

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ СТОЙКОГО ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST



Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC)

Авторы/члены рабочей группы: Christian W. Hamm (председатель) (Германия)*, Jean-Pierre Bassand (сопредседатель)* (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Jeroen Van Bax (Нидерланды), Eric Boersma (Нидерланды), Hector Bueno (Испания), Pio Caso (Италия), Dariusz Dudek (Польша), Stephan Gielen (Германия), Kurt Huber (Австрия), Magnus Ohman (США), Mark C. Petrie (Великобритания), Frank Sonntag (Германия), Miguel Sousa Uva (Португалия), Robert F. Storey (Великобритания), William Wijns (Бельгия), Doron Zahger (Израиль)

Члены комитета по практическим рекомендациям: Jeroen J. Van Bax (председатель) (Нидерланды), Angelo Auricchio (Швейцария), Helmut Baumgartner (Германия), Claudio Cesconi (Италия), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Великобритания), Robert Fagard (Бельгия), Christian Funck-Brentano (Франция), David Hasdai (Израиль), Arno Hoes (Нидерланды), Juhani Knuuti (Финляндия), Philippe Kolh (Бельгия), Theresa McDonagh (Великобритания), Cyril Moulin (Франция), Don Poldermans (Нидерланды), Bogdan A. Popescu (Румыния), Zeljko Reiner (Хорватия), Udo Sechtem (Германия), Per Anton Sirnes (Норвегия), Adam Torbicki (Польша), Alec Vahanian (Франция), Stephan Windecker (Швейцария)

Рецензенты: Stephan Windecker (координатор) (Швейцария), Stephan Achenbach (Германия), Lina Badimon (Испания), Michel Bertrand (Франция), Hans Erik Bøtker (Дания), Jean-Philippe Collet (Франция), Filippo Crea (Италия), Nicolas Danchin (Франция), Erling Falk (Дания), John Goudevenos (Греция), Dietrich Gulba (Германия), Rainer Hambrecht (Германия), Joerg Herrmann (США), Adnan Kastrati (Германия), Keld Kjeldsen (Дания), Steen Dalby Kristensen (Дания), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Julinda Mehilli (Германия), Bela Merkely (Венгрия), Gilles Montalescot (Франция), Franz-Josef Neumann (Германия), Ludwig Neyses (Великобритания), Joerg Perk (Швеция), Marco Roffi (Швейцария), Francesco Romeo (Италия), Mikhail Ruda (Россия), Eva Swahn (Швеция), Marco Valgimigli (Италия), Christiaan JM Vrints (Бельгия), Petr Widimsky (Чешская республика)

Информация об авторах и рецензентах представлена на сайте Европейского общества кардиологов www.escardio.org/guidelines

*Авторы, ответственные за переписку: Christian W. Hamm, Kerckhoff Heart and Thorax Center, Benekestr. 2–8, 61231 Bad Nauheim, Germany. Tel: +49 6032 996 2202, Fax: +49 6032 996 2298, E-mail: c.hamm@kerckhoff-klinik.de; Jean-Pierre Bassand, Department of Cardiology, University Hospital Jean Minjot, Boulevard Fleming, 25000 Besançon, France. Tel: +33 381 668 539, Fax: +33 381 668 582, E-mail: jpbassan@univ-fcomte.fr

Оригинальный текст опубликован в журнале European Heart Journal 2011;32:2999-3054; doi:10.1093/eurheartj/ehr236

Другие организации ЕОК, участвовавшие в подготовке этого документа:

Ассоциации: Ассоциация по сердечной недостаточности (HFA), Европейская ассоциация по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам, Европейская ассоциация по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации

Рабочие группы: по фармакологии и медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний; по тромбозу; по сердечно-сосудистой хирургии; по неотложной кардиологической помощи; по атеросклерозу и биологии сосудов; по коронарной патофизиологии и микроциркуляции

Советы: по практической кардиологии; по визуальным методам исследования сердечно-сосудистой системы

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) опубликованы исключительно для использования в личных и образовательных целях. Коммерческое использование не допускается. Ни одна часть Рекомендаций ЕОК не может быть переведена или воспроизведена в любой форме без письменного согласия ЕОК. Для получения разрешения следует направить письменный запрос в Oxford University Press издателю the European Heart Journal, который уполномочен выдавать подобные разрешения от имени ЕОК

Отказ от ответственности. Рекомендации ЕОК отражают мнение ЕОК, которое составлено на основе тщательного анализа имеющихся данных на момент написания. Профессионалам в области здравоохранения рекомендуется руководствоваться им в полной мере при вынесении клинических заключений. Следование рекомендациям, однако, не отменяет индивидуальной ответственности врача при принятии решений, касающихся каждого отдельно взятого пациента, учитывая информацию, полученную от самого пациента и, когда это уместно и необходимо, от его опекунов. Также ответственностью врача является следование действующим на момент назначения правилам и предписаниям в отношении препаратов и оборудования

© 2011 Европейское общество кардиологов. Все права зарезервированы

За разрешением обращайтесь по e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org

Перевод с английского языка и публикация произведены с согласия Европейского общества кардиологов, перевод одобрен экспертами ВНОК, но не является официальным документом

Информация об авторах и рецензентах представлена на сайте ЕОК www.escardio.org/guidelines

Перевод: М.О. Евсеев

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ангиопластика, аспирин, бивалирудин, шунтирование, отделение неотложной кардиологии, клопидогрел, диабет, эноксапарин, Европейское общество кардиологов, фондапаринукс, рекомендации, гепарин, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, прасугрел, стент, тикагрелор, тропонин, нестабильная стенокардия

Таблица 1. Классы рекомендаций

Класс	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	По данным клинических исследований и/или по общему мнению, метод лечения или вмешательство полезны и эффективны	Рекомендованы/показаны
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности метода лечения или вмешательства	
Класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу эффективности метода лечения или вмешательства	Должны быть рассмотрены
Класс IIb	Польза и эффективность метода лечения или вмешательства установлены менее убедительно	Могут быть рассмотрены
Класс III	По данным клинических исследований или общему мнению, метод лечения или вмешательство бесполезны/неэффективны и в некоторых случаях могут быть вредными	Не рекомендованы

1. Преамбула

В рекомендациях суммированы все имеющиеся данные по лечению и профилактике острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST. Они должны помочь врачу при выборе оптимальной стратегии лечения с учетом его возможного влияния на исходы, а также коэффициента польза/риск методов диагностики и терапии.

Европейским обществом кардиологов (ЕОК) и другими организациями в последние годы опубликовано большое число рекомендаций. Учитывая их влияние на клиническую практику, предложены правила разработки и критерии оценки качества рекомендаций, которые делают прозрачным процесс принятия решений. Соответствующую информацию см. на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>). На первом этапе выбирают экспертов в соответствующей области, которые проводят обзор и критический анализ опубликованных данных о лечении или профилактике того или иного состояния (включая оценку коэффициента польза/риск). Если возможно, оценивают исходы для общества в целом. Уровень доказательств и силу доказательств классифицируют по специальным шкалам (табл. 1 и 2). Комитет ЕОК по практическим рекомендациям контролирует и координирует подготовку новых рекомендаций рабочими группами, группами экспертов или консультативными советами. Комитет несет также ответственность за одобрение реко-

мендаций. Когда документ подготовлен и утвержден всеми членами рабочей группы, он направляется на рецензию внешним специалистам. В последующем документ редактируется, окончательно утверждается комитетом по практическим рекомендациям и публикуется.

2. Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности в индустриально развитых странах. Ожидается, что к 2020 г. они займут первое место в структуре смертности в развивающихся странах [1]. Среди сердечно-сосудистых заболеваний чаще всего встречается ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая характеризуется высокой частотой осложнений, в том числе смерти. Клинические проявления ИБС включают в себя «немую» ишемию, стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда (ИМ), сердечную недостаточность и внезапную смерть. Боль в груди относится к числу основных причин неотложных госпитализаций в Европе. Диагностика ОКС у пациентов с болью в груди может быть достаточно трудной задачей, особенно при отсутствии характерных симптомов или электрокардиографических изменений. Несмотря на современное лечение, смертность, частота ИМ и повторных госпитализаций у пациентов с ОКС остаются высокими.

Установлено, что различные клинические варианты ОКС имеют общие механизмы развития. Результаты аутопсийных и клинических исследований свидетельствуют о том, что в основе большинства случаев ОКС лежат разрыв или эрозия атеросклеротической бляшки, которые сопровождаются тромбообразованием и дистальной эмболизацией и приводят к ухудшению перфузии миокарда.

ОКС — это угрожающее жизни атеротромботическое состояние, поэтому разработаны критерии стратификации риска, которые помогают врачам своевременно выбрать тактику индивидуализированного лечения,

Таблица 2. Уровни доказательности

Уровень А	Результаты нескольких рандомизированных клинических исследований или мета-анализа
Уровень В	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень С	Общее мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

включающего в себя применение различных лекарственных средств, а также реваскуляризацию коронарных артерий. Ведущим симптомом является боль в груди, однако ОКС классифицируют на основании изменений на ЭКГ. Выделяют два варианта этого синдрома:

1. Пациенты с острой болью в груди и персистирующим (>20 мин) подъемом сегмента ST — ОКС с подъемом сегмента ST, который обычно отражает полную окклюзию коронарной артерии. У большинства пациентов формируется ИМ с подъемом сегмента ST. Первичная цель лечения — быстрая, полная и стойкая реперфузия путем ангиопластики или тромболизиса.

2. Пациенты с острой болью в груди без стойкого подъема сегмента ST. У таких пациентов наблюдают стойкую или преходящую депрессию сегмента ST, инверсию зубца T, сглаживание зубца T, псевдонормализацию зубца T, однако изменения на ЭКГ могут и отсутствовать. Тактика ведения пациентов предполагает купирование ишемии и симптомов, мониторингирование ЭКГ и повторное определение маркеров некроза миокарда. В зависимости от результатов измерения уровня тропонинов выделяют ИМ без подъема сегмента ST и нестабильную стенокардию (рис. 1). У части пациентов проводимое исследование позволяет исключить ИБС как причину боли в сердце.

Ведение пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST рассматривается в соответствующих рекомендациях Европейского общества кардиологов [2]. В настоящем документе обсуждается лечение пациентов с предпола-

гаемым ОКС без подъема сегмента ST. Он заменяет документ, впервые опубликованный в 2000 г. и измененный в 2002 и 2007 гг. [3]. В рекомендации включены результаты всех исследований, опубликованных в рецензируемых журналах до мая 2011 г.

Уровень доказательства А в настоящем документе — это результаты рандомизированных двойных слепых исследований адекватного размера, предполагавших современную базовую терапию и анализ конечных точек, не подверженных системной ошибке, таких как смерть и ИМ. Результаты рандомизированных, но не двойных слепых исследований и/или исследований, предполагавших анализ менее «твердых» конечных точек (например, рефрактерной ишемии или необходимости в реваскуляризации), считали менее доказательными. При наличии только небольших исследований использовали результаты мета-анализа. Однако даже самые крупные контролируемые исследования не охватывают все аспекты реальной жизни. В связи с этим некоторые рекомендации основываются на результатах анализа подгрупп в более крупных исследованиях при отсутствии соответствующих независимых исследований, обладающих достаточной статистической силой.

2.1. Эпидемиология и естественное течение

Результаты регистров показали, что ОКС без подъема сегмента ST встречается чаще, чем ОКС с подъемом сегмента ST [4]. Ежегодная заболеваемость составляет

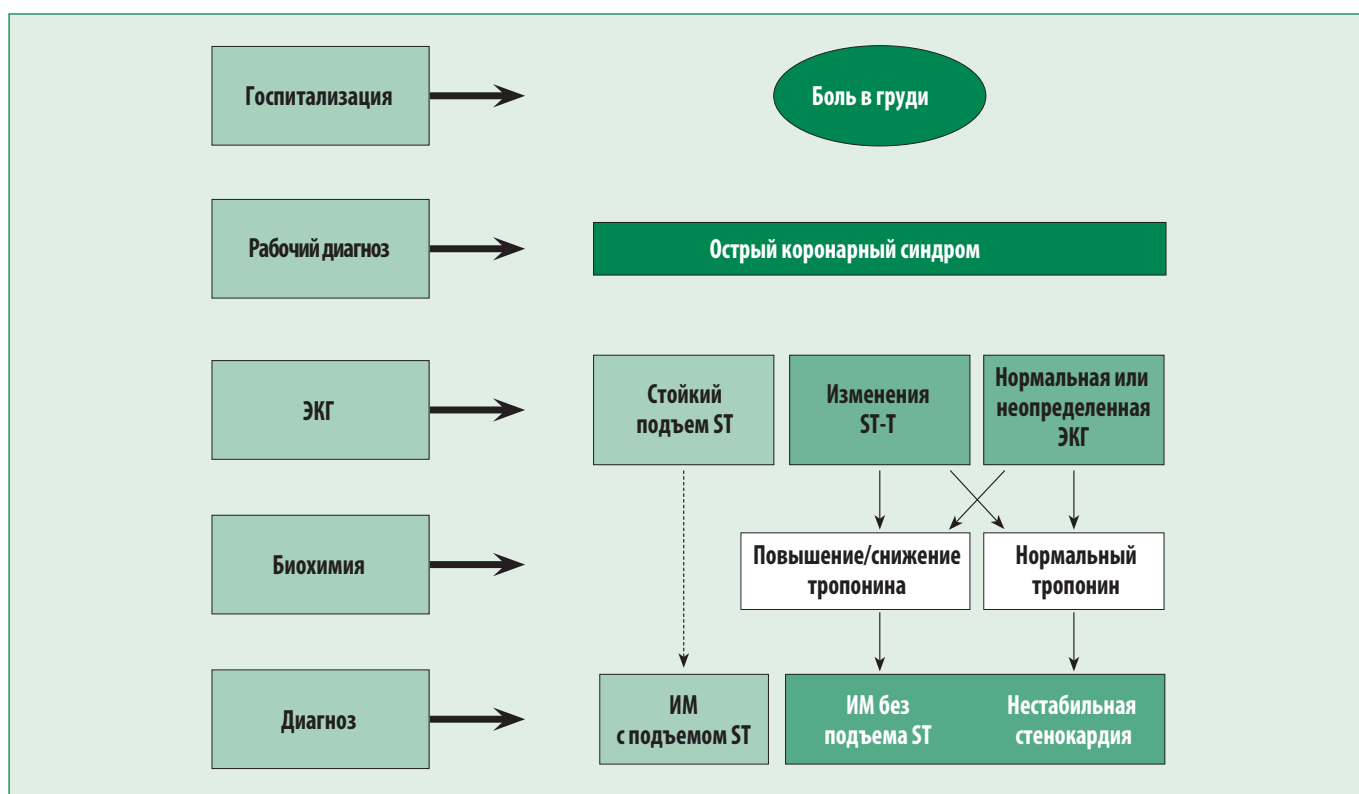


Рис. 1. Спектр ОКС

примерно 3 на 1000 населения, хотя она отличается в разных странах [5]. Госпитальная смертность у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST выше, чем у больных ОКС без подъема сегмента ST (7% и 3-5%, соответственно), однако через 6 мес смертность сопоставима при двух состояниях (12% и 13%, соответственно) [4,6,7]. В отдаленном периоде смертность у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST превышала таковую у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST: например, через 4 года она была в 2 раза выше [8]. Различия естественного течения вариантов ОКС могут отражать особенности пациентов: в частности, больные с ОКС без подъема сегмента ST обычно старше, у них чаще встречаются сопутствующие заболевания, особенно сахарный диабет и почечная недостаточность.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что пациенты с ОКС без подъема сегмента ST нуждаются в интенсивном лечении не только в остром, но и в отдаленном периоде. Дополнительные данные об эпидемиологии и естественном течении ОКС без подъема сегмента ST содержатся в предыдущих рекомендациях [3] и учебнике Европейского общества кардиологов по сердечно-сосудистой медицине [9].

2.2. Патофизиология

ОКС — это угрожающее жизни проявление атеросклероза. Оно обычно развивается в результате острого тромбоза на фоне разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки в коронарной артерии ± вазоконстрикции, которые приводят к внезапному ухудшению коронарного кровотока. Ключевое значение в патогенезе разрыва бляшки имеет воспаление. В редких случаях ОКС имеет неатеросклеротическое происхождение и может быть обусловлен артериитом, травмой, расслоением стенки артерии, тромбоэмболией, врожденными пороками, употреблением кокаина или осложняет катеризацию сердца. Для адекватного лечения необходимо понимать ключевые концепции патогенеза ОКС, в том числе уязвимость бляшки, коронарный тромбоз, уязвимость пациента, эндотелиальную дисфункцию, ускоренный атеротромбоз, вторичные механизмы ОКС без подъема сегмента ST и повреждение миокарда. Предсказать развитие ОКС позволяет наличие небольших бляшек с тонкой оболочкой, крупных бляшек или значительного сужения просвета сосуда [10]. Этот вопрос более подробно рассматривается в предыдущих рекомендациях [3] и учебнике Европейского общества кардиологов по сердечно-сосудистой медицине [9].

3. Диагноз

Ведущим симптомом ОКС обычно является боль в груди. Наличие ОКС без подъема сегмента ST подтверждается с помощью ЭКГ (отсутствие стойкого подъема

сегмента ST). ИМ без подъема сегмента ST и нестабильную стенокардию дифференцируют на основании уровней биомаркеров (тропонинов). Эхокардиографию и сцинтиграфию миокарда используют для исключения других заболеваний. Методы диагностики и стратификации риска тесно связаны друг с другом (см. раздел 4).

3.1. Клиническая картина

Клинические проявления ОКС без подъема сегмента ST включают в себя различные симптомы. Традиционно выделяют несколько клинических вариантов ОКС:

- длительная (≥ 20 мин) ангинозная боль в покое;
- впервые возникшая стенокардия II-III функционального класса по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества [11];
- недавнее прогрессирование ранее стабильной стенокардии, по крайней мере до III функционального класса (стенокардия *crescendo*);
- постинфарктная стенокардия.

Длительный приступ боли в области сердца наблюдается у 80% пациентов, а впервые возникшая стенокардия или прогрессирующая стенокардия — у 20% [12]. Типичный клинический симптом ОКС без подъема сегмента ST — боль или тяжесть за грудиной (грудная жаба), иррадиирующая в левую руку, шею или челюсть, которая может быть интермиттирующей (обычно продолжается несколько мин) или стойкой. Боль может сопровождаться потливостью, тошнотой, болью в животе, одышкой и обмороком. Нередко отмечаются атипичные проявления ОКС, такие как боль в эпигастриальной области, диспепсия, кинжальная боль в груди, плевральная боль или нарастающая одышка. Атипичные симптомы чаще отмечаются у пациентов пожилого возраста (≥ 75 лет), больных сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью или деменцией [13,14]. Отсутствие боли в груди является причиной несвоевременной диагностики и неадекватного лечения [15]. Трудности диагностики обычно возникают в тех случаях, когда ЭКГ нормальная или практически нормальная, или, наоборот, если на исходной ЭКГ имеются изменения, связанные с нарушением внутрижелудочковой проводимости или гипертрофией левого желудочка [16].

