦИИ ЦЕЛЕВОЙ СТРАТЕГИИ ЛАГ-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, 3-я Черепковская, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за связь с редакцией: Резухина Елизавета Алексеевна**, аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 121552, 3-я Черепковская, д. 15 а, e-mail: rezuhina_elizaveta@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6227-2576

Коробкова Ирина Захаровна, к.м.н., заведующая рентгеновским кабинетом Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0972-7030

Данилов Николай Михайлович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела гипертензии, сотрудник 2-го отделения рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9853-9087

Грамович Владимир Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3292-0912

Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-9022-8097.

РЕЗЮМЕ

Представляем пациентку 40 лет с идиопатической легочной артериальной гипертензией, III функционального класса по классификации Всемирной организации здравоохранения, принимающей специфическую терапию риоцигатом 7,5 мг в сутки, мацитентаном 10 мг в сутки и селексипагом 1600 мкг в сутки, которая повторно поступила в НМИЦ кардиологии в связи с ухудшением в виде усиления одышки при физической нагрузке и снижения толерантности к физической нагрузке после неоднократно перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. По данным комплексного обследования обнаружены множественные факторы высокого риска летальности и неблагоприятного исхода. В связи с недостижением целей медикаментозной терапии и высоким риском выполнена эскалация ЛАГ-специфической терапии в виде отмены селексипага с заменой его на ингаляционный илопрост. В динамике у больной на фоне скорректированной терапии отмечалось улучшение состояния, снижение выраженности одышки, по-

вышения переносимости физической нагрузки. Современная стратегия применения ЛАГ-специфической терапии основана на регулярной оценке риска неблагоприятного исхода у больных ЛАГ. Во время пандемии COVID-19 воздействие новой коронавирусной инфекции может быть важной причиной клинического ухудшения таких пациентов. Механизм действия ЛАГ-специфических препаратов, направленный на вазодилатацию и антипролиферацию предположительно оказывает защитное воздействие у больных COVID-19. Однако вероятность клинического ухудшения, несмотря на прием ЛАГ-специфической терапии, требует более тщательного контроля за состоянием больных для своевременной коррекции проводимой ЛАГ-специфической терапии с целью достижения статуса низкого риска и улучшения прогноза пациентов с ЛАГ.

Ключевые слова: : COVID-19, легочная артериальная гипертензия, идиопатическая легочная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Информация о конфликте интересов/финансировании. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от обществен-

ных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Информация и соблюдение этических норм. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; одобрено независимым Этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии Минздрава России.

✉ : REZUHINA_ELIZAVETA@MAIL.RU

Для цитирования: Резухина Е.А., Коробкова И.З., Данилов Н.М., Грамович В.В., Мартынюк Т.В. Вызовы пандемии COVID-19: на пути преодоления трудностей реализации целевой стратегии ЛАГ-специфической терапии. Евразийский кардиологический журнал. 2021;(4):80-86, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-4-80-86>

Рукопись получена: 20.09.2021 | **Принята к публикации:** 29.10.2021

© Резухина Е.А., Коробкова И.З., Данилов Н.М., Грамович В.В., Мартынюк Т.В.



*Elizaveta A. Rezhukhina¹, Irina Z. Korobkova¹, Nikolaj M. Danilov¹, Vladimir V. Gramovich¹, Tamila V. Martynyuk¹

COVID-19 PANDEMIC CHALLENGES: ON THE WAY TO OVERCOME OBSTACLES IN REALIZATION OF PAH-SPECIFIC THERAPY TREATMENT GOALS

¹ № National Medical Research Center of Cardiology,
3rd Cherepkovskaya St., 15 a,
Moscow 121552, Russian Federation

Author information:

***Corresponding author: Elizaveta A. Rezhukhina**, postgraduate student of department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., Building 15 a, e-mail: rezhukhina_elizaveta@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6227-2576

Irina Z. Korobkova, MD, PhD, Chief of X-ray Department of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, ORCID: 0000-0003-0972-7030

Nikolaj M. Danilov, MD, PhD, Leading Researcher of department of hypertension of scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, ORCID: 0000-0001-9853-9087

Vladimir V. Gramovich, MD, PhD, Senior Research Associate of department of pulmonary hypertension and heart disease of scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, ORCID: 0000-0003-3292-0912

Tamila V. Martynyuk, MD, PhD, Head of the Department, Professor of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., Building 15 a, ORCID: 0000-0002-9022-8097.