Заподозрить диагноз ИБС помогают некоторые особенности клинической картины. Появление симптомов при физической нагрузке или их уменьшение в покое или после приема нитратов подтверждает диагноз ишемии миокарда. Важное значение имеет выявление факторов, провоцирующих развитие ОКС без подъема сегмента ST, таких как анемия, инфекция, воспаление, лихорадка и метаболические или эндокринные заболевания (особенно щитовидной железы).

При наличии клинических симптомов некоторые факторы риска повышают вероятность ИБС и, соответ-

ственно, ОКС без подъема сегмента ST. К ним относятся пожилой возраст, мужской пол, отягощенный семейный анамнез, а также наличие атеросклероза некоронарных артерий, в частности периферических и сонных. Важное диагностическое значение имеет наличие других факторов риска, особенно сахарного диабета и почечной недостаточности, и проявлений ИБС в анамнезе [перенесенный ИМ, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ) в анамнезе].

3.2. Методы диагностики

3.2.1. Физическое обследование

При физическом обследовании изменения часто отсутствуют. Основанием для диагностики и лечения могут быть симптомы сердечной недостаточности или нарушения гемодинамики. Важная цель физического обследования — исключение несердечных причин боли в сердце и неишемических заболеваний сердца (например, тромбоэмболии легочной артерии, расслоения стенки аорты, перикардита, порока клапана сердца) или экстракардиальных причин, таких как острое заболевание легких (пневмоторакс, пневмония или плевральный выпот). Разница АД на верхних и нижних конечностях, аритмичный пульс, шумы в сердце, шум трения перикарда, боль при пальпации и пальпируемое образование в брюшной полости позволяют заподозрить другие диагнозы. Некоторые физические данные, такие как бледность, потливость или тремор, указывают на анемию и тиреотоксикоз, которые могут спровоцировать развитие ОКС без подъема сегмента ST.

3.2.2. Электрокардиография

ЭКГ в 12 отведениях — это первый метод диагностики, который используют при подозрении на ОКС без подъема сегмента ST. ЭКГ следует зарегистрировать в течение первых 10 мин после поступления в приемное отделение или приезда машины скорой помощи. ЭКГ должен немедленно проанализировать опытный врач [17]. Для ОКС без подъема сегмента ST характерны депрессия или преходящий подъем сегмента ST и/или изменения зубца Т [6,18]. Наличие стойкого подъема сегмента ST (≥ 20 мин) указывает на наличие ИМ с подъемом сегмента ST, тактика лечения которого отличается [2]. Если исходная ЭКГ нормальная или результаты ее неоднозначные, то необходимо регистрировать ЭКГ в динамике [18]. Важное значение имеет сравнение полученных данных с предыдущими ЭКГ, особенно при наличии заболеваний сердца, таких как гипертрофия левого желудочка или перенесенный ИМ. ЭКГ следует регистрировать повторно по крайней мере через 3 ч, 6-9 ч и 24 ч после обращения к врачу и немедленно при рецидиве боли в груди или симптомов.

Рекомендуется также зарегистрировать ЭКГ перед выпиской.

Необходимо учитывать, что нормальная ЭКГ не исключает диагноз ОКС без подъема сегмента ST. В частности, при ишемии в бассейне огибающей артерии или изолированной ишемии правого желудочка изменения на ЭКГ в 12 отведениях часто отсутствуют, однако они могут быть выявлены в отведениях V_7-V_9 и отведениях V_{3R} и V_{4R} , соответственно [18]. При эпизодах ишемии миокарда иногда наблюдается преходящая блокада ножек пучка Гиса.

Стандартная ЭКГ в покое неадекватно отражает динамический характер коронарного тромбоза и ишемии миокарда. Почти 2/3 эпизодов ишемии в нестабильную фазу клинически бессимптомные и не регистрируются с помощью стандартной ЭКГ. Соответственно, важное диагностическое значение имеет мониторирование ЭКГ в 12 отведениях.

3.2.3. Биомаркеры

Сердечные тропонины играют центральную роль в диагностике и стратификации риска и позволяют также дифференцировать ИМ без подъема сегмента ST и нестабильную стенокардию. По специфичности и чувствительности тропонины превосходят традиционные сердечные ферменты, такие как креатинкиназа (КК), МВ-фракция КК, и миоглобин. Повышение уровня сердечных тропонинов отражает повреждение кардиомиоцитов, которое при ОКС без подъема сегмента ST может быть связано с дистальной эмболизацией тромбоцитарными тромбами, образующимися в области разрыва или эрозии бляшки. Соответственно, тропонин можно рассматривать как суррогатный маркер активного тромбообразования [19]. При наличии ишемии миокарда (боль в груди, изменения на ЭКГ и появление асинергии стенки сердца) увеличение уровня тропонина указывает на ИМ [18].

У пациентов с ИМ уровень тропонина начинает увеличиваться в течение примерно 4 ч после появления симптомов. Содержание тропонина может оставаться повышенным в течение 2 нед вследствие протеолиза сократительного аппарата. При ОКС без подъема сегмента ST уровень тропонина обычно нормализуется через 48-72 ч. Тропонины Т и I не имеют фундаментальных отличий. Неоднозначные результаты исследований могут быть связаны с особенностями критериев включения, вариабельностью сроков взятия крови и применения различных методов исследования.

В клинической практике необходимо использовать методы, позволяющие надежно исключить (предсказательное значение отрицательного результата) и правильно диагностировать ОКС (предсказательное значение положительного результата). Диагноз ИМ устанавливают, если уровень сердечного тропонина превыша-

Таблица 3. Возможные некоронарные причины повышения уровня тропонина (полужирным шрифтом выделены заболевания, которые имеют важное значение с дифференциально-диагностической точки зрения)

• Хроническая и острая почечная дисфункция
• Тяжелая застойная сердечная недостаточность – острая и хроническая
• Гипертонический криз
• Тахи- или брадиаритмии
• Тромбоз легочной артерии , тяжелая легочная гипертензия
• Воспалительные заболевания, например миокардит
• Острые неврологические заболевания, включая инсульт и субарахноидальное кровоотечение
• Расслоение стенки аорты, порок аортального клапана или гипертрофическая кардиомиопатия
• Ушиб сердца, аблация, стимуляция, кардиоверсия или биопсия миокарда
• Гипотиреоз
• Кардиомиопатия такоцубо
• Инфильтративные заболевания, в том числе амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз, склеродермия
• Токсическое действие лекарств (адриамицин, 5-фторурацил, герцептин, змеиный яд)
• Ожоги (>30% площади поверхности тела)
• Рабдомиолиз
• Пациенты в критическом состоянии (особенно дыхательная недостаточность или сепсис)

ет 99-й перцентиль нормального диапазона. Коэффициент вариации метода должен составлять $\leq 10\%$ [18]. Адекватность такого подхода была установлена в нескольких исследованиях [20,21]. Первые методы анализа тропонинов Т и I были недостаточно точными. Недавно были разработаны высоко- или ультравысокочувствительные методы (пороговый уровень в 10-100 раз ниже), обладающие необходимой точностью. Соответственно, сегодня ИМ удастся диагностировать чаще и раньше [20,21]. Преимущество новых методов анализа, особенно в раннюю фазу, было установлено в проспективных исследованиях [20,21]. Предсказательное значение отрицательного результата при однократном измерении при поступлении составляет $\geq 95\%$ и по крайней мере такое же высокое как при анализе уровней тропонинов в динамике с помощью старых методов. Уровень тропонина может быть нормальным только на очень ранней стадии ИМ. Если провести повторное исследование в течение 3 ч после появления симптомов, то чувствительность диагностики ИМ приближается к 100% [22,23].

Благодаря увеличению чувствительности анализа низкие уровни тропонина сегодня могут быть выявляе-

ны у многих пациентов со стабильной стенокардией [24,25] и здоровых людей [26]. Механизмы увеличения уровня тропонина у таких пациентов не установлены, однако наличие тропонина в крови указывает на неблагоприятный прогноз [24]. Чтобы обеспечить специфичность диагностики ИМ, необходимо дифференцировать хроническое и острое повышение уровня тропонина. Для этого имеет значение степень изменения показателя. Клинически значимое повышение уровня тропонина по сравнению с исходным показателем продолжает дискутироваться. Пограничные изменения уровня тропонина должны превышать естественную вариабельность этого показателя, которую необходимо определить для каждого метода [27].

Другие угрожающие жизни состояния, сопровождающиеся болью в груди, такие как расслаивающая аневризма аорты или тромбоз легочной артерии, также могут привести к увеличению уровней тропонинов, поэтому их необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза. Увеличение концентрации сердечных тропонинов наблюдается также при повреждении миокарда некоронарного происхождения (табл. 3). Эти данные отражают чувствительность маркера в диагностике поражения кардиомиоцитов, поэтому их не следует считать ложноположительными. Ложноположительные результаты анализа уровней тропонинов регистрировали при поражении скелетных мышц или хронической почечной недостаточности. Уровень тропонинов часто повышается при концентрации сывороточного креатинина $\geq 2,5$ мг/дл (221 мкмоль/л) при отсутствии доказанного ОКС; такое повышение также ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [28,29].

Определение уровней биомаркеров у постели больного

Диагноз ОКС без подъема сегмента ST следует установить как можно быстрее, чтобы назначить адекватное лечение. Экспресс-методы позволяют измерить уровни биомаркеров в минимальные сроки [30]. Их следует внедрять в тех случаях, когда в центральной лаборатории не удастся выполнить это исследование в течение 60 мин [31]. Для интерпретации результатов теста не требуются специальные навыки или длительное обучение. Соответственно, исследование могут выполнить различные медицинские работники. Однако результаты этих качественных тестов анализируются визуально, что отражается на полученных данных. Существуют также оптические устройства, позволяющие провести количественный анализ. Тесты обычно надежны, если они положительные. Однако если диагноз нестабильная ИБС остается вероятным, то исследование следует повторить в динамике, а также определить уровни тропонинов в сертифицированной лаборатории. Недавно была показана возможность выделения пациен-

тов низкого риска с помощью экспресс-алгоритма (2 ч), предполагающего применение экспресс-метода измерения уровня тропонинов, индекса риска и ЭКГ [32].

3.2.4. Визуализирующие методы

Неинвазивные методы

Среди неинвазивных методов в острую фазу чаще всего проводят эхокардиографию в связи с доступностью метода. Систолическая функция левого желудочка — это важный прогностический показатель у пациентов с ИБС, который можно легко и точно измерить с помощью эхокардиографии. Опытный специалист может выявить преходящую гипокинезию или акинезию сегментов левого желудочка во время ишемии. Кроме того, метод позволяет дифференцировать расслоение стенки аорты, тромбоэмболию легочной артерии, аортальный стеноз, гипертрофическую кардиомиопатию или перикардальный выпот [33]. В связи с этим эхокардиографию в отделениях интенсивной терапии следует проводить всем пациентам.

Если ЭКГ в 12 отведениях не информативна, а уровни сердечных биомаркеров у пациентов с предполагаемым ОКС нормальные, может быть выполнена сцинтиграфия миокарда с нагрузкой при условии отсутствия боли в сердце. В различных исследованиях применяли также стресс-эхокардиографию, которая характеризовалась высоким предсказательным значением отрицательного результата [34].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца позволяет одновременно оценить функцию и перфузию миокарда и выявить рубцовые изменения, однако этот метод исследования пока малодоступен. В различных исследованиях была показана информативность МРТ в диагностике ОКС [35]. Кроме того, этот метод используют для оценки жизнеспособности миокарда и диагностики миокардита.

Показана также информативность перфузионной сцинтиграфии миокарда, однако этот метод также недостаточно широко доступен в круглосуточном режиме. Сцинтиграфия миокарда в покое была полезной на начальном этапе обследования пациентов с болью в груди, у которых отсутствуют изменения на ЭКГ, или признаки сохраняющейся ишемии, или ИМ [36]. Проба с нагрузкой имеет преимущество, так как она позволяет выявить индуцируемую ишемию.

Мультиспиральную компьютерную томографию (КТ) не применяют для диагностики ишемии, однако этот метод дает возможность прямо визуализировать коронарные артерии. Теоретически с помощью мультиспиральной КТ можно исключить наличие ИБС. В различных исследованиях было показано высокое предсказательное значение отрицательного результата исследования [37–41]. Для исключения ОКС или других

причин боли в груди может быть полезной КТ-ангиография.

Инвазивные методы (коронарная ангиография)

С помощью коронарной ангиографии получают уникальную информацию о наличии и тяжести коронарного атеросклероза, поэтому данный метод по-прежнему считают золотым стандартом. Ангиографию рекомендуют проводить до и после интракоронарного введения вазодилататоров (нитратов), чтобы уменьшить вазоконстрикцию и устранить динамический компонент стеноза, который часто отмечается при ОКС. У пациентов с нарушением гемодинамики (отек легких, гипотония или тяжелые угрожающие жизни аритмии) целесообразно проводить исследования после введения интрааортального баллонного насоса.

Ангиографию следует выполнять в неотложном порядке с диагностическими целями у пациентов высокого риска, а также в тех случаях, когда диагноз не ясен (см. раздел 5.4.). Выявление острой тромботической окклюзии (например, огибающей артерии) имеет особое значение у пациентов с сохраняющимися симптомами или повышением уровня тропонина при отсутствии диагностически значимых изменений на ЭКГ.

В исследованиях TIMI-3B [42] и FRISC-2 [43] было показано, что у 30–38% пациентов с ОКС имеется поражение одной коронарной артерии, а у 44–49% — нескольких (стеноз $\geq 50\%$). Частота стеноза левой главной коронарной артерии составляет от 4–8%. У пациентов с поражением нескольких сосудов, а также ствола левой коронарной артерии имеется самый высокий риск развития серьезных неблагоприятных исходов. Коронарная ангиография в сочетании с данными ЭКГ и асинергией стенки левого желудочка часто позволяет установить, поражение какого сосуда стало причиной ОКС. При ангиографии в типичном случае выявляют эксцентричный стеноз, неровные контуры, изъязвление и дефекты наполнения, которые указывают на наличие интракоронарного тромба. Если трудно оценить тяжесть поражения, то проводят внутрисосудистую эхографию или измеряют фракционный резерв кровотока через >5 дней после события [44]. Эти методы помогают выбрать стратегию лечения.

Выбор сосудистого доступа зависит от опыта врача; этот выбор имеет важное значение, так как геморрагические осложнения оказывают неблагоприятное влияние на клинические исходы. Лучевой доступ ассоциировался со снижением риска кровотечения по сравнению с таковым при феморальном доступе, поэтому первый является предпочтительным при высоком риске геморрагических осложнений при условии, что врач имеет необходимый опыт. При лучевом доступе снижается риск образования крупной гематомы ценой

более высокого облучения пациента и медицинских работников [45]. Феморальный доступ может быть предпочтительным при нарушении гемодинамики, так как он облегчает проведение интрааортальной баллонной контрпульсации.

3.3. Дифференциальный диагноз

Некоторые заболевания сердца и других органов могут имитировать ОКС без подъема сегмента ST (табл. 4). Гипертрофическая кардиомиопатия и пороки сердца (например, аортальный стеноз или аортальная недостаточность) могут сопровождаться типичными симптомами ОКС без подъема сегмента ST, повышенными уровнями биомаркеров или изменениями на ЭКГ [46]. Иногда пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП) также имитирует ОКС. Некоторые такие пациенты страдают ИБС, что может быть причиной диагностических трудностей. Миокардит, перикардит или мио-перикардит различной этиологии могут сопровождаться болью в груди, сходной с типичной стенокардией, и повышением уровней сердечных биомаркеров, изменениями ЭКГ и асинергией стенки левого желудочка. Гриппоподобные симптомы, лихорадка и симптомы со стороны верхних дыхательных путей часто предшествуют развитию этих состояний или сопровождают их. Однако инфекции, особенно верхних отделов дыхательных путей, часто отмечают у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Установить диагноз миокардит или миоперикардит нередко удается только во время госпитализации.

Необходимо также исключать угрожающие жизни заболевания других органов. Например, тромбоэмболия легочной артерии может сопровождаться одышкой, болью в груди и изменениями на ЭКГ, а также повышенными уровнями сердечных биомаркеров. Для диагностики тромбоэмболии легочной артерии определяют уровень Д-димера и проводят эхокардиографию и КТ. Альтернативный метод — МР-ангиография легочных артерий, если этот метод доступен. Расслоение стенки

аорты — это еще одно заболевание, которое необходимо исключать при проведении дифференциального диагноза. ОКС без подъема сегмента ST может быть осложнением расслоения стенки аорты, если оно распространяется на коронарные артерии. Инсульт также может сопровождаться изменениями на ЭКГ, асинергией стенки левого желудочка и повышением уровней сердечных биомаркеров. Наоборот, атипичные симптомы, такие как головная боль и головокружение, в редких случаях могут быть единственным проявлением ишемии миокарда.

4. Оценка прогноза

ОКС без подъема сегмента ST — это нестабильное заболевание, характеризующееся рецидивами ишемии и развитием других осложнений, которые могут привести к смерти или инфаркту миокарда в ближайшем или отдаленном периодах. Цели лечения, включающего в себя применение антиишемических и антитромботических лекарственных средств и различные стратегии реваскуляризации коронарных артерий, — предупредить или снизить риск таких осложнений и улучшить прогноз. Сроки и интенсивность вмешательства выбирают с учетом индивидуального риска. Многие методы лечения повышают риск геморрагических осложнений, который необходимо тщательно взвешивать. Спектр риска, ассоциирующегося с ОКС без подъема сегмента ST, широкий и особенно высокий в первые часы, поэтому его необходимо тщательно оценивать немедленно после первого контакта с врачом. Оценка риска — это непрерывный процесс, который продолжается до выписки пациента из стационара и может в любые сроки оказать влияние на стратегию лечения. Госпитализация пациентов в специальные отделения может улучшить результаты лечения больных с ОКС [47]. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST риск остается повышенным даже после выписки, поэтому они требуют особого внимания.

Таблица 4. Заболевания сердца и других органов, которые могут имитировать ОКС

Сердце	Легкие	Система крови	Сосуды	Желудочно-кишечный тракт	Ортопедические заболевания/инфекции
Миокардит	Тромбоэмболия легочной артерии	Серповидно-клеточная анемия	Расслоение стенки аорты	Спазм пищевода	Остеохондроз шейного отдела позвоночника
Перикардит	Инфаркт легкого	Анемия	Аневризма аорты	Эзофагит	Перелом ребра
Кардиомиопатия	Пневмония Плеврит		Цереброваскулярная болезнь	Язвенная болезнь	Травма/воспаление мышц
Клапанные заболевания	Пневмоторакс			Панкреатит	Костохондрит
Кардиомиопатия такоцубо				Холецистит	Опоясывающий герпес
Травма сердца					

4.1. Клиническая оценка риска

Помимо некоторых универсальных факторов риска, таких как пожилой возраст, сахарный диабет, почечная недостаточность и другие состояния, важное значение для оценки прогноза имеют первые клинические проявления. Например, симптомы в покое прогностически более неблагоприятны, чем симптомы, возникающие при физической нагрузке. У пациентов с интермиттирующими симптомами увеличение числа эпизодов ишемии перед ОКС также оказывает влияние на прогноз. Неблагоприятными прогностическими факторами являются тахикардия, артериальная гипотония или сердечная недостаточность при поступлении; в таких случаях необходимо быстро установить диагноз и назначить лечение [48-50]. У пациентов более молодого возраста с клиническими проявлениями ОКС необходимо исключать применение кокаина, которое сопровождается более распространенным поражением миокарда и повышенным риском осложнений [51].