SUMMARY

Our observation demonstrates a case of a 40-year-old female with idiopathic pulmonary arterial hypertension World Health Organization functional class III, who was admitted to NMRC of Cardiology repeatedly due to disease progression including dyspnea worsening and exercise tolerance decrease after previous COVID-19 infection on riociguat (7.5 mg daily), macitentan (10 mg daily) and selexipag (1600 mcg daily) therapy. Clinical examination demonstrated high-risk status according to the expected 1-year mortality. Due to unreleased treatment goals and high-risk status, we performed transition from selexipag to inhale iloprost. After therapy escalation the patient demonstrated a significant improvement in clinical condition, dyspnea reduction and exercise tolerance increase. The current treatment strategy for pulmonary arterial hypertension is

based on regular multiparametric risk stratification approach in PAH patients. The impact of COVID-19 may become an important cause of clinical worsening in PAH patients during COVID-19 pandemic. Directed on vasodilatation and antiproliferation mechanisms of action of PAH-specific drugs are supposed to be protective in COVID-19 patients. However, the probability of clinical worsening in PAH patients despite PAH-specific therapy intake needs to be closely monitored to perform timely treatment correction in order to achieve low-risk status and to improve the prognosis of PAH patients.

Keywords: COVID-19, pulmonary arterial hypertension, idiopathic pulmonary hypertension, PAH-specific therapy

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Information about ethics. This research was made in terms of The Declaration of Helsinki, approved by the independent Ethics Committee of Clinical Cardiology Institute named after A.L. Myasnikov, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of Russia.

✉ : REZUKHINA_ELIZAVETA@MAIL.RU

For citation: Elizaveta A. Rezhukhina, Irina Z. Korobkova, Nikolaj M. Danilov, Vladimir V. Gramovich, Tamila V. Martynyuk. COVID-19 pandemic challenges: on the way to overcome obstacles in realization of PAH-specific therapy treatment goals. Eurasian heart journal. 2021;(4):80-86 (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-4-80-86>

Received: 20.09.2021 | **Accepted:** 29.10.2021

© Elizaveta A. Rezhukhina, Irina Z. Korobkova, Nikolaj M. Danilov, Vladimir V. Gramovich, Tamila V. Martynyuk

АННОТАЦИЯ

Представляем пациентку 40 лет с идиопатической легочной артериальной гипертензией, III функционального класса по классификации Всемирной организации здравоохранения, принимающей специфическую терапию риоцигуатом 7,5 мг в сутки, мацитентаном 10 мг в сутки и селексипагом 1600 мкг в сутки, которая повторно поступила в НМИЦ кардиологии в связи с ухудшением в виде усиления одышки при физической нагрузке и снижения толерантности к физической нагрузке после неоднократно перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. По данным комплексного обследования обнаружены множественные факторы высокого риска летальности и неблагоприятного исхода. В связи с недостижением целей медикаментозной терапии и высоким риском выполнена эскалация ЛАГ-специфической терапии в виде отмены селексипага с заменой его на ингаляционный илопрост. В динамике у больной на фоне скорректированной терапии отмечалось улучшение состояния, снижение выраженности одышки, повышения переносимости физической нагрузки.

Современная стратегия применения ЛАГ-специфической терапии основана на регулярной оценке риска неблагоприятного исхода у больных ЛАГ. Во время пандемии COVID-19 воздействие новой коронавирусной инфекции может быть важной причиной клинического ухудшения таких пациентов. Механизм действия ЛАГ-специфических препаратов, направленный на вазодилатацию и антипролиферацию предположительно оказывает защитное воздействие у больных COVID-19. Однако вероятность клинического ухудшения, несмотря на прием ЛАГ-специфической терапии, требует более тщательного контроля за состоянием больных для своевременной коррекции проводимой ЛАГ-специфической терапии с целью достижения статуса низкого риска и улучшения прогноза пациентов с ЛАГ.

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) – тяжелое орфанное заболевание прогрессирующего течения, прогноз которого в период пандемии COVID-19 скомпрометирован, а результаты лечения могут оказаться субоптимальными по ряду причин. Пациенты с ИЛГ часто находятся в зоне высокого риска неблагоприятного исхода, так как, несмотря на проводимую специфическую терапию легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), может произойти клиническое ухудшение после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

В качестве примера, демонстрирующего ухудшение клинического статуса пациента с ИЛГ, находящегося на оптимальной трехкомпонентной ЛАГ-специфической терапии, представляется следующий клинический случай.

Пациентка В., 40 лет длительно наблюдается в отделе легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с диагнозом ИЛГ. Из анамнеза заболевания известно, что больная с декабря 2016 г. (после вторых родов) стала отмечать появление одышки при физической нагрузке, с марта 2017 г. по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) впервые обнаружено повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 70 мм рт.ст. В мае 2017 г. пациентка госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, где верифицирован диагноз ИЛГ и инициирована терапия силденафилом 60 мг/сут. В сентябре 2017 г. в ходе повторной госпитализации в связи с клиническим ухудшением больной назначена двойная ЛАГ-специфическая терапия силденафилом 60 мг/сут. и мацитентаном 10 мг/сут. Несмотря на проводимую терапию, у больной сохранялась одышка при физической нагрузке с постепенным прогрессированием, в связи с чем в ноябре 2018 г. пациентка повторно госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, где выполнена эскалация ЛАГ-специфической терапии в виде замены силденафила на риоцигуат под контролем АД. На фоне скорректированной ЛАГ-специфической терапии в течение длительного времени пациентка отмечала улучшение самочувствия и увеличение переносимости физических нагрузок.

В сентябре 2020 г. пациентка впервые перенесла новую коронавирусную инфекцию COVID-19 легкого течения, проводилось амбулаторное лечение. Несмотря на проводимую адекватную ЛАГ-специфическую терапию больная стала отмечать усиление одышки при физической нагрузке, что послужило поводом к госпитализации в НМИЦ кардиологии. В связи с ухудшением состояния, наличием факторов высокого риска к проводимой двойной ЛАГ-специфической терапии был присоединен селексипаг в начальной дозе 200 мкг 2 раза/сут с последующей титрацией дозы до максимально переносимой 800 мкг 2 раза/сут.: дальнейшая титрация дозы не представлялась возможной в связи с побочными явлениями в виде диспепсии.

После выписки из стационара состояние пациентки оставалось стабильным, однако в декабре 2020 г. и июне 2021 г. больная дважды была госпитализирована в стационар по месту жительства с двусторонней вирусной пневмонией (вероятно

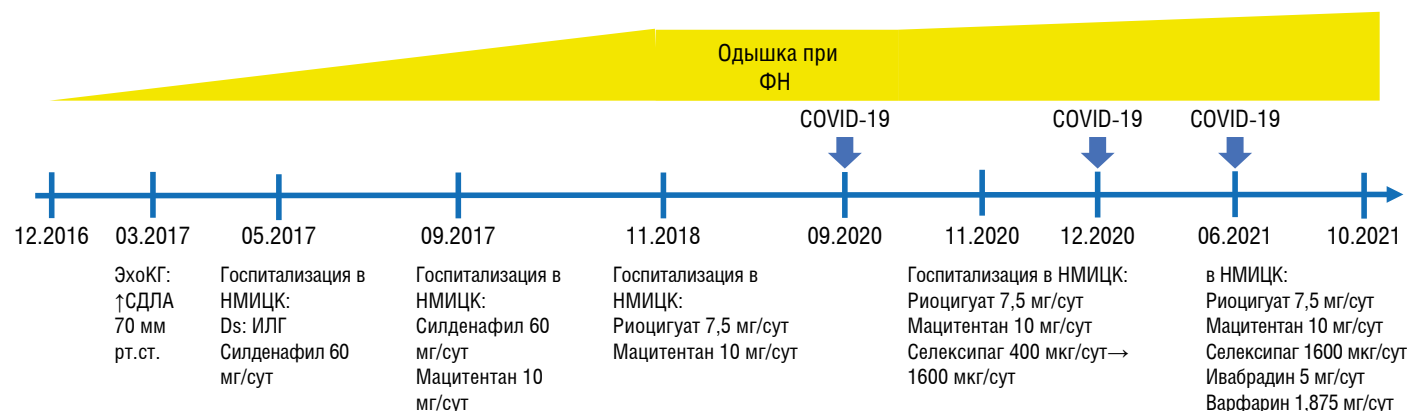


Рисунок 1. Анамнез заболевания пациентки В

Figure 1. Medical history of patient V

Примечания/ Notes: ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия (idiopathic pulmonary arterial hypertension); НМИЦК – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (systolic pulmonary artery pressure); ФН – физическая нагрузка (physical activity); ЭхоКГ – эхокардиография (transthoracic echocardiography); COVID-19 – коронавирусная инфекция (Coronavirus disease)

COVID-19, вирус не был идентифицирован), уровень поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ) составил 15-25%, что привело к выраженному ухудшению клинического статуса больной, потребовавшего госпитализации в НМИЦ кардиологии (рис. 1).