4.2. Электрокардиографические изменения

ЭКГ при поступлении позволяет предсказать риск в острую фазу. Если изменения на ЭКГ отсутствуют, то прогноз более благоприятный, чем при наличии отрицательных зубцов Т. У пациентов с депрессией сегмента ST прогноз еще хуже и зависит от выраженности и распространенности изменений на ЭКГ [52,53]. Число отведений, в которых определяются депрессия сегмента ST и степень его депрессии, отражают распространенность и тяжесть ишемии и коррелируют с прогнозом [52]. Депрессия сегмента ST $\geq 0,05$ мВ в двух или более соседних отведениях в сочетании с соответствующими клиническими проявлениями позволяет заподозрить ОКС без подъема сегмента ST и имеет прогностическое значение. Небольшую депрессию сегмента ST (0,05 мВ) бывает трудно выявить в клинической практике. Более важное клиническое значение имеет депрессия сегмента ST $\geq 0,1$ мВ. В таких случаях частота смерти и ИМ в течение ближайшего года составляет 11 %. При депрессии сегмента ST $\geq 0,2$ мВ риск смерти увеличивается примерно в 6 раз [53]. Депрессия сегмента ST в сочетании с преходящим его подъемом указывает на еще более высокий риск.

У пациентов с депрессией сегмента ST риск сердечно-сосудистых исходов выше, чем у пациентов с изолированной инверсией ($\geq 0,1$ мВ) зубца Т в отведениях с преобладающим зубцом R, а у последних риск выше, чем у пациентов с нормальной ЭКГ при поступлении. Некоторые авторы высказывали сомнения по поводу прогностического значения изолированной инверсии зубцов Т, однако глубокие симметричные отрицательные зубцы Т в передних грудных отведениях часто отражают выраженный стеноз проксимальной части левой передней нисходящей коронарной артерии и ствола левой коронарной артерии.

Другие изменения, такие как подъем сегмента ST ($\geq 0,1$ мВ) в aVR, ассоциировались с высокой вероятностью стеноза левой основной коронарной артерии или трех коронарных артерий и неблагоприятным прогнозом [53].

Пробы с нагрузкой

При сохранении типичной стенокардии покоя проводить пробу с нагрузкой не следует. Однако проба с физической нагрузкой позволяет сделать прогноз, поэтому ее целесообразно выполнить перед выпиской при отсутствии диагностически значимых изменений на ЭКГ, а также боли, признаков сердечной недостаточности и повышенных уровней биомаркеров в динамике. Ранняя проба с физической нагрузкой характеризуется высоким предсказательным значением отрицательного результата. Показатели, отражающие сократительную функцию миокарда, имеют такое же прогностическое значение, как показатели ишемии миокарда, а комбинация таких показателей позволяет наиболее надежно оценить прогноз [54,55].

Непрерывное мониторирование сегмента ST

В нескольких исследованиях при непрерывном мониторировании сегмента ST было показано, что у 15-30% пациентов с ОКС без подъема сегмента ST наблюдаются преходящие изменения сегмента ST, в основном его депрессия. У таких пациентов повышен риск развития сердечно-сосудистых исходов, в том числе смерти [56]. Мониторирование сегмента ST дополняет прогностическую информацию, полученную на основании ЭКГ в покое, уровней тропонинов и других клинических показателей [56,57].

4.3. Биомаркеры

Биомаркеры отражают различные патофизиологические аспекты ОКС без подъема сегмента ST, такие как повреждение кардиомиоцитов, воспаление, активация тромбоцитов и нейрогуморальных систем. Для оценки риска развития ИМ и смерти в ближайшие 30 дн предпочтительно использовать уровни тропонина Т или I [30,58]. Уровни тропонинов позволяли предсказать и отдаленный прогноз (1 год и более). У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, у которых определяется повышенный уровень тропонина, но не изменена активность MB-фракции КК (доля их составляет около 28% от общего числа пациентов ОКС без подъема сегмента ST), отмечаются более высокий риск и пониженная госпитальная смертность по сравнению с пациентами, у которых повышены уровни обоих биомаркеров [59]. Риск, связанный с повышенными уровнями тропонина, не зависит от других факторов риска, таких как изменения на ЭКГ в покое или при непрерывном мониторировании и маркеры воспаления, и оказывает ад-

дитивное действие на общий риск [60]. Выявление пациентов с повышенными уровнями тропонина имеет значение для выбора тактики ведения ОКС без подъема сегмента ST. Однако при принятии решения не следует учитывать только уровень тропонина, так как в определенных группах пациентов высокого риска, у которых уровень тропонина оставался нормальным, госпитальная летальность достигала 12,7% [61].

Один отрицательный результат теста при первом исследовании может быть недостаточным для исключения ОКС без подъема сегмента ST, так как у многих пациентов уровень тропонина увеличивается в ближайшие часы. В связи с этим рекомендуется повторный анализ через 6-9 ч [27,30]. Разработанный недавно ультрасовременный метод анализа тропонина позволяет надежнее выделить пациентов группы риска и быстро оценить прогноз (дополнительную информацию см. в разделе 3.2.3. и на рис. 5).

Хотя сердечные тропонины являются ключевыми биомаркерами при начальной стратификации риска, в клинических исследованиях изучалось прогностическое значение многочисленных других биомаркеров. Среди них лучше всего изучены и используются в обычной практике высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) и мозговой натрийуретический пептид (МНП). Натрийуретические пептиды, такие как МНП и его N-терминальный фрагмент предшественника МНП (NT-проМНП), — это высокочувствительные и достаточно специфичные маркеры дисфункции левого желудочка. Ретроспективные исследования показали, что повышенные уровни МНП или NT-проМНП у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST сопровождаются увеличением смертности в 3-5 раз, а увеличение риска не зависит от уровней тропонина или вЧСРБ [62]. Риск смерти оставался повышенным даже после внесения поправки на возраст, класс по Killip и фракцию выброса левого желудочка [60]. Уровни мозговых натрийуретических пептидов через несколько дней после появления симптомов позволяют предсказать прогноз точнее, чем уровни при поступлении. Натрийуретические пептиды — это информативные маркеры в неотложных ситуациях у пациентов с болью в груди или одышкой, в частности они позволяли дифференцировать сердечные и несердечные причины одышки. Однако при оценке отдаленного прогноза они имеют ограниченное значение при начальной стратификации риска и, соответственно, выбора тактики ведения пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [62].

Среди многочисленных маркеров воспаления, которые изучались на протяжении последнего десятилетия, СРБ, измеренный с помощью высокочувствительного метода, лучше всего изучен и ассоциировался с неблагоприятными исходами. Установлено, что даже у пациентов с тропонин-отрицательным ОКС без подъема

сегмента ST повышенные уровни вЧСРБ (≥ 10 мг/л) позволяют предсказать смертность в отдаленном периоде (от 6 мес до 4 лет) [60,63,64]. Исследование FRISC подтвердило, что повышенные уровни вЧСРБ ассоциируются с повышенной смертностью в раннем периоде и в отдаленные сроки (более 4 лет) [65]. Сходные результаты были получены в крупных когортах пациентов, которых направляли на плановое ЧКВ. Самый высокий риск имели пациенты с персистирующим повышением уровня вЧСРБ [66]. Однако вЧСРБ не имеет никакого значения в диагностике ОКС.

Гипергликемия при поступлении — это мощный предиктор смерти и сердечной недостаточности даже у пациентов без диабета [67,68]. Недавно было показано, что уровни гликемии натощак в начале госпитализации позволяют предсказать смертность лучше, чем уровни глюкозы при поступлении [68]. Кроме того, изменения уровней гликемии натощак во время пребывания в стационаре тесно ассоциируются с исходами, а стойко нарушенная гликемия натощак указывает на неблагоприятный прогноз [67].

Некоторые показатели общего анализа крови также являются неблагоприятными прогностическими факторами. Риск неблагоприятных исходов повышается у пациентов с анемией [69,70]. Увеличение числа лейкоцитов или снижение числа тромбоцитов в крови при поступлении также ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [70].

Нарушение функции почек — это независимый предиктор смертности в отдаленном периоде у пациентов с ОКС [60,71]. Сывороточная концентрация креатинина — это менее надежный индикатор функции почек, чем клиренс креатинина или расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ), так как она зависит от различных факторов, включая возраст, массу тела, расу и прием различных лекарственных препаратов. Предложены несколько методов расчета СКФ на основании сывороточного уровня креатинина, в частности формулы Кокрофта-Голта и MDRD. Смертность в отдаленном периоде экспоненциально увеличивается при снижении СКФ/клиренса креатинина.

Новые биомаркеры

В клинических исследованиях изучались также другие биомаркеры с целью более точной оценки риска, а также более раннего исключения диагноза ОКС. Наиболее перспективными считают биомаркеры, отражающие процессы сосудистого воспаления и оксидативного стресса. К ним, в частности, относят миелопероксидазу, фактор роста 15 и ассоциированную с липопротеином фосфолипазу A2 [72-75]. Для ранней диагностики ОКС могут быть использованы белок, связывающийся с жирными кислотами [76], или альбумин, модифицирующийся при ишемии [77], а также марке-

ры системного стресса (копептин) [78]. Однако их дополнительное значение, особенно по сравнению с высокочувствительными методами измерения уровня тропонина, не изучалось, что не позволяет дать какие-либо практические рекомендации.

4.4. Индексы риска

Количественная оценка риска имеет важное значение для выбора метода лечения ОКС. Разработаны несколько индексов риска ишемических осложнений и кровотечений, которые рассчитывают в различные сроки. В клинической практике предпочтительно применение простых показателей.

Риск исходов

Для оценки риска ишемических исходов в ближайшие и средние сроки чаще всего используют индексы GRACE [50] или TIMI [49], которые несколько отличаются друг от друга (выборки пациентов, исходы, сроки, а также предикторы, которые оценивают на основании исходных показателей, анамнеза, клинических проявлений, гемодинамических изменений, ЭКГ, лабораторных показателей и лечения). По данным прямого сравнения [79,80], индекс GRACE позволяет точнее всего стратифицировать риск как при поступлении, так и перед выпиской (табл. 5). Однако он предполагает сложные расчеты, требующие применения компьютера или специальных программ (расчеты могут быть выполнены online; <http://www.outcomes.org/grace>). Добавление уровней биомаркеров (например, NT-проМНП) позволяет дополнительно повысить информативность индекса GRACE и улучшить оценку риска в отдаленном периоде [81].

Рассчитать индекс TIMI проще (учитываются только 6 показателей), однако по точности он уступает индексу GRACE [80]. Это связано с тем, что при расчете суммарного индекса не учитываются ключевые факторы риска, такие как класс по Killip, частота сердечных сокращений и систолическое АД [82].

Риск кровотечений

Кровотечение ухудшает прогноз у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, поэтому необходимо предпринимать все меры для профилактики геморрагических осложнений. Выделяют несколько факторов, которые позволяют предсказать риск больших кровотечений во время госпитализации. На основании регистров и когортных исследований (ОКС и ЧКВ) разработаны индексы риска кровотечения. Например, индекс CRUSADE (www.crusadebleedingscore.org/) был предложен на основании соответствующего регистра, в который были включены 71 277 пациентов. В последующем этот индекс был валидирован в когорте из 17 857 пациентов из той же когорты (табл. 6) [83]. При увеличе-

Таблица 5. Смертность в стационаре и в течение 6 мес [50] в группах низкого, среднего и высокого риска, выделенных на основании индекса GRACE

Группа риска (терциль)	Индекс GRACE	Госпитальная смертность (%)
Низкий	≤108	<1
Средний	109–140	1–3
Высокий	>140	>3
Группа риска (терциль)	Индекс GRACE	Смертность в течение 6 мес после выписки (%)
Низкий	≤88	<3
Средний	89–118	3–8
Высокий	>118	>8

Таблица 6. Индекс риска кровотечений CRUSADE [83]

Алгоритм расчета индекса риска больших кровотечений CRUSADE в стационаре		
Предикторы		Индекс
Исходный гематокрит, %		
<31		9
31–33,9		7
34–36,9		3
37–39,9		2
≥40		0
Клиренс креатинина, мл/мин		
≤15		39
>15–30		35
>30–60		28
>60–90		17
>90–120		7
>120		0
Частота сердечных сокращений в минуту		
≤70		0
71–80		1
81–90		3
91–100		6
101–110		8
111–120		10
≥121		11
Пол		
Мужчины		0
Женщины		8
Признаки ХСН при поступлении	Нет	0
	Да	7
Заболевание сосудов в анамнезе	Нет	0
	Да	6
Сахарный диабет	Нет	0
	Да	6
Систолическое АД, мм рт. ст.		
≤90		10
91–100		8
101–120		5
121–180		1
181–200		3
≥201		5
С разрешения Circulation 2009. CRUSADE=Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines		

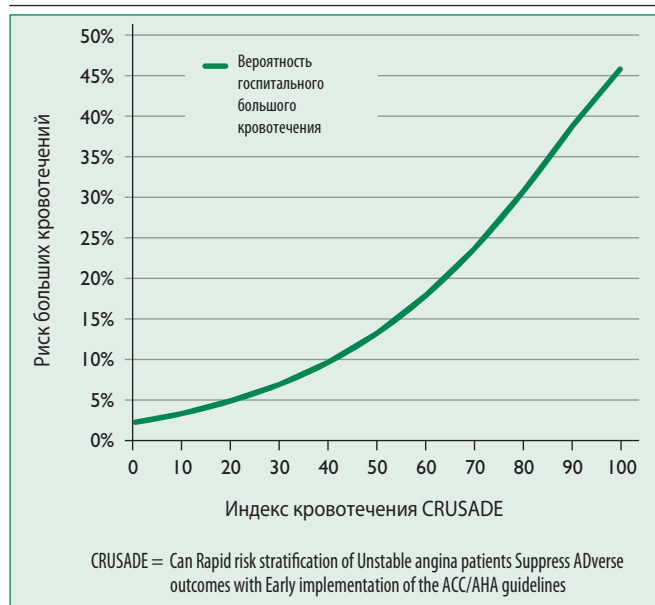


Рис. 2. Риск больших кровотечений в зависимости от индекса CRUSADE (www.crusadebleedingscore.org/)

нии индекса частота больших кровотечений постепенно увеличивалась (рис. 2). Этот индекс позволял достаточно точно оценить риск кровотечений на основании различных факторов, которые оценивали при поступлении и на фоне лечения. При расчете индекса не

учитывается возраст, однако он используется при расчете клиренса креатинина [83].

Другой индекс риска кровотечений был разработан на основании обследования 17 421 пациента, включенного в исследования ACUTY и HORIZONS [84]. Были выделены 6 независимых исходных предикторов (женский пол, пожилой возраст, повышенный сывороточный уровень креатинина, число лейкоцитов, анемия, ИМ с подъемом или без подъема сегмента ST) и 1 фактор, отражающий лечение (лечение гепарином или блоком гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов против применения только бивалирудина). Индекс позволяет выделить пациентов с повышенным риском кровотечений, не связанных с КШ, и смерти в течение 1 года, однако он не был валидирован в независимом когортном исследовании.

Оба индекса были предложены на основании обследования пациентов, у которых применяли в основном или исключительно феморальный доступ для катетеризации сердца. Их предсказательное значение может быть ниже при применении лучевого доступа. Любой индекс не может заменить мнение врача, основывающееся на клинических данных, однако индексы представляют собой объективный инструмент, который используют для оценки риска кровотечений у конкретного пациента или в определенной выборке.

Рекомендации по диагностике и оценке риска

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
У больных с подозрением на ОКС без повышения сегмента ST диагностика и оценка кратковременного риска должны опираться на анамнез, симптомы, данные объективного обследования, ЭКГ (повторную или при мониторинге) и биомаркеры	I	A	16,18,27,30, 56,57,58
Больные с ОКС должны поступать в специализированные отделения интенсивной кардиологии	I	C	47
Следует использовать разработанные индексы для оценки прогноза и риска кровотечений (например GRACE, CRUSADE)	I	B	50,83
ЭКГ в 12 отведениях, зарегистрированная в течение 10 мин после первого контакта с больным, должна быть немедленно расшифрована опытным врачом. Она должна быть повторена при рецидиве симптомов, через 6-9, 24 ч и перед выпиской	I	B	17,18
Следует использовать дополнительные ЭКГ отведения (V_{3R} , V_{4R} , V_{7-9}) в том случае, если ЭКГ в стандартных отведениях неинформативна	I	C	18
Необходимо срочное определение в крови сердечных тропонинов Т или I. Результаты должны быть готовы в течение 60 мин. Если первый анализ неинформативен, его следует повторить через 6-9 ч. Повторный анализ через 12-24 ч целесообразен, если причины ОКС всё еще не ясны	I	A	27,30
Алгоритм быстрого (0-3 ч) исключения ОКС рекомендуется, когда имеется возможность применить высокочувствительный метод определения тропонина (рис. 5)	I	B	20,21,23
Эхокардиография рекомендуется всем больным для оценки региональной и глобальной функции левого желудочка для уточнения диагноза	I	C	-
Коронарная ангиография показана больным, у которых необходимо определить степень выраженности ИБС или инфаркт-зависимую артерию (раздел 5.4)	I	C	-
Компьютерная томография с коронарной ангиографией может рассматриваться в качестве альтернативы инвазивной ангиографии для исключения ОКС при маловероятной ИБС и когда определения тропонина и ЭКГ малоинформативны	IIa	B	37-41
Неинвазивный стресс-тест для выявления индуцированной ишемии рекомендуется больным без возобновления загрудинной боли, с нормальной ЭКГ, с отрицательным тропонином и низким уровнем риска прежде чем применение инвазивной стратегии	I	A	35,54,55

4.5. Риск в отдаленном периоде

Помимо факторов, позволяющих предсказать ближайший прогноз, выделяют также предикторы риска в отдаленном периоде. Они имеют важное значение для пересмотра риска и могут привести к интенсификации начальной тактики лечения. К таким факторам относят осложненное течение ОКС, систолическую функцию левого желудочка, тяжесть ИБС, наличие реваскуляризации и признаки резидуальной ишемии по данным неинвазивных методов.

5. Лечение

5.1. Антиишемические препараты

Антиишемические препараты снижают потребность миокарда в кислороде (за счет уменьшения частоты сердечных сокращений, АД, преднагрузки или сократимости миокарда) или увеличивают доставку кислорода к миокарду (за счет дилатации коронарных артерий).