При поступлении по данным физикального обследования состояние пациентки расценивалось как средней тяжести. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, лимфатические узлы не пальпировались, видимой патологии костно-суставной и мышечной системы не отмечалось. Определялась пастозность стоп и голеней. Форма грудной клетки астеническая, обе половины грудной клетки участвовали в акте дыхания равномерно, пальпация грудной клетки была безболезненной, перкуторно определялся ясный лёгочный звук. Над лёгкими выслушивалось везикулярное дыхание, хрипов не было. Обращало на себя внимание снижение насыщения крови кислородом (SpO₂) по данным пульсоксиметрии до 91%, (на фоне инсуффляции увлажненного кислорода со скоростью 4 л/мин – увеличение сатурации до 95-97%). Расширения границ относительной тупости сердца не выявлено. При аускультации сердца тоны сердца ритмичные, выслушивался акцент второго тона над легочной артерией (P2), систолический шум над точкой аускультации трикуспидального клапана. Артериальное давление 90/60 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 82 ударов в минуту. При исследовании органов желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы патологических изменений не выявлено. Нервно-психический статус без очаговой симптоматики, функция органов чувств не нарушена.

По данным лабораторного исследования обращало на себя внимание повышение уровня NT-proBNP до 2072 пг/мл, в остальном без существенных отклонений от нормальных значений.

В тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) дистанция составила 368 метров, выраженность одышки по шкале Борга 5 баллов. На электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм с ЧСС 82 ударов в минуту, отклонение электрической оси сердца вправо, изменение предсердного компонента с признаками P-pulmonale, признаки гипертрофии правого желудочка (ПЖ) (рис. 2).

При проведении ЭхоКГ обращала на себя внимание дилатация правых отделов сердца с выраженным ремоделированием сердца и уменьшением конечно-диастолического размера левого желудочка до 3,2 см. Определялась 2-3-я степень трикуспидальной регургитации, повышение СДЛА до 115 мм рт.ст., признаки повышения центрального венозного давления, следы жидкости в полости перикарда. Динамика показателей ЭхоКГ отображена в таблице 1. По данным рентгенографии органов грудной клетки сохранялись изменения, характерные для высокой легочной гипертензии: расширение и выбухание ствола легочной артерии, увеличение коэффициента Мура до 42%, высоты легочного сегмента до 9 мм, коэффициента Люпи до 38 %.

При проведении эргоспирометрии пиковое потребление кислорода составило 11 мл/мин/кг, вентиляционный эквивалент по углекислому газу 44.

По результатам катетеризации правых отделов сердца (КПОС) отмечалось повышение СДЛА до 78 мм рт.ст., снижение сердечного индекса (СИ) до 1,7 л/мин/м², снижение сатурации венозной крови (SvO₂) до 50% (табл. 2).

При сравнении результатов обследования с данными предыдущей госпитализации от ноября 2020 г. отмечалось увеличение количества факторов высокого риска летальности и прогрессирования заболевания в течение 1 года, а именно: III ФК (ВОЗ), признаки правожелудочковой сердечной недостаточности, повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида, низкие значения сердечного индекса и сатурации венозной крови (табл. 3). Принимая во внимание не достижение целей меди-



Рисунок 2. Электрокардиограмма пациентки В
Figure 2. Electrocardiogram of patient V

каментозной терапии и высокий риск, было принято решение об эскалации ЛАГ-специфической терапии: отмена селекспага с заменой его на ингаляционный илопрост в начальной дозе 1/2 ампулы 20 мкг 4-6 раз в сутки ингаляционно. На фоне скорректированной тройной ЛАГ-специфической терапии риюцигатом 7,5 мг/сут, мацитентаном 10 мг/сут и илопростом 10 мкг 6 раз в сутки в динамике у больной отмечалось улучшение состояния, снижение выраженности одышки, повышение толерантности к физической нагрузке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные рекомендации указывают на обязательную оценку тяжести пациентов при верификации диагноза ЛАГ и в динамике каждые 3-6 месяцев с помощью панели параметров клинического, функционального, гемодинамического статуса, ЭхоКГ, уровня биомаркеров с установлением риска прогрессирования ЛАГ/летальности в течение одного года. В когортах пациентов ЛАГ с исходным низким риском смертность в течение года достигает 2,8%, у пациентов с промежуточным и высоким риском – 9,9% и 21,2%. Целями терапии является достижение низкого риска прогрессирования ЛАГ/летальности (<5% в течение года) по всему комплексу параметров оценки риска [1,2].

При оценке риска прогрессирования ЛАГ/летальности в европейских регистрах применялись адаптированные версии модели стратификации риска, предложенной в рекомендациях ESC/ERS 2015г. В результате применения сходного набора параметров у пациентов с впервые установленной ЛАГ, большинство из которых составили когорты ИЛГ, наследуемой ЛАГ; ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов, доказан благоприятный прогноз у пациентов низкого риска по сравнению с другими категориями при исходной оценке и динамическом наблюдении [1,3].

ИЛГ, характеризующаяся выраженным повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, прогрессирующим течением с развитием декомпенсации правого желудочка, может ассоциироваться с более высоким риском осложнений при присоединении инфекции [1]. К настоящему времени отмечена довольно низкая заболеваемость COVID-19 при ЛАГ и в большинстве случаев относительно благоприятное течение инфекционного процесса. По данным 77 экспертных центров по ЛГ в США, заболеваемость COVID-19 среди пациентов с ЛАГ составила 2,1 случая на 1000 пациентов, что соответствует частоте инфицирования COVID-19 среди населения в целом. Причиной такой невысокой заболеваемости может служить то, что в самом начале пандемии пациенты с ЛАГ были предупреждены о необходимости самоизоляции, к чему они, возможно, привыкли больше, чем население в целом. Кроме того, ЛАГ является редким заболеванием, и поскольку тестирование не является универсальным, то возможна недооценка

Таблица 1. Динамика показателей эхокардиографии у пациентки В
Table 1. Echocardiography dynamics in patient V

	05.2017	09.2017	11.2018	11.2020	10.2021
ЛП, см	2,3	2,7	2,4	2,9	3,0
КДР, см	3,4	3,9	3,4	2,0	3,2
ФВ ЛЖ, %	60	60	60	75	60
ТЗСЛЖ, см	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
ТМЖП, см	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
S ПП, см ²	14	16	18,5	33	24
ПЗР ПЖ, см	3,5	3,5	3,3	4,2	3,6
ТПСПЖ, см	0,9	0,7	0,9	0,8	0,7
TAPSE, см	1,5	1,6	1,5	1,8	1,5
СДЛА, мм рт.ст.	90	110	105	91	115
ДЗЛА, мм рт.ст.	9	7-8	9	6	8
Ствол ЛА, см	3,2	3,6	3,4	3,7	3,6
ПЛА, см	1,8	2,1	2,2	2,5	2,2
ЛЛА, см	1,8	2,3	2,0	2,4	2,2
НПВ	1,4, коллабирует>50%	2,1/1,3, коллабирует<50%	1,4, коллабирует>50%	2,1/1,4, коллабирует>50%	2,2/1,1
ТР, степень	2-3	2	2	2	2-3
Перикардиальный выпот	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Следовое количество
Специфическая терапия	Отсутствует	Силденафил 60 мг/сут	Силденафил 60 мг/сут, мацитентан 10 мг/сут	Риоцигуат 7,5 мг/сут, мацитентан 10 мг/сут	Риоцигуат 7,5 мг/сут, мацитентан 10 мг/сут, селексилаг 1600 мкг/сут

Примечания/ Notes: ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии (pulmonary artery wedge pressure); КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка (end diastolic volume); ЛЛА – левая легочная артерия (left pulmonary artery); ЛП – левое предсердие (left atrium); НПВ – нижняя полая вена (inferior vena cava); ПЗР ПЖ – передне-задний размер правого желудочка (basal right ventricular diameter); ПЛА – правая легочная артерия (right pulmonary artery); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (systolic pulmonary arterial pressure); Ствол ЛА – ствол легочной артерии (pulmonary trunk); ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка (posterior wall thickness); ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки (intraventricular septum thickness); ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка (right ventricle free wall thickness); ТР – трикуспидальная регургитация (tricuspid regurgitation); ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка (left ventricle ejection fraction); S ПП – площадь правого предсердия (right atrial area); TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (Tricuspid annular plane systolic excursion).

Таблица 2. Динамика показателей катетеризации правых отделов сердца у пациентки В
Table 2. Right heart catheterization dynamics in patient V

	05.2017	09.2017	11.2018	11.2020	10.2021
ДЛА (с/д/ср), мм рт.ст.	85/43/59	113/40/64	126/40/69	121/43/69	78/53/65
ДПП, мм рт.ст.	6/4/3	8/6/4	10/9/7	11/10/7	8/5/4
ДЗЛА, мм рт.ст.	6	7	5	5	8
СВ, л/мин	2,8	3	4,1	4,2	2,7
СИ, л/мин/м ²	1,7	1,8	2,5	2,6	1,7
УО, мл	33	37	55	68,1	39
ЛСС, дин×сек/см ⁵	1457	1520	1248	1219	1688
Svo ₂ ЛА, %	62	63	66	52	50
Специфическая терапия	Отсутствует	Силденафил 60 мг/сут	Силденафил 60 мг/сут, мацитентан 10 мг/сут	Риоцигуат 7,5 мг/сут, мацитентан 10 мг/сут	Риоцигуат 7,5 мг/сут, мацитентан 10 мг/сут, селексилаг 1600 мкг/сут

Примечания/ Notes: ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии (pulmonary artery wedge pressure); ДЛА – давление в легочной артерии (pulmonary arterial pressure); ДПП – давление в правом предсердии (right atrial pressure); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (pulmonary vascular resistance); СВ – сердечный выброс (cardiac output); СИ – сердечный индекс (cardiac index); УО – ударный объем (stroke volume); Svo₂ – сатурация венозной крови (mixed venous oxygen saturation)/

количества случаев. Другими гипотетическими факторами, которые следует учитывать, являются основополагающая патофизиология ЛАГ и препаратов, используемых для лечения ЛАГ, и их значение при COVID-19 [3].