Бета-адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы подавляют эффекты циркулирующих катехоламинов на миокард и уменьшают потребность его в кислороде за счет снижения частоты сердечных сокращений, АД и сократимости. Благоприятные эффекты бета-адреноблокаторов были установлены у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и стабильной стенокардией [85,86]. В двух двойных слепых рандомизированных исследованиях бета-адреноблокаторы сравнивали с плацебо у пациентов с нестабильной стенокардией [87,88]. При мета-анализе было показано, что лечение бета-адреноблокатором вызывает снижение относительного риска прогрессирования и развития ИМ с подъемом сегмента ST на 13% [89]. Хотя в этих относительно небольших исследованиях не было подтверждено снижение смертности у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, тем не менее, можно экстраполировать результаты более крупных рандомизированных исследований бета-адреноблокаторов у больных ИМ [90]. В регистре CRUSADE, в который включали пациентов с ИМ без подъема сегмента ST/нестабильной стенокардией из 509 американских больниц с 2001 по 2004 гг., у больных, получавших бета-адреноблокаторы в острый период, выявили снижение скорректированного риска госпитальной летальности на 34% (3,9% и 6,9%, соответственно; $p < 0,001$) [91].

При систематизированном обзоре литературы не было убедительно подтверждено снижение госпитальной летальности при раннем применении бета-адреноблокаторов у пациентов с острым или предполагаемым ИМ. Был сделан вывод, что имеющиеся данные не позволяют рекомендовать назначение бета-адреноблокаторов в первые 8 ч после развития ОКС [92]. В пользу данной рекомендации свидетельствуют результаты исследования COMMIT, в которое в основ-

ном включали пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST. У пациентов группы метопролола частота кардиогенного шока была значительно выше, чем в контрольной группе (5,0% и 3,9%; $p < 0,0001$) [93]. После исключения результатов COMMIT из мета-анализа было выявлено изменение относительного риска (ОР) госпитальной летальности [ОР 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77–0,96] в пользу бета-адреноблокатора [92].

Нитраты

Применение нитратов при нестабильной стенокардии преимущественно основывается на патофизиологических данных и клиническом опыте. Терапевтические эффекты нитратов и сходных препаратов, таких как синдонимины, связано с действием на периферические и коронарные сосуды. В основном эффективность нитратов, вероятно, отражает дилатацию вен, которая приводит к снижению преднагрузки миокарда и конечного диастолического объема левого желудочка, в результате чего уменьшается потребление миокардом кислорода. Кроме того, нитраты расширяют нормальные, а также атеросклеротически измененные коронарные артерии и увеличивают коронарный коллатеральный кровоток.

Исследования нитратов у пациентов с нестабильной стенокардией были небольшими и неконтролируемыми. Эффективность этих препаратов в профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях не изучалась. Хотя при анализе результатов исследования TIMI-7 не был подтвержден протективный эффект хронической терапии нитратами в отношении нестабильной стенокардии или ИМ [94], в регистре GRACE применение нитратов ассоциировалось с изменением структуры ОКС в пользу развития ОКС без подъема сегмента ST, а не ИМ с подъемом сегмента ST, и с уменьшением уровней маркеров некроза миокарда [95].

У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, которым необходима госпитализация, внутривенное введение нитратов купирует симптомы и вызывает регресс депрессии сегмента ST более эффективно, чем их сублингвальное применение [96]. Дозу следует постепенно увеличивать, пока не будут купированы симптомы (стенокардия и/или одышка), при условии отсутствия побочных эффектов (особенно головной боли или гипотонии). При постоянном приеме нитратов развивается привыкание, которое зависит как от дозы, так и от длительности лечения.

Нитраты не следует назначать пациентам, принимающим ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил или тадалафил), учитывая риск выраженной вазодилатации и критического снижения АД.

Рекомендации по применению антиишемических препаратов

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Пероральное или внутривенное введение нитратов показано для купирования стенокардии; внутривенное введение нитратов рекомендуется пациентам с рецидивирующей стенокардией и/или сердечной недостаточностью	I	C	–
Пациенты с ОКС, получавшие бета-адреноблокаторы до госпитализации, должны продолжать лечение, если класс по Killip не составляет $\geq$ III	I	B	91
Пероральные бета-адреноблокаторы показаны всем пациентам с дисфункцией левого желудочка (см. раздел 5.5.5.) при отсутствии противопоказаний	I	B	86,90,91
Антагонисты кальция рекомендуется применять для купирования симптомов у пациентов, получающих нитраты и бета-адреноблокаторы (дигидропиридины), а также у пациентов с противопоказаниями к лечению бета-адреноблокаторами (бензотиазепины или фенилэтиламины)	I	B	88
Антагонисты кальция рекомендуются пациентам с вазоспастической стенокардией	I	C	-
Внутривенное введение бета-адреноблокатора при поступлении возможно у пациентов со стабильной гемодинамикой (класс по Killip <III), артериальной гипертонией и/или тахикардией	IIa	C	93
Применение нифедипина или других дигидропиридинов не рекомендуется; их следует применять только в комбинации с бета-адреноблокаторами	III	B	88

Антагонисты кальция

Антагонисты кальция — это вазодилататоры. Некоторые из них оказывают также прямое действие на атриовентрикулярное проведение и частоту сердечных сокращений. Выделяют три класса антагонистов кальция, которые отличаются друг от друга по химическому строению и фармакологическому действию: дигидропиридины (такие как нифедипин), бензотиазепины (дилтиазем) и фенилэтиламины (верапамил). Препараты этих классов отличаются по степени вазодилатирующего действия, снижения сократимости миокарда и замедления атриовентрикулярной проводимости. Недигидропиридиновые антагонисты кальция могут вызвать атриовентрикулярную блокаду. Нифедипин и амлодипин оказывают более выраженное расширяющее действие на периферические артерии, в то время как дилтиазем дает менее выраженный вазодилатирующий эффект. Препараты всех классов оказывают сопоставимое расширяющее действие на коронарные артерии. Соответственно, антагонисты кальция — это препараты выбора при вазоспастической стенокардии. Дилтиазем и верапамил обладают сопоставимой симптоматической эффективностью и эквивалентны бета-адреноблокаторам [97,98].

Влияние антагонистов кальция на прогноз больных ОКС без подъема сегмента ST изучалось только в небольших рандомизированных исследованиях. Среди дигидропиридинов в основном применяли нифедипин. Во всех исследованиях лечение нифедипином было неэффективным при ИМ или во вторичной профилактике после ИМ, а исследование HINT было прекращено досрочно в связи с более высокой частотой повторного ИМ в группе нифедипина по сравнению с группой метопролола [88]. Напротив, в исследованиях DAVIT-I и DAVIT-II применение верапамила привело к снижению риска внезапной смерти, повторного инфарк-

та и смерти от любых причин; эффект препарата был наиболее выраженным у пациентов с сохранной функцией левого желудочка [99]. Сходная тенденция была отмечена в исследованиях дилтиазема [100]. В отличие от бета-адреноблокаторов антагонисты кальция, по-видимому, не обладают общими эффектами, характерными для всего класса.

Другие антиангинальные препараты

Никорандил, открывающий калиевые каналы, снижал частоту комбинированной первичной конечной точки у пациентов со стабильной стенокардией, однако он не изучался у пациентов с ОКС [101]. Ивабрадин, селективно ингибирующий If каналы синусового узла, может применяться у отдельных пациентов при наличии противопоказаний к лечению бета-адреноблокаторами [102]. Ранолазин оказывает антиангинальное действие за счет ингибирования позднего натриевого тока. Он не влиял на риск основных сердечно-сосудистых исходов в исследовании MERLIN-TIMI 36, но снижал частоту рецидивирующей ишемии [103].

5.2. Антитромбоцитарные препараты

Активация и последующая агрегация тромбоцитов играют основную роль в развитии артериального тромбоза и, соответственно, рассматриваются как ключевые мишени при лечении ОКС. Антитромбоцитарную терапию следует начинать как можно раньше, чтобы снизить риск как острых ишемических осложнений, так и повторных атеротромботических событий. Для ингибирования тромбоцитов используют препараты 3 классов, которые отличаются по механизму действия.

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ-1), блокирует образование тромбоксана A_2 и вызывает необратимую блокаду функции тромбоцитов. Однако для эффективного

лечения и профилактики коронарного тромбоза необходимо ингибировать дополнительные пути агрегации тромбоцитов. Взаимодействие АДФ с P2Y₁₂ рецепторами тромбоцитов играет важную роль в активации и агрегации тромбоцитов и усиливает начальный ответ клеток на повреждение сосудов. Блокаторы P2Y₁₂ рецепторов широко применяют для лечения ОКС. Тиенопиридины клопидогрел и прасугрел — это пролекарства, которые превращаются в активные молекулы, необратимо связывающиеся с P2Y₁₂ рецепторами. Новым препаратом является тикагрелор — производное пиримидина, которое после биотрансформации необратимо связывается с P2Y₁₂ рецепторами, блокирует сигнальную систему АДФ и активацию тромбоцитов. Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов, предназначенные для внутривенного введения (абциксимаб, эптифибатид и тирофибан), оказывают действие на последний общий этап агрегации тромбоцитов.

5.2.1. Аспирин

В исследованиях, проводившихся 30 лет назад, было показано, что аспирин снижает частоту повторного ИМ и смерти у пациентов с нестабильной стенокардией [отношение шансов (ОШ) 0,47; 95% ДИ 0,37–0,61; $p < 0,001$] [104–106]. Лечение рекомендуется начинать с нагрузочной дозы обычного аспирина (150–300 мг), который следует разжевать [107]. Альтернативный путь — внутривенное введение аспирина, однако эта форма препарата не изучалась в рандомизированных контролируемых исследованиях и не везде доступна. Суточная поддерживающая доза 75–100 мг по эффективности сопоставима с более высокими дозами, но реже вызывает желудочно-кишечные расстройства [108]; последние служат причиной отмены препарата у 1% больных. Аллергические реакции на аспирин (анафилактический шок, кожная сыпь и астматические реакции) встречаются редко (<0,5%). У части пациентов возможно десенсибилизация.

Аспирин надежно ингибирует ЦОГ-1, поэтому мониторингирование его эффектов при хорошей приверженности не требуется. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как ибупрофен, обратимо блокируют ЦОГ-1 и препятствуют ее необратимому ингибированию под действием аспирина, а также могут оказывать протромботическое действие вследствие ингибирования ЦОГ-2. Соответственно, НПВП повышают риск ишемических осложнений, поэтому их применения следует избегать [109].

5.2.2. Блокаторы P2Y₁₂ рецепторов

5.2.2.1. Клопидогрел

Информация о блокаторах P2Y₁₂ рецепторов приведена в табл. 7. Тиклопидин был первым тиенопиридином, который изучался у пациентов с ОКС, однако

позднее он был заменен клопидогрелом в связи с побочными эффектами. Сегодня тиклопидин можно применять у пациентов с аллергией на клопидогрел, хотя возможна перекрестная реактивность. В исследовании CURE лечение клопидогрелом в нагрузочной дозе 300 мг, а затем по 75 мг/сут в течение 9–12 мес в сочетании с аспирином привело к снижению частоты сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или инсульта по сравнению с монотерапией аспирином (9,3% и 11,4%; ОР 0,80; 95% ДИ 0,72–0,90; $p < 0,001$) у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, у которых были повышены уровни сердечных биомаркеров или определялась депрессия сегмента ST, а также у пациентов в возрасте старше 60 лет без ИБС в анамнезе [110]. Снижение риска развития ИМ было достоверным. Отмечена тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности и частоты инсульта. Благоприятный эффект был сопоставимым во всех подгруппах пациентов, отличавшихся по уровню сердечно-сосудистого риска, а также у пожилых людей, пациентов с отклонениями сегмента ST от изолинии, больных с повышенными и нормальными уровнями биомаркеров, перенесших и не перенесших ЧКВ, пациентов с диабетом. Эффект сохранялся в течение первых 30 дн, а также в последующие 11 мес [111]. После отмены клопидогрела возможно увеличение риска неблагоприятных исходов, особенно у пациентов, получавших консервативное лечение [112]. Однако польза продолжения терапии более 12 мес не установлена.

В группе клопидогрела выявили увеличение частоты больших кровотечений (3,7% и 2,7%; ОР 1,38; 95% ДИ 1,13–1,67; $p = 0,001$), однако достоверное увеличение частоты угрожающих жизни и фатальных кровотечений отсутствовало [110]. Во всей когорте, включая пациентов, направленных на реваскуляризацию (ЧКВ или КШ), польза клопидогрела перевешивала риск кровотечений. Лечение клопидогрелом у 1000 пациентов позволяло избежать 21 случая сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта ценой 7 дополнительных случаев кровотечения, требующего трансфузии крови, и 4 дополнительных случаев угрожающих жизни кровотечений [113].

В нагрузочной дозе 600 мг клопидогрел оказывает более быстрое и мощное действие, чем в дозе 300 мг [114, 115]. В поддерживающей дозе 150 мг/сут клопидогрел также давал несколько более выраженный и постоянный эффект, чем в дозе 75 мг/сут [116]. В исследовании CURRENT-OASIS [117] сравнивали эффективность клопидогрела в нагрузочной дозе 600 мг, затем 150 мг/сут (в течение 7 дней) и 75 мг/сут и стандартных доз у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST или ОКС без подъема сегмента ST. В исследование включали пациентов с признаками ишемии миокарда и повышенными уровнями сердечных биомаркеров. Ко-

ронарную ангиографию с целью выполнения ЧКВ проводили как можно раньше, но не позднее, чем через 72 ч после рандомизации. В целом клопидогрел в более высокой дозе не имел преимуществ перед обычной схемой. Частота сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта через 30 дн была сопоставимой в двух группах [4,2% и 4,4%, соответственно; ОШ 0,94; 0,83–1,06; $p=0,30$], однако было отмечено увеличение частоты больших кровотечений, которые оценивали по критериям CURRENT (2,5% и 2,0%; ОШ 1,24; 1,05–1,46; $p=0,01$) или TIMI (1,7% и 1,3%; ОШ 1,26; 1,03–1,54; $p=0,03$), а также необходимости в гемотрансфузиях (2,2% и 1,7%; ОШ 1,28; 1,07–1,54; $p=0,01$). В выборке больных (17623 пациента; у 63,1% из них имелся ОКС без подъема сегмента ST), которым выполнено ЧКВ, отмечено снижение риска комбинированной первичной конечной точки, включавшей в себя сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт (3,9% и 4,5%; ОШ 0,86; 95% ДИ 0,74–0,99; $p=0,039$) за счет уменьшения частоты ИМ на фоне применения клопидогрела в более высокой дозе (2,0% и 2,6%; ОШ 0,69; 95% ДИ 0,56–0,87; $p=0,001$). Частота тромбоза стента [по критериям Academic Research Consortium (ARC)] значительно снизилась независимо от типа стента, в том числе частота определенного или вероятного тромбоза (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,56–0,87; $p=0,001$) и частота определенного тромбоза (ОШ 0,54; 95% ДИ 0,39–0,74; $p=0,0001$). Большие кровотечения, которые диагностировали в соответствии с критериями CURRENT, при применении клопидогрела в двойной дозе встречались чаще, чем при лечении стандартной дозой (1,6% и 1,1%; ОШ 1,41; 95% ДИ 1,09–1,83; $p=0,009$). Однако частота больших кровотечений в соответствии с критериями TIMI достоверно не отличалась между группами (1,0% и 0,7%; ОШ 1,36; 95% ДИ 0,97–1,90; $p=0,074$). Значительного увеличения риска фатальных или внутричерепных кровотечений или кровотечений, связанных с КШ, в основной группе не выявили. Результаты лечения существенно не отличались у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST. Снижение риска первичной комбинированной конечной точки было сопоставимым в этих двух выборках пациентов (ИМ с подъемом сегмента ST: 4,2% и 5,0%; ОШ 0,83; 95% ДИ 0,66–1,05; $p=0,117$; ОКС без подъема сегмента ST: 3,6% и 4,2%; ОШ 0,87; 95% ДИ 0,72–1,06; $p=0,167$) [108].

Фармакодинамический ответ на клопидогрел очень вариабельный, что связано с несколькими факторами, включая генетический полиморфизм. Клопидогрел превращается в активный метаболит в печени в два этапа, которые опосредуются изоферментами цитохрома P450, включая CYP3A4 и CYP2C19. Кроме того, всасывание клопидогрела (и прасугрела) регулируется Р-гликопротеином (кодируется ABCB1), который представ-

ляет собой АТФ-зависимый эффлюксный насос и транспортирует различные молекулы через внеклеточные и внутриклеточные оболочки. В частности он экспрессируется эпителиальными клетками кишечника, а повышенная экспрессия или функция Р-гликопротеина может отразиться на биодоступности лекарственных веществ, являющихся его субстратами. В результате эффективность образования активного метаболита клопидогрела значительно отличается у разных людей и зависит (в числе других факторов, таких как возраст, наличие диабета и функция почек) от генетических полиморфизмов, определяющих функцию Р-гликопротеина и CYP2C19 [118]. Нуклеотидные полиморфизмы ABCB1 и CYP2C19, сопровождающиеся частичной или полной утратой функции ферментов, ассоциировались с уменьшением степени ингибирования агрегации тромбоцитов и увеличением риска сердечно-сосудистых исходов, хотя результаты исследований, посвященных этому вопросу, были противоречивыми [119, 120]. Хотя генетические тесты не являются рутинными в клинической практике, предпринимались попытки идентификации пациентов, плохо отвечающих на клопидогрел, на основании анализа функции тромбоцитов *ex vivo* [121]. Сохранение высокой реактивности тромбоцитов после начала лечения клопидогрелом ассоциировалось с повышенным риском тромбоза стента и других ишемических исходов [122, 123]. Однако клиническое значение тестирования функции тромбоцитов окончательно не установлено. В единственном рандомизированном исследовании, в котором дозу клопидогрела адаптировали с учетом остаточной реактивности тромбоцитов, не было отмечено клинических преимуществ увеличения дозы препарата, несмотря на умеренное усиление блокады функции тромбоцитов [124]. В настоящее время проводятся несколько исследований с целью изучения целесообразности модификации антитромбоцитарной терапии на основании результатов анализа функции тромбоцитов, однако в настоящее время рекомендовать измерение агрегации тромбоцитов при лечении клопидогрелом у больных ОКС нельзя.