Коронавирусы представляют собой большое семейство вирусов, которые варьируются от простуды до тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV). Из различных исследованных путей развития путь аргинин-оксид азота (NO) и ренин-ангиотензиновый представляют наибольший интерес как при ЛАГ, так и при коронавирусных инфекциях. Ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ-2), входящий в ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), является функциональным рецептором коронавируса SARS-CoV-2 на эпителиальных клетках. Кроме того, АПФ-2 катализирует превращение ангиотензина II в ангиотензин (1-7), и имеется множество доказательств, подтверждающих защитную роль АПФ-2 при различных заболеваниях легких. При COVID-19 отмечается снижение уровня подавления ангиотензина II, а также низкий уровень ангиотензина, что приводит к увеличению легочной вазоконстрикции и нарушению регуляции гипоксических вазоконстрикторных механизмов [4]. Хорошо известно, что активация РААС участвует в развитии ЛАГ с пониженными уровнями АПФ2

у таких пациентов. Было показано, что рекомбинантный АПФ2, легочная сверхэкспрессия АПФ2 и использование низкомолекулярных активаторов АПФ2 снижают ЛГ за счет увеличения продукции ангиотензина (1-7) и биодоступности эндотелиального NO. Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) могут ингибировать и эффекты ангиотензина II, оказывая влияние на его продукцию [1,4].

Оксид азота играет важную роль в патогенезе ЛАГ, и методы лечения, нацеленные на путь NO, успешно используются при лечении ЛАГ [1]. Во время эпидемии SARS 2003 г. было показано, что ингаляционный NO обладает противовирусной активностью в отношении SARS-CoV. Ингаляционный NO снижает ДЛА, улучшает тяжелую гипоксию и сокращает время искусственной вентиляции легких в сравнении с контрольной группой у пациентов с SARS-CoV. Пациенты с ЛАГ также постоянно принимают ингибиторы ФДЭ-5 (ИФДЭ-5), простаноиды. Предполагается, что эти ЛАГ-специфические препараты, которые опосредуют легочную вазодилатацию, антипролиферацию и обладают антитромботическим действием, могут оказывать защитное действие у больных COVID-19 [5,6].

Представленный выше клинический случай демонстрирует возникновение пациентки с ИЛГ клинического ухудшения после

Таблица 3. Факторы риска прогрессирования ЛАГ/ летальности и специфическая терапия у пациентки В*
Table 3. Risk assessment and specific treatment in patient V*

Параметр	05.2017	09.2017	11.2018	11.2020	10.2021
ЧСС уд/мин	82	75	86	72	82
АД мм рт.ст.	100/70	100/60	100/70	90/60	90/60
Признаки ПЖ сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Синкопальные состояния	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Прогрессирование заболевания	Медленное	Медленное	Медленное	Медленное	Медленное
срДПП мм рт.ст.	3	4	7	7	4
СИ л/мин/м ²	1,7	1,8	2,5	2,6	1,7
ЛСС ед. Вуда	18	21	15,6	15	21,1
SvO ₂ %	62	63	66	52	50
S ПП см ²	14	16	18,5	33	24
Перикардальный выпот	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Следы
ФК ВОЗ	III	III	II	III	III
Д6МХ	421	396	505	370	368
Пиковое потребление кислорода, мл/мин/кг	13	12	17	12	11
Вентиляционный эквивалент	37	39	35	40	44
NT-proBNP пг/мл	1390	1100	785	1795	2072
Специфическая терапия	Отсутствует	Силденафил 60 мг/сут	Силденафил 60 мг/сут, мацитентан 10 мг/сут	Риоцигуат 7,5 мг/сут, мацитентан 10 мг/сут	Риоцигуат 7,5 мг/сут, мацитентан 10 мг/сут, селексиапэг 1600 мкг/сут

* Зеленым цветом обозначены факторы низкого риска, желтым цветом – факторы промежуточного риска, красным цветом – факторы высокого риска

* Green is for low risk factors, yellow is for intermediate risk factors, red is for high risk factors

Примечание/Notes: АД – артериальное давление (blood pressure); Д6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (six-minute walking distance); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (pulmonary vascular resistance); ПЖ – правый желудочек (right ventricle); СИ – сердечный индекс (cardiac index); срДПП – среднее давление в правом предсердии (mean right atrial pressure); ФК (ВОЗ) – функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения (functional class (World Health Organization)); ЧСС – частота сердечных сокращений (beats per minute); NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (N-terminal pro-brain natriuretic peptide); S ПП – площадь правого предсердия (right atrial area); SvO₂ – сатурация венозной крови (mixed venous oxygen saturation).

перенесенной инфекции COVID-19, появлению большего количества факторов высокого риска и неблагоприятного прогноза. Однако стабильный прием ЛАГ-специфических препаратов способствовал замедленному прогрессированию основного заболевания, относительной сохранности больной на момент поступления в стационар, а также более легкому течению инфекционного процесса. Возникают тревоги относительно возможной провоцирующей роли COVID-19, как в случае нашей пациентки, в плане прогрессирования ЛАГ, несмотря на проводимую терапию. В нашем случае это привело к потребности замены селексиапа на ингаляционный илопрост при продолжении лечения мацитаном и риоцигуатом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов с ЛАГ в настоящее время основано на применении высокоэффективных препаратов патогенетического действия и ранним назначением рациональных комбинаций. В текущей эпидемиологической ситуации важно помнить о том, что воздействие новой коронавирусной инфекции в сочетании со стрессовым фактором может быть причиной клинического ухудшения. Регулярная стратификация риска летальности способствует улучшению подходов к выбору оптимальной тактики лечения и своевременной коррекции терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016. 37:67–119. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал* 2020; 1: 78-122. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., et al. *Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eurasian Heart Journal* 2020; 1: 78-122. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
3. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Легочная артериальная гипертензия: достижения и реалии современного лечения, взгляд в будущее. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (9): 1009–1017. [Martynyuk T.V., Chazova I.E. *Pulmonary arterial hypertension: achievements and realities of modern treatment, a look into the future. Terapevticheskii arkhiv*. 2021; 93 (9): 1009-1017 (in Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201013 <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201013>
4. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 12 (21.09.2021). [Temporary guidelines on COVID-19 prevention, diagnosis and treatment, version 12 (21.09.2021) (in Russ)]. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf
5. Мартынюк Т.В., Алеевская А.М., Родненков О.В., соавт. Ведение пациентов с легочной артериальной гипертензией в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(2):54-60. [Martynyuk T.V., Aleevskaya A.M., Rodnenkov O.V., et al. *Management of patients with pulmonary arterial hypertension in the pandemic of a new coronavirus infection. Eurasian heart journal*. 2020;(2):54-60. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-54-60>
6. Грацианская С.Е., Демченкова А.Ю., Мартынюк Т.В., и соавт. Клинический случай легкого течения новой коронавирусной инфекции у пациентки с идиопатической легочной гипертензией. *Кардиология*. 2021;61(10):108-112. [Gratsianskaya S.E., Demchenkova A.Yu., Martynyuk T.V., et al. *Case report of mild form of a new coronavirus infection in patient with idiopathic pulmonary hypertension. Kardiologiya*. 2021;61(10):108-112 (in Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.10.n1405>



ЕВГЕНИЙ ИВАНОВИЧ ЧАЗОВ
10.06.1929 — 12.11.2021

С прискорбием сообщаем, что в возрасте 92 лет ушёл из жизни талантливый советский и российский кардиолог, выдающийся организатор здравоохранения, ученый с мировым именем, доктор медицинских наук, профессор, академик Академии медицинских наук СССР, академик Академии наук СССР, академик Российской Академии наук, Герой Социалистического Труда, лауреат Ленинской премии, трёх государственных премий СССР, премии Совета Министров СССР и Государственной премии России, кавалер четырех орденов Ленина, полный кавалер ордена «За заслуги перед Отечеством», Заслуженный деятель науки РСФСР и Российской Федерации, лауреат Нобелевской премии мира, почётный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Евгений Иванович Чазов.

За свои заслуги Евгений Иванович был удостоен множества званий и наград, в числе которых почетные звания Командора ордена Почётного легиона, Кавалера ордена Академических пальм, Кавалера ордена «Трудовой славы», Большая золотая медаль имени М.В. Ломоносова, медаль имени С.П. Боткина, медаль имени А.Л. Мясникова, бронзовая медаль ВОЗ «Леона Бернара», ордена и медали многих зарубежных стран; в 2013 году награжден Золотой медалью Европейского общества кардиологов.