Ингибиторы протонной помпы, которые подавляют CYP2C19, особенно омепразол, снижают антитромбоцитарную активность клопидогрела *ex vivo*, однако убедительных клинических данных, подтверждающих возможность увеличения риска ишемических исходов при сочетанном применении клопидогрела и ингибиторов протонной помпы, нет [125, 126]. В одном рандомизированном исследовании (было прекращено досрочно в связи с отсутствием спонсора) сравнивали результаты применения клопидогрела в сочетании с омепразолом и одного клопидогрела в течение 12 мес у пациентов, нуждавшихся в двойной антитромбоцитарной терапии, включая больных, перенесших ЧКВ, пациен-

Таблица 7. Результаты исследований блокаторов P2Y₁₂ рецепторов

Исследование	Выборка	Препараты	Первичная конечная точка	Смертность	ИМ	Цереброваскулярные нарушения	Тромбоз стент ^а	Кровотечения
CURE (2001) [110]	12 562 пациентов с ОКС без подъема ST	Клопидогрел 75 мг (300 мг нагрузочная доза) или плацебо	СС- смерть, ИМ, инсульт: клопидогрел 9,3% плацебо 11,4% (p<0,001) APP 2,1%; ORP 20%; NNT 48	Сердечно-сосудистая: клопидогрел 5,1% плацебо 5,5% (p=незначимо) (p=незначимо)	Клопидогрел 5,2% Плацебо 6,7% (p не указан)	Клопидогрел 1,2% Плацебо 1,4% (p не указан)	Нет данных	Большое кровотечение ^б Клопидогрел 3,7% Плацебо 2,7% (p=0,001) NNT: 100
PCI Cure (2001) [146]	2658 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, перенесших ОКС	Как в CURE (после ЧКВ клопидогрел в течение 1 мес в обеих группах)	СС смерть, ИМ или неоплодная реваскуляризация в течение 30 дн: клопидогрел 4,5%, плацебо 6,4% APP 1,9%; ORP 30%; NNT 53	Клопидогрел 2,4% Плацебо 2,3% (p=незначимо)	Клопидогрел 4,5% Плацебо 6,4% (p не указан)	Нет данных	Нет данных	Большое кровотечение ^б Клопидогрел 2,7% Плацебо 2,5% (p=0,69)
TRITON (2007) [130]	13 608 пациентов с ОКС без подъема ST (74%) или ИМ с подъемом ST (26%), перенесших ЧКВ	Прасугрел 10 мг (60 мг нагрузочная доза) или клопидогрел 75 мг (300 мг нагрузочная доза)	СС смерть, ИМ или инсульт: прасугрел 9,9% клопидогрел 12,1% (p<0,001) APP 2,2%; ORP 27%; NNT 45	Сердечно-сосудистая смертность: прасугрел 2,1%, клопидогрел 2,4% (p=0,31) Общая: прасугрел 3,0% клопидогрел 3,2% (p=0,64)	Прасугрел 7,3% Клопидогрел 9,5% (p<0,001)	Прасугрел 1,0% Клопидогрел 1,0% (p=0,93)	Прасугрел 1,1% Клопидогрел 2,4% (p<0,001)	Большие кровотечения, не связанные с АКШ ^с : прасугрел 2,4% клопидогрел 1,8% (p=0,03) NNT: 167 Большие кровотечения, связанные с АКШ: прасугрел 13,4% клопидогрел 3,2% (p<0,001) NNT: 10 (АКШ)
PLATO (2009) [132]	18 624 ОКС без подъема ST 59%, ИМ с подъемом ST 38% (инвазивное и неинвазивное лечение)	Тикагрелор 90 мг два раза в день (180 мг нагрузочная доза) или клопидогрел 75 мг (300 мг нагрузочная доза)	Смерть от сосудистых причин, ИМ, инсульт: тикагрелор 9,8%, клопидогрел 11,7% (p<0,001) APP 1,9%; ORP 16%; NNT 53	Сосудистые причины: тикагрелор 4,0%, клопидогрел 5,1% (p=0,001). Любые причины: тикагрелор 4,5%, клопидогрел 5,9% (p<0,001)	Тикагрелор 5,8% Клопидогрел 6,9% (p=0,005)	Тикагрелор 1,5% Клопидогрел 1,3% (p=0,22)	См. ниже	Большие кровотечения ^с : тикагрелор 11,6%, клопидогрел 11,2% (p=0,43) NNT: не применимо. Кровотечения, не связанные с АКШ: тикагрелор 4,5%, клопидогрел 3,8% (p=0,03) NNT: 143 (которым не проводится АКШ)
PLATO [133]	13 408 (инвазивная стратегия) ОКС без подъема ST 50,9% ИМ с подъемом ST 49,1%	Как в PLATO	Смерть от сосудистых причин, ИМ и инсульт: тикагрелор 9,0%, клопидогрел 10,7% (p=0,0025) APP 1,7%; ORP 16%; NNT 59	Сердечно-сосудистая: тикагрелор 3,4%, клопидогрел 4,3% (p=0,025) Любые причины: тикагрелор 3,9%, клопидогрел 5,0% (p=0,010)	Тикагрелор 5,3% Клопидогрел 6,6% (p=0,0023)	Тикагрелор 1,2% Клопидогрел 1,1% (p=0,65)	Тикагрелор 2,2% Клопидогрел 3,0% (p=0,014)	Большие кровотечения ^с : тикагрелор 11,6% клопидогрел 11,5% NNT: не применимо
CURRENT OASIS 7 (2010) [117]	25 086 (инвазивная стратегия) ОКС без подъема ST 63% ИМ с подъемом ST 37%	Клопидогрел (600 мг нагрузочная доза, 150 мг дни 2-7, затем 75 мг) или стандартной дозе (150 мг нагрузочная доза, затем 75 мг /сут)	СС смерть, ИМ или инсульт (30 дн): двойная доза 4,2%, стандартная доза 4,4% (p=0,30)	Сердечно-сосудистая: двойная доза 2,1%, стандартная доза 2,2%. Любые причины: двойная доза 2,3%, стандартная доза 2,4%	Двойная доза 1,9% Стандартная доза 2,2% (p=0,09) 0,5% (p=0,95)	Двойная доза 0,5% Стандартная доза 0,5% (p=0,95)	Нет данных	Большие кровотечения ^с : Двойная доза 2,5% Стандартная доза 2,0% (p=0,01) NNT: 200
CURRENT PCI (2010) [108]	17 263 пациентов, перенесших ЧКВ (стендирование – 95%) ОКС без подъема ST 63% ИМ с подъемом ST 37%	Как в CURRENT	СС смерть, ИМ или инсульт (30 дн): двойная доза 3,9%, стандартная доза 4,5% (p=0,039); APP 0,6%; ORP 14%; NNT 167	Сердечно-сосудистая: двойная доза 1,9%, стандартная доза 1,9%. Любые причины: двойная доза 1,9%, стандартная доза 2,1%	Двойная доза 2,0% Стандартная доза 2,6% (p=0,018)	Двойная доза 0,4% Стандартная доза 0,4% (p=0,56)	Абсолютные показатели не приведены (снижение ОР на 31% при применении двойной дозы)	Большие кровотечения ^с : Двойная доза 1,6% Стандартная доза 1,1% (p=0,009) NNT: 200

^а АКШ вероятный или определенный. ^б Критерии CURE. ^с В конце наблюдения (не только в течение 30 дн). ^д Критерии TIMI. ^е Критерии PLATO. ^ф Учитывали только двойную слеую часть исследования (клопидогрел в высокой или низкой дозах). ^г Критерии CURRENT. АКШ=Academic Research Consortium, APP=абсолютное снижение риска, ORP=относительное снижение риска, NNT=число пациентов, которых следует пролечить для профилактики одного исхода

тов с ОКС и др. Увеличения частоты ишемических исходов отмечено не было, однако в группе омепразола наблюдалось снижение риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [127]. Частота ишемических событий была низкой, что не позволяет сделать вывод о влиянии омепразола на эффективность клопидогрела у пациентов более высокого риска. Мощные ингибиторы (например, кетоконазол) или индукторы (например, рифампицин) CYP3A4 могут значительно снизить или усилить, соответственно, ингибирующий эффект клопидогрела, однако эти препараты редко применяют у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST.

Нежелательные эффекты клопидогрела. Помимо кровотечений при лечении клопидогрелом могут наблюдаться желудочно-кишечные расстройства (диарея, дискомфорт в животе) и сыпь. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и дискразии крови встречаются редко. При аллергии на клопидогрел возможна десенсибилизация.

5.2.2.2. Прасугрел

Прасугрел в два этапа превращается в активный метаболит, который по химическому строению сходен с активным метаболитом клопидогрела [119]. Первый этап биотрансформации происходит под действием эстераз плазмы, а второй осуществляется в печени при участии изоферментов CYP. Соответственно, прасугрел оказывает более быстрое и постоянное ингибирующее действие на тромбоциты по сравнению с клопидогрелом [128]. Ответ на прасугрел существенно не зависит от действия ингибиторов CYP, включая ингибиторы протонной помпы, и полиморфизма гена CYP2C19, а также функции ABCB1 [129].

В исследовании TRITON-TIMI 38 сравнивали прасугрел в нагрузочной дозе 60 мг, а затем 10 мг/сут и клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг, а затем 75 мг/сут после ЧКВ у пациентов, не получавших ранее клопидогрел; показаниями к ЧКВ были острый ИМ с подъемом сегмента ST (первичное вмешательство) или недавно перенесенный ИМ с подъемом сегмента ST, а также ОКС без подъема сегмента у пациентов среднего или высокого риска [130]. Пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, которым проводилось консервативное лечение, в исследование не включали. Критериями включения были симптомы ишемии в течение 72 ч, индекс риска TIMI ≥ 3 и отклонение сегмента ST ≥ 1 или повышенные уровни сердечного биомаркера. В когорте пациентов с ОКС без подъема сегмента ST ($n=10074$) лечение исследуемым препаратом начинали в течение 1 ч после ангиографии, подтвердившей возможность ЧКВ. Частота комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт) составила 11,2% в группе клопидогрела и 9,3% в груп-

пе прасугрела (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,73–0,93; $p=0,002$); снижение ее частоты во второй группе в основном отражало достоверное снижение риска развития ИМ (с 9,2% до 7,1%; на 23,9%; 95% ДИ 12,7–33,7; $p<0,001$) [130]. Частота нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти достоверно не отличалась между группами. Во всей когорте частота определенного или вероятного тромбоза стента (по критериям ARC) в группе прасугрела значительно снизилась по сравнению с группой клопидогрела (1,1% и 2,4%, соответственно; ОШ 0,48; 95% ДИ 0,36–0,64; $p<0,001$). Соответствующие показатели у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST не известны.

Во всей когорте в группе прасугрела отмечалось значительное увеличение частоты больших (по критериям TIMI) кровотечений, не связанных с КШ (2,4% и 1,8%; ОШ 1,32; 95% ДИ 1,03–1,68; $p=0,03$), в основном за счет спонтанных кровотечений (1,6% и 1,1%; ОШ 1,51; 95% ДИ 1,09–2,08; $p=0,01$), а не кровотечений, связанных с пункцией артерии (0,7% и 0,6%; ОШ 1,18; 95% ДИ 0,77–1,82; $p=0,45$). В группе прасугрела значительно увеличился риск угрожающих жизни кровотечений (1,4% и 0,9%; ОШ 1,52; 95% ДИ 1,08–2,13; $p=0,01$), а также фатальных кровотечений (0,4% и 0,1%; ОШ 4,19; 95% ДИ 1,58–11,11; $p=0,002$). У пациентов с цереброваскулярными нарушениями в анамнезе риск кровотечений при лечении прасугрелом перевешивал его пользу [130]. Кроме того, не было отмечено «чистой» клинической пользы лечения у пациентов в возрасте ≥ 75 лет и больных с низкой массой тела (≤ 60 кг). Более выраженный клинический эффект без увеличения риска кровотечений наблюдался у пациентов с диабетом. У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина ≤ 60 мл/мин) и нормальной функцией почек (клиренс креатинина >60 мл/мин) эффективность препарата не отличалась.

Нежелательные эффекты прасугрела. Частота других нежелательных явлений в исследовании TRITON была сопоставимой в группах прасугрела и клопидогрела. Тромбоцитопения встречалась в двух группах с одинаковой частотой (0,3%), в то время как нейтропения реже развивалась в группе прасугрела ($<0,1\%$ и $0,2\%$; $p=0,02$).

5.2.2.3. Тикагрелор

Тикагрелор принадлежит к новому химическому классу (циклопентилтриазолопиримидины) и является пероральным обратимым ингибитором P2Y₁₂ рецепторов с периодом полувыведения из плазмы около 12 ч. Степень блокады P2Y₁₂ рецепторов зависит от уровня тикагрелора в плазме и в меньшей степени его метаболита. Как и прасугрел, он оказывает более быстрое и постоянное действие, чем клопидогрел. Кроме того, его действие прекращается быстрее,

Таблица 8. Блокаторы P2Y₁₂ рецепторов

	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор
Класс	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Триазолопиримидин
Обратимость действия	Необратимое	Необратимое	Обратимое
Активность	Пролекарство; активность ограничивается метаболизмом	Пролекарство, активность не ограничивается метаболизмом	Активный препарат
Начало действия ^a	2–4 ч	30 мин	30 мин
Длительность действия	3–10 дн	5–10 дн	3–4 дн
Отмена перед большой операцией	5 дн	7 дн	5 дн

^aИнгибирование агрегации тромбоцитов на 50%

поэтому функция тромбоцитов также восстанавливается в более короткие сроки (табл. 8) [131]. Тикагрелор увеличивает уровни препаратов, которые метаболизируются под действием CYP3A, таких как симвастатин, в то время как умеренные ингибиторы CYP3A, такие как дилтиазем, увеличивают уровни и снижают скорость прекращения действия тикагрелора.

В исследовании PLATO рандомизировали пациентов с ОКС без подъема сегмента ST среднего или высокого риска (которым планировалось консервативное или инвазивное лечение) или ИМ с подъемом сегмента ST (которым планировалось первичное ЧКВ). Пациентам назначали клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг, а затем по 75 мг/сут или тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг, а затем 90 мг два раза в день [132]. При выполнении ЧКВ пациентам разрешалось ввести дополнительно нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг (суммарная нагрузочная доза 600 мг) или плацебо и рекомендовалось ввести дополнительно 90 мг тикагрелора (или соответствующего плацебо), если ЧКВ выполняли более чем через 24 ч после приема первой нагрузочной дозы. Лечение продолжали в течение 12 мес (минимальная длительность составляла 6 мес, а медиана — 9 мес) [132]. В целом в исследование были включены 11 067 пациентов с ИМ без подъема сегмента ST или нестабильной стенокардией. Пациентов с ОКС в исследование включали в течение 24 ч после появления симптомов при наличии по крайней мере двух из следующих критериев: повышение биомаркеров некроза миокарда; ишемические изменения сегмента ST; повышенный риск (возраст ≥60 лет, ИМ или КШ в анамнезе, стеноз по крайней мере двух коронарных артерий ≥50%, цереброваскулярная болезнь, сахарный диабет, заболевание периферических сосудов или хроническая дисфункция почек). Во всей когорте частота комбиниро-

рованной первичной конечной точки снизилась с 11,7% в группе клопидогрела до 9,8% в группе тикагрелора (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,77–0,92; $p<0,001$). Смертность от сосудистых причин снизилась с 5,1% до 4,0% (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,69–0,91; $p=0,001$), а частота ИМ — с 6,9% до 5,8% (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,75–0,95; $p=0,005$). Смертность от инсульта достоверно не отличалась (1,3% и 1,5%; $p=0,22$). Частота определенного тромбоза стента снизилась с 1,9% до 1,3% ($p<0,01$), а общая смертность — с 5,9% до 4,5% ($p<0,001$).

Частота больших кровотечений, которые диагностировали в соответствии с критериями PLATO, достоверно не отличалась между группами клопидогрела и тикагрелора (11,2% и 11,6%, соответственно; $p=0,43$). Частота больших кровотечений, не связанных с КШ, увеличилась с 3,8% в группе клопидогрела до 4,5% в группе тикагрелора (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,02–1,38; $p=0,03$). Частота больших кровотечений, связанных с КШ, была сопоставимой в группах тикагрелора и клопидогрела (7,4% и 7,9%, соответственно; $p=0,32$). Небольшие кровотечения в группе тикагрелора развивались чаще, чем в группе клопидогрела. Смертность от кровотечений в целом не отличалась между группами (0,3%), несмотря на более высокую частоту фатальных внутримозговых кровотечений в группе тикагрелора. У пациентов с положительным исходным тропонином частота первичной конечной точки значительно снизилась в группе тикагрелора (10,3% и 12,3%; ОШ 0,85; 95% ДИ 0,77–0,94), в отличие от пациентов с нормальным уровнем тропонина (7,0% и 7,0%). Значительное снижение риска первичной конечной точки выявили также у пациентов с окончательным диагнозом ИМ без подъема сегмента ST (11,4% и 13,9%; ОШ 0,83; 95% ДИ 0,73–0,94), в отличие от пациентов с окончательным диагнозом нестабильной стенокардии (8,6% и 9,1%, соответственно; ОШ 0,96; 95% ДИ 0,75–1,22). Хотя снижение частоты тромбоза стента при лечении тикагрелором было отмечено в ранние сроки [133], благоприятный эффект на риск ИМ и смерти продолжал нарастать в течение 12 мес [132].

Тикагрелор снижал раннюю и позднюю смертность после КШ. У 1 261 пациента, перенесшего КШ и получавшего исследуемый препарат в течение <7 дн до операции, частота комбинированной первичной конечной точки составила 10,6% в группе тикагрелора и 13,1% в группе клопидогрела (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,60–1,16; $p=0,29$). Общая смертность при лечении тикагрелором снизилась с 9,7% до 4,7% (ОШ 0,49; ДИ 0,32–0,77; $p<0,01$), сердечно-сосудистая смертность — с 7,9% до 4,1% (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,32–0,85; $p<0,01$), смертность от других причин — с 2,0% до 0,7% ($p=0,07$). Частота больших кровотечений, связанных с КШ, достоверно не отличалась между двумя группами. В соответ-

ствии с протоколом, лечение тикагрелором возобновляли, когда его применение считалось безопасным с точки зрения кровотечений (см. ниже) [134].

Нежелательные эффекты тикагрелора. Помимо увеличения частоты небольших и не связанных с КШ больших кровотечений нежелательные эффекты тикагрелора включали в себя одышку, увеличение частоты желудочковых пауз и бессимптомной гиперурикемии [132,135,136]. Одышка, вызванная тикагрелором, чаще всего (до 15%) развивается в течение первой недели после начала лечения и может быть преходящей или сохраняется до прекращения лечения, однако она обычно не требует прекращения лечения [132,137]. Одышка, по-видимому, не связана с ухудшением функции сердца или легких [137]. Желудочковые паузы при применении тикагрелора в основном представляют собой бессимптомные эпизоды ночной синоатриальной блокады. Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с выраженной синоатриальной блокадой или атриовентрикулярной блокадой II-III степени, если пациенту не установлен постоянный водитель ритма. Механизмы развития одышки и желудочковых пауз не установлены [137]. В исследовании PLATO в группе тикагрелора было выявлено несколько более выраженное увеличение сывороточного уровня креатинина, однако разница между группами отсутствовала через 1 мес после прекращения лечения [132]. Частота желудочно-кишечных расстройств и сыпи была сходной в двух группах [136].

5.2.2.4. Отмена блокаторов P2Y₁₂ рецепторов перед операцией

У пациентов с ОКБ без подъема сегмента ST двойную антитромбоцитарную терапию следует начинать рано, так как польза перевешивает риск во всех случаях. Высказывалось предположение, что тиаенопиридины следует на время отменить перед ангиографией, учитывая возможную необходимость в КШ. В нескольких исследованиях было отмечено увеличение риска больших кровотечений у пациентов, получавших клопидогрел перед КШ. В исследовании CURE медиана времени до КШ составила 26 дн; в среднем операцию проводили через 12 дн после госпитализации [113]. Решение об отмене препарата принимали лечащие врачи. Эффективность клопидогрела в профилактике ишемических исходов по сравнению с плацебо была отмечена перед операцией (ОР 0,82; 95% ДИ 0,58–1,16) и отсутствовала после нее (ОР 0,97; 95% ДИ 0,75–1,26). Частота больших кровотечений была выше в группе клопидогрела (ОР 1,27; 95% ДИ 0,96–1,69), однако она снижалась в случае отмены клопидогрела за 5 дн до КШ. В последующих наблюдательных исследованиях было выявлено значительное увеличение частоты гемотрансфузий и повторных операций, но не смертно-

сти в тех случаях, когда клопидогрел применяли в течение 5 дн до КШ [138-140]. В исследовании ACUTY 1 539 пациентов перенесли КШ, а 50,9% из них получали клопидогрел до операции. У последних пациентов отмечалось увеличение длительности госпитализации (12,0 и 8,9 дня, соответственно; $p=0,0001$), но снижение частоты ишемических осложнений (смерть, ИМ или внеплановая реваскуляризация) через 30 дн (12,7% и 17,3%; $p<0,01$), которое не сопровождалось увеличением частоты больших кровотечений, не связанных с КШ (3,4% и 3,2%; $p=0,87$), или больших кровотечений после КШ (50,3% и 50,9%; $p=0,83$) по сравнению с пациентами, не получавшими клопидогрел перед КШ. Прием клопидогрела перед операцией был независимым предиктором снижения частоты ишемических исходов, но не влиял на риск кровотечений [141]. Причиной увеличения частоты кровотечений могут быть не только сроки применения клопидогрела перед КШ, но и другие факторы. У 4 974 пациентов, которым проводилось плановое и внеплановое КШ, независимыми предикторами кровотечений (повторное вмешательство по поводу кровотечения, трансфузия эритроцитарной массы или снижение гематокрита более чем на 15%) были исходный гематокрит ($p<0,0001$), искусственное кровообращение ($p<0,0001$), опыт сосудистого хирурга, выполнявшего КШ ($p=0,02$), женский пол ($p<0,0001$), пониженный клиренс креатинина ($p=0,0002$), стенокардия ($p=0,0003$), введение блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов перед КШ ($p=0,0004$) и число суженных сосудов ($p=0,002$) [142]. Лечение клопидогрелом в течение 5 дн до операции не ассоциировалось с более высоким риском кровотечения после внесения поправки на другие факторы риска (ОР 1,23; 95% ДИ 0,52–2,10; $p=0,45$).

Отменять клопидогрел у пациентов высокого риска, например, с сохраняющейся ишемией миокарда в сочетании со стенозом ствола левой коронарной артерии и тяжелым проксимальным стенозом нескольких артерий, не рекомендуется. Таким пациентам следует проводить КШ на фоне лечения клопидогрелом, однако необходимо уделять особое внимание мерам, направленным на профилактику кровотечения [143]. Если риск кровотечения очень высокий, например, при повторном КШ или сложном КШ в сочетании с операцией на клапане, оправдан перерыв в лечении клопидогрелом на 3-5 дн перед операцией даже у пациентов с активной ишемией миокарда (см. ниже).

В исследовании PLATO лечение клопидогрелом и тикагрелором рекомендовали на время прекратить за 5 и 1-3 дн, соответственно, до КШ. У пациентов, получавших исследуемые препараты в течение 7 дн до КШ, частота больших кровотечений, связанных с операцией, и гемотрансфузий, достоверно не отличалась между

группами клопидогрела и тикагрелора [134]. Хотя частота нефатального ИМ и инсульта в двух группах была сопоставимой в этой когорте, смертность была в 2 раза ниже в группе тикагрелора (4,7% и 9,7%; ОШ 0,49; 95% ДИ 0,32–0,77; $p < 0,01$); в основном разница была достигнута в ранние сроки после КШ. 36% пациентов каждой группы возобновили лечение тикагрелором или клопидогрелом в течение 7 дн после операции, 26-27% – более чем через 7 дней и 37-38% – больше не принимали препарат [134]. Оптимальные сроки возобновления антитромботической терапии после КШ не установлены.

5.2.2.5. Прекращение двойной антитромбоцитарной терапии

Отмена антитромбоцитарных препаратов может привести к увеличению частоты рецидивирующих

осложнений [112,144]. Прекращение двойной анти-тромбоцитарной терапии вскоре после имплантации стента повышает риск подострого его тромбоза, который характеризуется неблагоприятным прогнозом; смертность через 1 мес достигает 15-45%. Временное прекращение двойной антитромбоцитарной терапии перед хирургическим вмешательством более чем через 1 мес после ОКС обоснованно у пациентов без стента, выделяющего лекарства. Если необходим перерыв в двойной антитромбоцитарной терапии, например, в случае неотложного хирургического вмешательства (например, нейрохирургического) или развития большого кровотечения, которое не удастся контролировать местными средствами, эффективных альтернативных методов лечения не существует. Обсуждалась возможность применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ), однако их эффективность не доказана [145].

Рекомендации по применению пероральных антитромбоцитарных препаратов

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
При отсутствии противопоказаний аспирин следует назначать всем пациентам в нагрузочной дозе 150-300 мг, а затем продолжать лечение в дозе 75-100 мг независимо от выбранной стратегии ведения	I	A	107,108
Блокатор P2Y ₁₂ следует как можно раньше добавить к аспирину и продолжать терапию в течение 12 мес при отсутствии противопоказаний, таких как высокий риск кровотечения	I	A	110,130,132
Применение ингибитора протонной помпы (предпочтительно не омепразола) в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией рекомендуется пациентам с желудочно-кишечным кровотечением или язвенной болезнью в анамнезе, а также с множественными другими факторами риска (инфекция, вызванная <i>Helicobacter pylori</i> , возраст ≥ 65 лет, сочетанное лечение антикоагулянтами или стероидами)	I	A	125–127
В течение 12 мес после ОКС не рекомендуется отменять блокаторы P2Y ₁₂ рецепторов на длительный срок, если отсутствуют клинические показания	I	C	–
Тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, затем 90 мг два раза в сут) рекомендуется назначать всем пациентам со средним и высоким риском ишемических исходов (например, с повышенным уровнем тропонина) независимо от начальной стратегии лечения, в том числе пациентам, получавшим клопидогрел (который следует отменить после назначения тикагрелора)	I	B	132
Прасугрел (нагрузочная доза 60 мг, затем 10 мг/сут) рекомендуется назначать пациентам, не получавшим ранее блокаторы P2Y ₁₂ рецепторов (особенно больным диабетом), у которых известна анатомия коронарных артерий и планируется ЧКВ (при отсутствии высокого риска кровотечений или других противопоказаний)	I	B	130
Клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сут) рекомендуется назначать пациентам, которые не могут принимать тикагрелор или прасугрел	I	A	110,146,147
Если планируется инвазивное лечение, а назначение тикагрелора и прасугрела невозможно, рекомендуется применение нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг (или прием дополнительной дозы 300 мг перед ЧКВ после приема начальной нагрузочной дозы 300 мг)	I	B	108,114,115
После ЧКВ возможно применение клопидогрела в более высокой поддерживающей дозе 150 мг/сут, если отсутствует повышенный риск кровотечения	IIa	B	108
Увеличение поддерживающей дозы клопидогрела на основании анализа функции тромбоцитов не рекомендуется, хотя оно возможно в отдельных случаях	IIb	B	124
При применении клопидогрела в отдельных случаях возможны генотипирование и/или оценка функции тромбоцитов	IIb	B	119,121
У пациентов, получавших блокаторы P2Y ₁₂ рецепторов и нуждающихся в плановом хирургическом вмешательстве (включая КШ), операцию рекомендуется отложить по крайней мере на 5 дн после отмены тикагрелора или клопидогрела и на 7 дн после отмены прасугрела, если это возможно и отсутствует высокий риск ишемических осложнений	IIa	C	–
После КШ следует как можно быстрее возобновить лечение тикагрелором или клопидогрелом, когда терапия представляется безопасной	IIa	B	134
Комбинация аспирина с НПВП (селективными ингибиторами ЦОГ-2 и неселективными НПВП) не рекомендуется	III	C	–

В инструкциях по применению всех трех ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов указано, что их следует отменить за 7 дн до операции. Однако тактика ведения пациентов, которых направляют на хирургическое вмешательство на фоне двойной антитромбоцитарной терапии, зависит от степени неотложности операции, а также индивидуального риска тромбообразования и кровотечения. Большинство хирургических вмешательств могут выполнены на фоне двойной антитромбоцитарной терапии или по крайней мере монотерапии ацетилсалициловой кислотой; при этом риск кровотечений считают приемлемым. Для оценки риска и выбора оптимальной стратегии необходим мультидисциплинарный подход (кардиолог, анестезиолог, гематолог и хирург).

У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST необходимо взвешивать риск кровотечений во время операции и повторных ишемических осложнений, связанных с прекращением антитромбоцитарной терапии. При этом следует учитывать характер операции, риск ишемических исходов и тяжесть ИБС, срок, прошедший после ОКС или ЧКВ (если оно было выполнено), наличие стента, выделяющего лекарства, и риск тромбоза стента. При хирургических операциях, сопровождающихся низким или средним риском кровотечения, целесообразно продолжать двойную антитромбоцитарную терапию. Если приемлемо умеренное подавление P2Y₁₂ во время вмешательств, например при выполнении КШ в ранние сроки после ОКС, то препараты можно отменить незадолго до операции. В таких случаях целесообразно прекратить прием клопидогрела за 5 дн до хирургического вмешательства или позднее, если валидированный метод оценки функции тромбоцитов подтверждает низкий ответ на клопидогрел. Прасургел отменяют за 7 дн до операции, а тикагрелор – за 5 дн. Если прекращение антитромбоцитарной терапии перед операцией сопровождается высоким риском (например, в первые недели после имплантации стента), некоторые авторы рекомендовали назначить обратимый антитромбоцитарный препарат с коротким периодом полувыведения, например, ингибиторы GP IIb/IIIa рецепторов тирофибан или эптифибатид, однако эффективность такого подхода пока не доказана. Двойную антитромбоцитарную терапию следует возобновить, когда она представляется безопасной.

5.2.3. Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов

Три блокатора GP IIb/IIIa рецепторов предназначены для внутривенного введения и принадлежат к различным классам: абциксимаб – фрагмент моноклональных антител, эптифибатид – циклический пептид, тирофибан – пептидомиметик. При мета-анализе 29 570 пациентов, которым планировалось ЧКВ после первичного консервативного ведения, было выявлено снижение относительного риска смерти или нефатального ИМ

при лечении блокаторами GP IIb/IIIa рецепторов на 9% (10,7% и 11,5%; $p=0,02$) [149]. У пациентов, получавших только консервативное лечение, риск смерти или ИМ при применении блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов не отличался от такового в группе плацебо. Лечение этими препаратами было эффективным только во время ЧКВ (10,5% и 13,6%; ОШ 0,74; 95% ДИ 0,57–0,96; $p=0,02$). Применение блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов сопровождалось увеличением частоты больших кровотечений, но не внутричерепных кровотечений. Первые исследования этих препаратов проводились в тот период, когда отсутствовали клопидогрел или новые блокаторы P2Y₁₂ рецепторов.

«Upstream» терапия или выборочное применение блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов при ЧКВ

В исследовании ACUTITY Timing сравнивали результаты выборочного (только во время ЧКВ) и рутинного применения блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов до вмешательства (upstream) у 9 207 пациентов [150]. В первой группе блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов применяли у 55,7% пациентов в течение 13,1 ч, а во второй группе – у 98,3% пациентов в течение 18,4 ч. В целом 64% пациентов получали тиенопиридины перед ангиографией или ЧКВ. Частота больших кровотечений, не связанных с КШ, в течение 30 дн была ниже на фоне выборочного применения блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов (4,9% и 6,1%; ОР 0,80; 95% ДИ 0,67–0,95; $p=0,009$), в то время как частота ишемических исходов достоверно не отличалась между двумя группами (7,9% и 7,1%; ОР 1,12; 95% ДИ 0,97–1,29; $p=0,13$). Суммарная частота ишемических исходов и больших кровотечений (чистый клинический эффект) через 30 дн была сходной (11,7% и 11,7%; ОР 1,00; 95% ДИ 0,89–1,11; $p=0,93$; значение p для сопоставимости <0,001).

В исследовании EARLY-ACS были рандомизированы 9 492 пациентов, которым планировалось инвазивное лечение. Пациентам вводили эптифибатид или плацебо в ранние сроки; кроме того, допускалось введение эптифибатиды после ангиографии перед ЧКВ [151]. Первичным критерием эффективности была суммарная частота смерти, ИМ, неотложной реваскуляризации по поводу рецидивирующей ишемии или острой или угрожающей тромботической окклюзии сосуда через 96 ч. Среди 5 559 пациентов группы плацебо 38% получили эптифибатид после ангиографии. При раннем и отложенном введении эптифибатиды частота первичной конечной точки достоверно не отличалась (9,3% и 10,0%; ОШ 0,92; 95% ДИ 0,80–1,06; $p=0,23$). Частота вторичной конечной точки (смерть от любой причины или развитие ИМ в течение 30 дн) также была сопоставимой (11,2% и 12,3%; ОШ 0,89; 95% ДИ 0,89–1,01; $p=0,08$). Частота той же

конечной точки на фоне консервативного ведения (до ЧКВ или КШ или в течение 30 дн у всех пациентов, которые получали только медикаментозное лечение) также была сопоставимой (4,3% в группе эптифибатид и 4,2% в группе плацебо). Это свидетельствует о том, что введение эптифибатид не приносит пользы пациентам, которым проводится консервативное лечение. Частота больших кровотечений на фоне раннего введения эптифибатид была выше, чем при отложенном введении препарата (частота больших кровотечений по критериям TIMI через 120 ч составила 2,6% и 1,8%, соответственно; ОР 1,42; 95% ДИ 1,97–1,89; $p=0,015$). Таким образом, это исследование не подтвердило преимуществ раннего (upstream) применения эптифибатид перед современной стандартной тактикой ведения, когда у части пациентов, которым проводили ЧКВ, эптифибатид вводили в более поздние сроки.

Во всех исследованиях отмечалось увеличение частоты кровотечений на фоне раннего применения блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов. В связи с этим их не следует вводить до ангиографии. При оценке целесообразности введения блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов перед ЧКВ следует учитывать результаты ангиографии (наличие тромба и распространенность атеросклероза), повышение уровня тропонина, предыдущую терапию ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов, возраст и другие факторы, оказывающие влияние на риск серьезных кровотечений [2, 152]. «Upstream» терапия блокаторами GP IIb/IIIa рецепторов может быть обоснованной при сохранении ишемии у пациентов группы высокого риска или невозможности двойной антитромбоцитарной терапии. Пациентам, которым вводили эптифибатид или тирофибан перед ангиографией, следует продолжать лечение тем же препаратом во время и после ЧКВ.

Тромбоцитопения

При применении всех трех зарегистрированных блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов может развиваться тромбоцитопения (см. раздел 5.5.10.). Частота острой тромбоцитопении в клинических исследованиях парентеральных блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов составляла от 0,5 до 5,6% и была сопоставимой с таковой при введении одного нефракционированного гепарина (НФГ) [153, 154]. Через 5–11 дн возможно развитие поздней тромбоцитопении. Оба типа тромбоцитопении могут быть следствием образования антител [155]. При лечении абциксимабом частота тяжелой тромбоцитопении была более чем в 2 раза выше, чем в группе плацебо. Риск ее ниже при введении эптифибатид (0,2% в исследовании PURSUIT) [156] и тирофибана. В исследовании TARGET развитие тромбоцитопении наблюдали у 2,4% пациентов группы абциксимаба и 0,5% — группы тирофибана ($p<0,001$) [157].

Сравнительная эффективность блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов

Абциксимаб сравнивали с тирофибаном в исследовании TARGET, в котором у 2/3 пациентов имелся ОКС без подъема сегмента ST [158]. Абциксимаб превосходил тирофибан в стандартных дозах по эффективности в профилактике смерти, ИМ и неотложной реваскуляризации в течение 30 дн, однако через 6 мес разница была недостоверной [159]. Дополнительные исследования, в которых тирофибан применяли в более высоких дозах в различных ситуациях, результаты мета-анализа показали, что тирофибан в высокой дозе (25 мг/кг в виде болюса, а затем инфузия) по эффективности сопоставим с абциксимабом [160, 161]. Сравнительные исследования эптифибатид не проводились.

Комбинация блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов с аспирином и ингибиторами P2Y₁₂

Данные о пользе присоединения блокатора GP IIb/IIIa рецепторов к комбинированной терапии аспирином и блокатором P2Y₁₂ рецепторов при ОКС без подъема сегмента ST ограничены. В исследовании ISAR-REACT-2 были рандомизированы 2 022 пациента высокого риска с ОКС без подъема сегмента ST, которым после приема аспирина и клопидогрела в дозе 600 мг вводили абциксимаб или плацебо во время ЧКВ. Доля пациентов с сахарным диабетом в двух группах была сопоставимой (в среднем 26,5%); у 52% больных был повышен уровень тропонина, а у 24,1% имелся ИМ в анамнезе. Суммарная частота смерти, ИМ или неотложной реваскуляризации целевого сосуда в течение 30 дн в группе абциксимаба была значительно ниже, чем в группе плацебо (8,9% и 11,9%; ОР 0,75; 95% ДИ 0,58–0,97; $p=0,03$). Снижение риска произошло в основном за счет уменьшения риска смерти и нефатального ИМ. Эффект препарата был более выраженным в некоторых подгруппах пациентов, в частности с повышенным уровнем тропонина (13,1% и 18,3%; отношение рисков 0,71; 95% ДИ 0,54–0,95; $p=0,02$). Длительность терапии клопидогрелом перед введением блокатора GP IIb/IIIa рецепторов не оказывала влияния на исходы. У пациентов с нормальным уровнем тропонина и сахарным диабетом лечение абциксимабом оказалось неэффективным. Однако число пациентов с диабетом в этом исследовании было недостаточным для статистического анализа эффективности терапии.