Евгений Иванович прошёл большой путь от врача-кардиолога до широко известного в России и за рубежом крупного ученого, организатора здравоохранения и общественного деятеля. Его вклад в развитие отечественной и мировой науки в области кардиологии, создание кардиологической службы в нашей стране, разработку и реализацию государственных программ по борьбе с высокой смертностью населения от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) трудно переоценить. Под его руковод-

ством было создано 12 институтов кардиологии в союзных республиках, которые успешно работают до настоящего времени.

Евгений Иванович — автор более 550 научных трудов, в их числе 17 монографий. Под его руководством защищено более 38 докторских и 59 кандидатских диссертаций и сделано научное открытие «Явление регуляции силы сокращения сердечной мышцы креатином», которое занесено в Государственный реестр открытий.

Евгений Иванович стоял у истоков возрождения крупнейшего в стране общественного профессионального объединения врачей — Общества врачей России, почетным президентом которого являлся до настоящего времени. Инициатор создания и сопредседатель международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». Его врачебный талант признан не только в нашей стране, но и за рубежом. Он награжден золотой медалью «Выдающийся врач» Международной академии медицины им. А. Швейцера, специальным международным призом «Золотой Гиппократ», избран почетным членом многих иностранных врачебных обществ, таких как Американская ассоциация сердца, Общество кардиологов Великобритании, Шведское научное медицинское общество и многих других.

С 2008 года Е. И. Чазов являлся членом экспертного совета Минздрава РФ и Главным кардиологом Минздрава РФ.

Евгений Иванович прожил яркую жизнь, всегда имел активную позицию, его отличали глубокая человечность, подлинная интеллигентность, высокий профессионализм, жизнелюбие и оптимизм. Светлая память о Евгении Ивановиче навсегда останется в сердцах его родных и друзей, коллег и учеников!

Сообщение о смерти поразило всё медицинское сообщество. Выражаем наши искренние соболезнования родным и близким Евгения Ивановича!

Редакция журнала «Евразийский кардиологический журнал»

November 2021			
16th Asian-Pacific Congress of Hypertension- APCH 2021	Hyderabad, India	26.11.2021-28.11.2021	https://apch2021.org/
December 2021			
ESC Asia 2021 with APSC & AFC	On-line	02.12.2021-04.12.2021	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Asia
EuroEcho 2021	On-line	09.12.2021-11.12.2021	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EuroEcho
EACVI - Best of Imaging 2020	On-line	11.12.2021-12.12.2021	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EACVI-Congress
IX All-Russian Congress "PULMONARY HYPERTENSION - 2021"	On-line	14.12.2021-15.12.2021	http://www.gipertonik.ru/kongress-14-dec-15-dec-2021
February 2022			
International Stroke Conference 2022	New Orleans, LA + Virtual	09.02.2022-11.02.2022	https://professional.heart.org/en/meetings/international-stroke-conference
IV All-Russian Conference «Cardioendocrinology 2022»	On-line	10.02.2022	http://cardio-eur.asia/conferences
March 2022			
Epidemiology and Prevention Life-style and Cardiometabolic Health	Chicago Hilton, Chicago, Illinois	01.03.2022-04.03.2022	https://professional.heart.org/en/meetings/epi-lifestyle
XVIII All-Russian Congress "Arterial Hypertension - 2021"	Moscow, Russia	16.03.2022-17.03.2022	www.gipertonik.ru
ESC Acute CardioVascular Care 2022	Marseille, France	18.03.2022-20.03.2022	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Acute-Cardiovascular-Care
April 2022			
IV All-Russian Conference «Cardiopulmonology 2022»	On-line	07.04.2022	http://cardio-eur.asia/conferences
The 8th Prehypertension, Hypertension & the Cardio Metabolic Syndrome	Zagreb, Croatia	07.04.2022-10.04.2022	https://www.prehypertension.org/
11th International DIP Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome & Pregnancy: Innovative Approaches in Maternal Offspring Health	Thessaloniki, Greece	27.04.2022-30.04.2022	http://dip.comtecmed.com/
Frontiers in CardioVascular Biomedicine 2022	Budapest, Hungary	29.04.2022-01.05.2022	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Frontiers-in-Cardiovascular-Biomedicine
May 2022			
X Eurasian Congress of Cardiology	Moscow, Russia + On-line	16.05.2022-17.05.2022	http://cardio-eur.asia/conferences
June 2022			
III All-Russian Conference «Cardiogastroenterology»	On-line	15.06.2021	http://cardio-eur.asia/conferences
September 2022			
I International Conference «Cardioreumatology»	On-line	22.09.2021	http://cardio-eur.asia/conferences/23_sep_2021