В исследованиях TRITON и PLATO частота применения блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов составила 55% и 27%, соответственно. У пациентов, получавших эти препараты в исследовании TRITON, была выше частота больших и небольших кровотечений (по критериям TIMI), не связанных с КШ, однако применение бло-

каторов GP IIb/IIIa рецепторов не влияло на относительный риск кровотечений, который сравнивали в группах прасугрела и клопидогрела (значение P для взаимодействия 0,19) [162]. Лечение прасугрелом привело к снижению риска смерти, ИМ или инсульта по сравнению с клопидогрелом как на фоне применения блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов (6,5% и 8,5%; отношение рисков 0,76; 95% ДИ 0,64–0,90), так и без лечения этими препаратами (4,8% и 6,1%; отношение рисков 0,78; 95% ДИ 0,63–0,97). В исследовании PLATO тикагрелор также снизил риск смерти, ИМ или инсульта по сравнению с клопидогрелом у пациентов, получавших (10,0% и 11,1%; отношение рисков 0,90; 95% ДИ 0,76–1,07) и не получавших (9,7% и 11,9%; отношение рисков 0,82; 95% ДИ 0,74–0,92) блокатор GP IIb/IIIa рецепторов [132]. В целом применение блокатора GP IIb/IIIa рецепторов в сочетании с аспирином и блокатором $P2Y_{12}$ рецепторов оправданно при ЧКВ у пациентов с ОКС без подъема сегмента, если риск развития ИМ высокий, а риск кровотечений низкий.

Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов и антикоагулянты

В большинстве исследований, показавших эффективность блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов, применялись антикоагулянты. В нескольких исследованиях у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, а также в наблюдательных исследованиях у пациентов, перенесших ЧКВ, было установлено, что НМГ, прежде всего эноксапарин, можно безопасно применять в сочетании с блокаторами GP IIb/IIIa рецепторов, хотя подкожное введение эноксапарина не обеспечивает адекватную профилактику катетерного тромбоза при первичном ЧКВ [163]. В исследовании OASIS-5 блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов применяли в сочетании с аспирином и клопидогрелом, а также фондапаринуксом ($n=1308$) или эноксапарином ($n=1273$) [164]. В целом частота кровотечений при лечении фондапаринуксом была ниже, чем при применении эноксапарина (см. раздел 5.3.). Бивалирудин и НФГ/НМГ характеризовались одинаковыми безопасностью и эффективностью в комбинации с аспирином, клопидогрелом и блокатором GP IIb/IIIa рецепторов в исследовании ACUTY [165]. Комбинированная терапия бивалирудином и блокатором GP IIb/IIIa рецепторов привела к сходному снижению частоты ишемических осложнений по сравнению с одним бивалирудином, но сопровождалась более высокой частотой больших кровотечений [166]. Эти данные не позволяют рекомендовать широкое применение данной комбинации.

Выбор дозы блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов

Эффективность и безопасность блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов в обычной клинической практи-

ке изучалась в нескольких регистрах. Была отмечена высокая частота больших кровотечений, которые были частично связаны с назначением больших доз [167, 168]. Причинами передозировки были пожилой возраст, женский пол, почечная недостаточность, низкая масса тела, сахарный диабет и застойная сердечная недостаточность. У пациентов, получавших слишком высокие дозы блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов, скорректированная частота больших кровотечений была на 30% выше таковой при применении адекватных доз. Таким образом, частота геморрагических осложнений в клинических исследованиях может быть заниженной по сравнению с таковой в клинической практике, когда блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов применяют у пациентов, у которых чаще встречаются сопутствующие заболевания.

Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов и коронарное шунтирование

При выполнении КШ у пациентов, получающих блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов, необходимо обеспечить адекватный гемостаз и отменить блокатор GP IIb/IIIa рецепторов перед операцией или, если невозможно, во время вмешательства. Эпифибатид и тирофибан обладают коротким периодом полувыведения (около 2 ч), поэтому функция тромбоцитов при обратимом связывании рецепторов может восстановиться в конце КШ. Абциксимаб имеет короткий период полувыведения (10 мин), однако он медленно высвобождается из комплекса с рецептором с периодом полувыведения около 4 ч, поэтому восстановление нормальной или близкой к норме агрегации тромбоцитов происходит в течение 48 ч после завершения инфузии (хотя абциксимаб, связанный с рецепторами, может определяться в течение более длительного времени). В случае значительного кровотечения возможна трансфузия тромбоцитарной массы (см. раздел 5.5.9.). Для купирования больших кровотечений при введении тирофибана и эпифибатида возможно применение фибриногена в виде свежезамороженной плазмы или криопреципитата, в том числе в сочетании с тромбоцитарной массой [169].

5.3. Антикоагулянты

Антикоагулянты применяют у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST для ингибирования образования и/или активности тромбина и для профилактики тромбообразования. Установлена эффективность антикоагулянтов в сочетании с блокаторами функции тромбоцитов, а комбинированная терапия была более эффективной, чем монотерапия обоими средствами [171, 172]. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST изучались или изучаются несколько антикоагулянтов, действующих на различных уровнях каскада свертывания крови:

Рекомендации по применению блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Решение о назначении комбинации пероральных антитромбоцитарных препаратов, блокатора GP IIb/IIIa рецепторов и антикоагулянтов следует принимать с учетом риска развития ишемических и геморрагических осложнений	I	C	–
При выполнении ЧКВ, ассоциирующей с высоким риском (повышенный уровень тропонина, видимый тромб), у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, добавление блокатора GP IIb/IIIa рецепторов рекомендуется, если риск кровотечений низкий	I	B	152,161
Присоединение эптифибатид или тирофибана к аспирину рекомендуется перед ангиографией у пациентов высокого риска, не получавших нагрузочную дозу блокаторов P2Y ₁₂ рецепторов	IIa	C	–
У пациентов высокого риска введение эптифибатид или тирофибана возможно перед ранней ангиографией в дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии при сохранении ишемии и низком риске кровотечений	IIb	C	–
Рутинное применение блокаторов GP IIb/IIIa перед ангиографией в рамках инвазивной стратегии лечения не рекомендуется	III	A	151,170
Назначать блокаторы GP IIb/IIIa на фоне двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, которые получают консервативное лечение, не рекомендуется	III	A	150,151

Непрямые ингибиторы свертывания (для реализации эффекта необходим антитромбин):

Непрямые ингибиторы тромбина: НФГ
НМГ
Непрямые ингибиторы Ха фактора: НМГ
Фондапаринукс

Прямые ингибиторы свертывания

Прямые ингибиторы Ха фактора: аписабан, ривароксабан, отамиксабан

Прямые ингибиторы тромбина: бивалирудин, дабигатран

Механизмы действия антикоагулянтов см. на рис. 3. Более подробную информацию можно найти в опубликованных обзорах [171].

5.3.1. Непрямые ингибиторы каскада коагуляции

5.3.1.1. Фондапаринукс

Единственным селективным ингибитором активированного фактора X (фактора Ха) является фондапаринукс — синтетический пентасахарид, который по строению сходен с участком гепарина, связывающим анти-тромбин. Он ингибирует фактор Ха вследствие обратимого, высокоаффинного и нековалентного связывания с антитромбином. Фондапаринукс катализирует опосредованное антитромбином ингибирование фактора Ха и предупреждает образование тромбина. Препарат увеличивает способность к ингибированию фактора Ха в 300 раз. Ингибирование 1 единицы фактора Ха подавляет образование 50 единиц тромбина.

Биодоступность фондапаринукса при подкожном введении составляет 100%, а период полувыведения — 17 ч, поэтому его можно назначать один раз в день. Препарат выводится почками и противопоказан пациентам с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин. Фондапаринукс не чувствителен к инактивирующему действию белков, выделяющихся тромбоцитами и

нейтрализующих гепарин. При применении фондапаринукса не были описаны подтвержденные случаи тромбоцитопении, индуцированной гепарином, даже при широком его применении для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений. В связи с этим мониторинг численности тромбоцитов не требуется. При лечении фондапаринуксом нет необходимости в подборе дозы и контроле анти-Ха активности. Фондапаринукс не оказывает существенного влияния на стандартные показатели антикоагуляции, такие как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активированное время свертывания (АВС), уровень протромбина и тромбиновое время.

При ОКС фондапаринукс рекомендуется применять в фиксированной дозе 2,5 мг/сут. Эта доза была выбрана на основании результатов исследования PENTUA (дозо-определяющем исследовании фондапаринукса) и изучалась в двух крупных исследованиях III фазы (OASIS-5 и OASIS-6) [173–175]. В исследовании PENTUA доза 2,5 мг по эффективности и безопасности была по крайней мере сопоставима с более высокими дозами. Фондапаринукс применяли также в дозах 2,5 и 5 мг внутривенно при плановых и неотложных ЧКВ. По эффективности и безопасности две дозы достоверно не отличались друг от друга и от контроля (НФГ) [176]; однако в исследование были включены только 350 пациентов, поэтому оно не обладало необходимой статистической силой. Частота острой окклюзии сосуда и тромбоза, выявленного при ангиографии, в двух группах фондапаринукса была несколько выше, чем в группе НФГ (фондапаринукс 2,5 мг — 2,5% и 5,1%, соответственно, фондапаринукс 5,0 мг — 0% и 4,3%, НФГ — 0,9% и 0,9%) [176].

В исследовании OASIS-5 были рандомизированы 20 078 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, которым вводили фондапаринукс в дозе 2,5 мг один раз в день подкожно или эноксапарин в дозе 1 мг/кг два

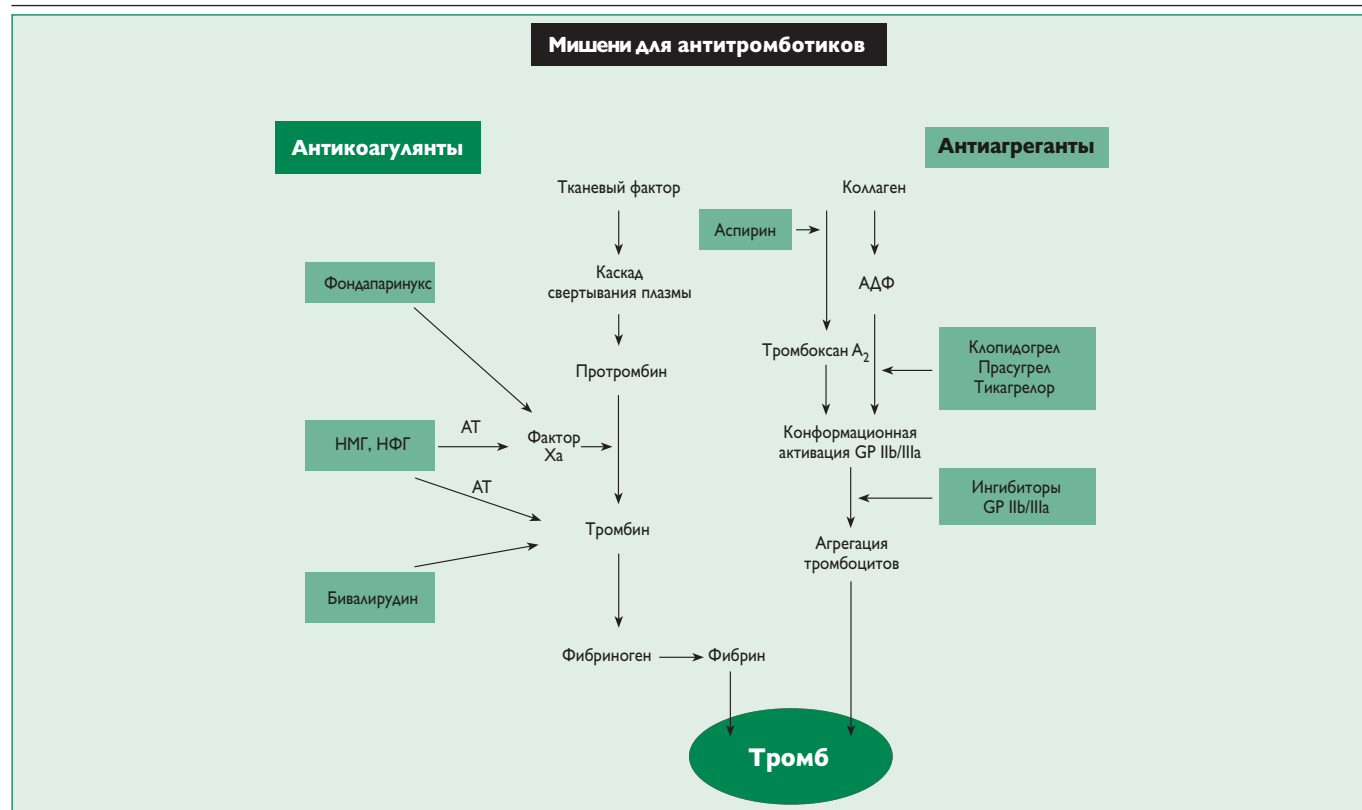


Рис. 3. Мишени действия анти тромботических препаратов. АТ — анти тромбин, GP — гликопротеин

раза в день подкожно в течение максимум 8 дн (в среднем 5,2 и 5,4 дн, соответственно) [175]. Частота первичной конечной точки (смерть, ИМ или рефрактерная ишемия) через 9 дн составила 5,7% в группе эноксапарина и 5,8% в группе фондапаринукса (отношение рисков 1,01; 95% ДИ 0,90–1,13), что подтверждало сопоставимость эффектов двух препаратов. В то же время частота больших кровотечений была в 2 раза ниже в группе фондапаринукса: 2,2% и 4,1%, соответственно (отношение рисков 0,52; 95% ДИ 0,44–0,61; $p < 0,001$). Большие кровотечения были независимым предиктором смертности в отдаленном периоде, которая значительно снизилась в группе фондапаринукса через 30 дн (2,9% и 3,5%; отношение рисков 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97; $p = 0,02$) и 6 мес (5,8% и 6,5%; отношение рисков 0,89; 95% ДИ 0,80–1,00; $p = 0,05$). Через 6 мес суммарная частота смерти, ИМ или инсульта в группе фондапаринукса была значительно ниже, чем в группе эноксапарина (11,3% и 12,5%; отношение рисков 0,89; 95% ДИ 0,82–0,97; $p = 0,007$). В выборке пациентов, которым проводили ЧКВ, частота больших кровотечений (в том числе в области сосудистого доступа) через 9 дн была значительно ниже в группе фондапаринукса (2,4% и 5,1%; отношение рисков 0,46; 95% ДИ 0,35–0,61; $p < 0,001$). Интересно, что срок вмешательства после введения последней дозы фондапаринукса не влиял на частоту больших кровотечений (1,6% и 1,3% — < 6 ч и > 6 ч, соответственно). Тромбоз катетера в группе фондапаринукса встречался чаще

(0,9%), чем в группе эноксапарина (0,4%), однако его удавалось ликвидировать путем введения эмпирически подобранной болюсной дозы НФГ во время ЧКВ. Учитывая сопоставимую частоту ишемических исходов в группах фондапаринукса и гепарина через 9 дн, по чистому клиническому эффекту (суммарной частоте смерти, ИМ, инсульта и больших кровотечений) фондапаринукс имел преимущества перед эноксапарином (8,2% и 10,4%; отношение рисков 0,78; 95% ДИ 0,67–0,93; $p = 0,004$).

Предложено механистическое объяснение разницы между фондапаринуксом и эноксапарином [177]. Фондапаринукс в дозе 2,5 мг/сут по антикоагулянтной активности (анти-Ха активности) примерно в два раза уступает эноксапарину в стандартной дозе. Степень ингибирования образования тромбина при применении фондапаринукса также в два раза ниже. Это свидетельствует о том, что низкий уровень антикоагуляции достаточен для профилактики повторных ишемических исходов в острую фазу ОКС без подъема сегмента ST у пациентов, получающих полноценную анти тромботическую терапию, в том числе аспирином и клопидогрелом, а также блокатором GP IIb/IIIa рецепторов, учитывая отсутствие разницы частоты первичной конечной точки через 9 дн между группами фондапаринукса и эноксапарина в исследовании OASIS-5 [175]. Низкий уровень антикоагуляции объясняет значительное снижение риска кровотечений. Однако подобная антикоагуляция недостаточна для профилактики тромбоза ка-

тетера во время ЧКВ. Это указывает на необходимость введения дополнительного болюса НФГ во время ЧКВ у пациентов, получавших фондапаринукс.

Оптимальная доза НФГ, которую следует вводить в виде болюса во время ЧКВ пациентам, получающим фондапаринукс, изучалась в исследовании FUTURA/OASIS-8 [178]. В этом исследовании 2 026 пациентам, получавшим фондапаринукс и направленным на ЧКВ в течение 72 ч после начала терапии, вводили НФГ в виде болюса в низкой дозе (50 МЕ/кг) независимо от дозы блокатора GP IIb/IIIa рецепторов (если он применялся) или в стандартной дозе 85 МЕ/кг (снижали до 60 ЕД/кг в случае введения блокатора GP IIb/IIIa рецепторов), которую подбирали под контролем АВС. ЧКВ было выполнено вскоре после введения последней дозы фондапаринукса (4 ч). Частота комбинированной первичной конечной точки (большое кровотечение, небольшое кровотечение или большие кровотечения в области сосудистого доступа) через 48 ч после ЧКВ достоверно не отличалась между двумя группами (4,7% и 5,8%, соответственно; ОШ 0,80; 95% ДИ 0,54–1,19; $p=0,27$). Частота больших кровотечений была сходной в двух группах (1,4% и 1,2%, соответственно) и сопоставимой с таковой у пациентов, направленных на ЧКВ в группе фондапаринукса в исследовании OASIS-5 (1,5% через 48 ч; те же критерии оценки кровотечений). Частота небольших кровотечений была ниже при введении гепарина в низкой дозе (0,7% и 1,7%; ОШ 0,40; 95% ДИ 0,16–0,97; $p=0,04$). По чистому клиническому эффекту (большое кровотечение через 48 ч или реваскуляризация целевого сосуда через 30 дн) преимущество имел гепарин в стандартной дозе (5,8% и 3,9% — низкая и стандартная дозы, соответственно; ОШ 1,51; 95% ДИ 1,00–2,28; $p=0,05$). Частота вторичной конечной точки, включавшей в себя смерть, ИМ или реваскуляризацию целевого сосуда, также была ниже при введении гепарина в стандартной дозе (4,5% и 2,9% — низкая и стандартная дозы, соответственно; ОШ 1,58; 95% ДИ 0,98–2,53; $p=0,06$). Тромбоз катетера встречался редко (0,5% — низкая доза, 0,1% — стандартная доза; $p=0,15$). Полученные данные свидетельствуют о том, что пациентам, получавшим фондапаринукс, во время ЧКВ обычный гепарин следует вводить в стандартной дозе с учетом более выраженного чистого клинического эффекта и пониженного риска тромбоза катетера.

5.3.1.2. Низкомолекулярные гепарины

НМГ — это производные гепарина с молекулярной массой от 2000 до 10000 Да. Они характеризуются сбалансированной анти-Ха и анти-IIa активностью, которая зависит от молекулярной массы препарата. При увеличении последней повышается анти-IIa активность. НМГ отличаются по фармакокинетическим и анти-

коагулянтным свойствам и, соответственно, не являются взаимозаменяемыми. НМГ имеют несколько преимуществ перед НФГ, включая более полное всасывание после подкожного введения, меньшее связывание с белками, менее выраженную активацию тромбоцитов и более предсказуемую зависимость эффекта от дозы [171]. При лечении НМГ риск развития тромбоцитопении, индуцированной гепарином, ниже, чем при лечении НФГ; НМГ, по крайней мере частично, выводятся почками. Риск накопления увеличивается при снижении функции почек, которое сопровождается повышением риска кровотечения. Большинство НМГ противопоказаны пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин). Однако дозу эноксапарина у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин можно снизить (1 мг/кг один раз в день, а не два раза в день).

НМГ при ОКС без подъема сегмента ST назначают в подобранной по массе тела и обычно вводят подкожно два раза в день, хотя у пациентов высокого риска лечение можно начинать с внутривенного введения болюса [179–182]. При применении НМГ в стандартных дозах мониторинг анти-Ха активности не требуется за исключением особых ситуаций, например у пациентов с почечной недостаточностью или ожирением. Оптимальный уровень анти-Ха активности, который должен быть достигнут у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, не установлен. У пациентов с венозной тромбозом (ВТЭ) терапевтический диапазон составляет 0,6–1,0 МЕ/мл. Четкая связь между анти-Ха активностью и клиническими исходами не установлена. Однако риск кровотечений увеличивается, когда анти-Ха активность превышает 1,0 МЕ/мл [183]. В дозоопределяющем исследовании у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST эноксапарин изучали в дозах 1,25 и 1,0 мг/кг два раза в день. Максимальная анти-Ха активность в двух группах составляла 1,5 и 1,0 МЕ/мл, соответственно. При применении эноксапарина в дозе 1,25 мг/кг частота больших кровотечений в течение 14 дн равнялась 6,5% (в основном в области сосудистого доступа). В группе эноксапарина 1,0 мг/кг частота больших кровотечений снизилась до 1,9%. У пациентов с большими кровотечениями анти-Ха активность находилась в диапазоне 1,8–2,0 МЕ/мл [184]. В крупной когорте пациентов с нестабильной стенокардией/ИМ без подъема сегмента ST низкая анти-Ха активность ($<0,5$ МЕ/мл) при лечении эноксапарином ассоциировалась с трехкратным увеличением смертности у пациентов с анти-Ха активностью в целевом диапазоне 0,5–1,2 МЕ/мл. Низкие уровни анти-Ха ($<0,05$ МЕ/мл) были независимым предиктором смертности в течение 30 дн. Это свидетельствует о том, что при лечении эноксапарином уровень анти-Ха активности по возможности должен составлять по крайней мере 0,5 МЕ/мл

[185]. В неконтролируемых исследованиях и небольших контролируемых исследованиях у пациентов, которым проводились ЧКВ, анти-Ха активность $>0,5$ МЕ/мл ассоциировалась с низкой частотой ишемических и геморрагических осложнений [186,187].

Опубликованы результаты нескольких мета-анализов исследований, в которых сравнивали эффективность НМГ и НФГ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. В первый мета-анализ были включены 12 клинических исследований различных препаратов в целом у 17 157 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, получавших аспирин. Гепарины достоверно превосходили плацебо по эффективности в профилактике смерти или ИМ (ОШ 0,53; 95% ДИ 0,38–0,73; $p=0,0001$). НМГ не имели преимуществ перед НФГ по эффективности или безопасности [172]. При мета-анализе всех исследований, в которых изучались эноксапарин и НФГ, в целом у 21 946 пациентов достоверной разницы смертности через 30 дн не выявлено (3,0% и 3,0%, соответственно; ОШ 1,00; 95% ДИ 0,85–1,17; $p=$ незначимый). При лечении эноксапарином выявлено дополнительное снижение риска смерти или ИМ в течение 30 дн по сравнению с гепарином (10,1% и 11,0%; ОШ 0,91; 95% ДИ 0,83–0,99). При анализе *post-hoc* в подгруппе пациентов, не получавших НФГ перед рандомизацией, выявлено значительное снижение смертности или частоты ИМ в течение 30 дн при лечении эноксапарином по сравнению с НФГ (8,0% и 9,4%, соответственно; ОШ 0,81; 95% ДИ 0,70–0,94). Достоверной разницы частоты гемотрансфузий (7,2% и 7,5%; ОШ 1,01; 95% ДИ 0,89–1,14) или больших кровотечений (4,7% и 4,5%; ОШ 1,04; 95% ДИ 0,83–1,30) через 7 дн после рандомизации отмечено не было как во всей выборке, так и в выборке пациентов, не получавших антикоагулянты перед рандомизацией. При дополнительном мета-анализе, в который были включены все исследования эноксапарина у пациентов с ОКС (как без подъема сегмента ST, так и с подъемом сегмента ST), были получены сходные результаты [188].

И, наконец, в небольших исследованиях сравнивали эффективность и безопасность НМГ и НФГ в комбинации с блокаторами GP IIb/IIIa рецепторов. По безопасности две схемы лечения не отличались. Ни в одном исследовании не было выявлено разницы риска «твердых» конечных точек, за исключением исследования INTERACT, в котором имела достоверная разница между группами эноксапарина/эпitifибатида и НФГ/эпitifибатида в пользу первой схемы [189–191]. Однако все эти исследования не обладали необходимой статистической силой, чтобы сделать окончательные выводы.

Большинство исследований проводились в то время, когда инвазивная стратегия еще не была внедрена в широкую практику, а в некоторых исследованиях при-

менение инвазивных методов вообще не рекомендовалось. В результате инвазивное лечение проводилось только у небольшой части пациентов, поэтому любые выводы, сделанные на основании этих исследований, сегодня будут устаревшими.

Единственным исследованием, в котором эноксапарин сравнивали с НФГ на фоне высокой частоты ЧКВ, реваскуляризации, стентирования и активной антитромбоцитарной терапии аспирином, клопидогрелом и блокаторами GP IIb/IIIa, было SYNERGY [192]. В это исследование были включены 10 027 пациентов высокого риска, которым проводили инвазивное обследование и реваскуляризацию. 76% пациентов получали антикоагулянты перед рандомизацией. Достоверной разницы частоты смерти и ИМ через 30 дн между группами эноксапарина и НФГ не выявили (14,0% и 14,5%, соответственно; ОШ 0,96; 95% ДИ 0,86–1,06; $p=$ незначимый) [193]. Частота кровотечений была выше в группе эноксапарина, в частности было отмечено достоверное увеличение частоты больших кровотечений в соответствии с критериями TIMI (9,1% и 7,6%; $p=0,008$), но недостоверное увеличение частоты тяжелых кровотечений в соответствии с критериями GUSTO (2,7% и 2,2%; $p=0,08$) и гемотрансфузий (17,0% и 16,0%; $p=0,16$). Повышенная частота кровотечений, вероятно, отражала частое применение антикоагулянтов перед рандомизацией и, возможно, частую смену антикоагулянта после рандомизации.

Тем не менее, НМГ, особенно эноксапарин, часто применяют при ЧКВ, хотя мониторировать антикоагуляцию нелегко. Фармакокинетические/фармакодинамические свойства эноксапарина отличаются при подкожном и внутривенном применении. При плановом ЧКВ эноксапарин вводят в дозе 1 мг/кг внутривенно. Внутривенные дозы, которые изучались в клинических исследованиях, были ниже (обычно 0,5 мг/кг) и обеспечивали ту же максимальную анти-Ха активность в течение 3 мин [194]. Эноксапарин при внутривенном введении дает быстрый и предсказуемый антикоагулянтный эффект в течение 2 ч. Более низкие дозы изучались также в исследовании STEEPLE [195]. У пациентов без ОКС частота кровотечений в группе эноксапарина в дозах 0,5 и 0,75 мг/кг была ниже, чем в группе НФГ. Однако исследование не обладало статистической силой, необходимой для выявления различий между группами эноксапарина.

У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, получавших эноксапарин, не рекомендуется дополнительное введение эноксапарина во время ЧКВ, если последняя подкожная инъекция препарата была выполнена менее чем за 8 ч до вмешательства. Если эноксапарин вводили более чем за 8 ч до ЧКВ, то рекомендуется дополнительное введение 0,3 мг/кг внутривенно в виде болюса. Переход с одного антикоагулянта на другой во время ЧКВ не рекомендуется.

5.3.1.3. Нефракционированный гепарин

НФГ — это неоднородная смесь полисахаридов с молекулярной массой от 2 000 до 30 000 Да (в основном 15 000–18 000 Да). Одна треть молекул, входящих в состав НФГ, содержит пентасахарид, который связывается с антитромбином и увеличивает скорость ингибирования фактора Ха. Для подавления фактора IIa необходимо взаимодействие гепарина с тромбином и антитромбином с образованием связи между ними. НФГ плохо всасывается после подкожного введения, поэтому его предпочтительно вводить внутривенно. Препарат обладает узким терапевтическим окном, в связи с чем необходимо частое мониторирование аЧТВ. Целевой его уровень составляет 50–75 с (в 1,5–2,5 раза выше верхней границы нормы). При более высоких значениях аЧТВ увеличивается риск геморрагических осложнений, а дополнительный антитромботический эффект отсутствует. При аЧТВ менее 50 с антитромботическое действие ограничено. НФГ рекомендуется назначать в дозе, подобранной по массе тела. Лечение начинают с введения болюса 60–70 ед/кг (максимум 5 000 ед) с последующей инфузией по 12–15 ед/кг/ч (максимум 1 000 ед/ч). Такая схема чаще всего обеспечивает достижение целевых значений аЧТВ [171]. Антикоагулянтный эффект НФГ быстро прекращается (в течение нескольких часов после прекращения введения). В первые 24 ч после прекращения терапии существует риск реактивации процесса свертывания и, соответственно, преходящего повышения риска рецидивирующих ишемических осложнений, несмотря на одновременную терапию аспирином.

При мета-анализе 6 исследований было показано, что кратковременное введение НФГ приводит к снижению риска смерти или ИМ на 33% по сравнению с плацебо или отсутствием антикоагуляции (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,45–0,99; $p=0,04$) [172]. Благоприятный эффект препарата был связан со снижением риска развития ИМ. В клинических исследованиях, в которых сравнивали комбинированную терапию НФГ+аспирин и монотерапию аспирином у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, было отмечено небольшое преимущество комбинированной терапии, но ценой увеличения риска кровотечений. Рецидивы ишемических осложнений после отмены НФГ объясняют, почему этот эффект не сохранялся в более поздние сроки, если пациентам не проводили реваскуляризацию до прекращения введения НФГ.

При ЧКВ стандартный гепарин вводят внутривенно в виде болюса под контролем АВС (250–350 с или 200–250 с, если вводился блокатор GP IIb/IIIa рецепторов) или в дозе, подобранной по массе тела (обычно 70–100 ед/кг или 50–60 ед/кг в комбинации с блокаторами GP IIb/IIIa рецепторов) [171]. Учитывая значительную вариабельность биодоступности НФГ, его

рекомендуется применять под контролем АВС, особенно при длительных вмешательствах, когда может потребоваться введение дополнительной дозы. Продолжение гепаринизации после завершения вмешательства (до или после удаления проводника) не рекомендуется.

Если пациент поступает в ангиографическую лабораторию на фоне продолжающейся инфузии гепарина, то введение дополнительного болюса НФГ необходимо адаптировать с учетом АВС и применения блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов.

5.3.2. Прямые ингибиторы тромбина (бивалирудин)

Хотя разрабатывались несколько прямых ингибиторов тромбина, только бивалирудин был разрешен к клиническому применению при ЧКВ и ОКС. Бивалирудин непосредственно связывается с тромбином (фактором IIa) и ингибирует индуцированное им превращение фибриногена в фибрин. Бивалирудин инактивирует тромбин, связанный с фибрином, а также находящийся в жидкой фазе. Он не связывается с белками плазмы, поэтому антикоагулянтное действие препарата более предсказуемое. Бивалирудин полностью выводится почками. Показатели свертывания (аЧТВ, АВС) тесно коррелируют с концентрациями в плазме, поэтому эти два теста можно использовать для мониторинга антикоагулянтной активности бивалирудина.

Бивалирудин первоначально изучали при ЧКВ. В исследовании REPLACE-2 бивалирудин±блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов не уступали НФГ±блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов по эффективности в профилактике ишемических осложнений при ЧКВ, но значительно реже вызывали большие кровотечения (2,4% и 4,1%; $p<0,001$). Достоверной разницы частоты твердых конечных точек через 1 мес, 6 мес и 1 год не выявили. Бивалирудин в настоящее время разрешен к применению при неотложных и плановых ЧКВ в дозе 0,75 мг/кг в виде болюса с последующей инфузией по 1,75 мг/кг/ч. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST бивалирудин рекомендуется вводить в дозе 0,1 мг/кг внутривенно в виде болюса, а затем по 0,25 мг/кг/ч до ЧКВ.

ACUITY было единственным исследованием, в котором бивалирудин специально изучали у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [196]. В это рандомизированное открытое исследование были включены 13 819 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST высокого риска, которым планировалось инвазивное лечение. Пациентов рандомизировали в три группы: стандартная комбинированная терапия НФГ или НМГ в сочетании с блокатором GP IIb/IIIa рецепторов (контрольная группа) ($n=4\ 603$); бивалирудин в комбинации с блокатором GP IIb/IIIa рецепторов ($n=4\ 604$); только бивалирудин ($n=4\ 612$). Лечение бивалирудином начинали перед ангиографией с внутривенного

введения болюса 0,1 мг/кг с последующей инфузией по 0,25 мг/кгч. Перед ЧКВ вводили дополнительно болюс 0,5 мг/кг внутривенно, а затем проводили инфузию по 1,75 мг/кг/ч. После ЧКВ введение препарата прекращали. У пациентов, получавших НФГ/НМГ в сочетании с блокатором GP IIb/IIIa рецепторов или бивалирудин в комбинации с блокатором GP IIb/IIIa рецепторов, частота комбинированной конечной точки (ишемические осложнения) через 30 дн (7,3% и 7,7%, соответственно; ОР 1,07; 95% ДИ 0,92–1,23; $p=0,39$) и больших кровотечений (5,7% и 5,3%; ОР 0,93; 95% ДИ 0,78–1,10; $p=0,38$) достоверно не отличалась. Бивалирудин не уступал стандартной терапии по эффективности в профилактике ишемических исходов (7,8% и 7,3%; ОР 1,08; 95% ДИ 0,93–1,24; $p=0,32$), но достоверно реже вызывал большие кровотечения (3,0% и 5,7%; ОР 0,53; 95% ДИ 0,43–0,65; $p<0,001$). Соответственно, через 30 дн он имел достоверные преимущества перед НФГ/НМГ в сочетании с блокатором GP IIb/IIIa рецепторов по «чистому» клиническому эффекту (10,1% и 11,7%; ОР 0,86; 95% ДИ 0,77–0,94; $p=0,02$) [196]. Эффективность монотерапии бивалирудином была сопоставимой в большинстве подгрупп, выделенных в соответствии с протоколом, за исключением пациентов, получавших клопидогрел перед ЧКВ, у которых была отмечена более высокая частота ишемических исходов в группе бивалирудина (9,1% и 7,1%; ОР 1,29; 95% ДИ 1,03–1,63).

В целом лечение бивалирудином ± блокатором GP IIb/IIIa рецепторов по эффективности было сопоставимым с терапией НФГ/НМГ в сочетании с систематическим применением блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов, но сопровождалось значительным снижением риска больших кровотечений [197]. Однако в исследовании ACUITY не было выявлено достоверной разницы исходов в ближайшем и отдаленном периоде при сравнении двух стратегий антикоагулянтной терапии [198]. И наконец, полученные данные показали, что переход с НФГ или НМГ на бивалирудин во время ЧКВ не приводит к увеличению риска кровотечений, а фактически способствует их предупреждению [199].

5.3.3. Новые антикоагулянты

В настоящее время изучаются эффективность и безопасность новых антикоагулянтов у пациентов с ОКС. Большинство из них предназначены, скорее, для вторичной профилактики, а не для лечения в острую фазу заболевания. Ингибиторы фактора Ха изучались в исследованиях II фазы [200, 201]. Прямые пероральные ингибиторы фактора Ха аликсабан (APPRAISE) [202] и ривароксабан (ATLAS ACS-TIMI) [201] в различных дозах применяли в течение 6 мес у пациентов, недавно перенесших ОКС, на фоне лечения аспирином или двойной антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой и кло-

пидогрелом. В обоих исследованиях были выявлены дозозависимое увеличение частоты кровотечений и тенденция к снижению риска ишемических осложнений, особенно у пациентов, получавших один аспирин. На основании полученных данных были начаты исследования III фазы (APPRAISE-2 и ATLAS-2). Исследование APPRAISE-2 было прекращено досрочно в связи с повышенным риском кровотечений в группе аликсабана.

Прямой ингибитор тромбина дабигатран изучался в дозоопределяющем исследовании II фазы (RE-DEEM), результаты которого пока не опубликованы. Отамиксабан, являющийся прямым ингибитором фактора Ха, предназначенным для внутривенного введения, также изучался в исследовании II фазы [203]; исследование III фазы продолжается.

5.3.4. Комбинированная терапия антикоагулянтами и антитромбоцитарными препаратами

Антикоагуляцию и двойную антитромбоцитарную терапию аспирином и блокатором P2Y₁₂ рецепторов рекомендуется начинать сразу после развития ОКС без подъема сегмента ST. Антикоагуляцию продолжают только в острую фазу, а двойную антитромбоцитарную терапию рекомендуется проводить в течение 12 мес как после стентирования, так и без стентирования. У значительной части пациентов (6–8%) с ОКС без подъема сегмента ST имеются показания к длительной терапии пероральными антагонистами витамина К, в том числе фибрилляция предсердий со средним или высоким риском тромбоэмболических осложнений, протез клапана сердца или ВТЭ. Двойная антитромботическая терапия (аспирин или клопидогрел + антагонист витамина К) или тройная терапия (аспирин, клопидогрел и антагонист витамина К) сопровождается 3–4-кратным увеличением частоты больших кровотечений. Ведение таких пациентов представляет трудную задачу. Так, в острую фазу и в последующем необходимо поддерживать адекватный уровень антикоагуляции. Перерыв в лечении антагонистами витамина К может привести к повышению риска тромбоэмболических осложнений. На фоне полной антикоагуляции антагонистами витамина К может быть затруднительным или невозможным выполнение ангиографии, ЧКВ или КШ, а длительная тройная терапия сопровождается высоким риском кровотечений. В связи с этим необходимо соблюдать меры предосторожности, которые рассматриваются в недавно опубликованных рекомендациях по плановым вмешательствам на коронарных артериях и ведению пациентов в острую фазу (ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST) [204]. Стенты, выделяющие лекарства, следует имплантировать только в тех клинических и/или анатомических ситуациях (распространенная бляшка, небольшие сосуды, диабет и т.д.), когда они имеют значительные преимущества перед голометал-

Рекомендации по применению антикоагулянтов

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Всем пациентам рекомендуется антикоагуляция в дополнение к антитромбоцитарной терапии	I	A	171,172
Антикоагулянты следует выбирать с учетом риска ишемических и геморрагических осложнений и профиля эффективности/безопасности препарата	I	C	–
Рекомендуется применение фондапаринукса (2,5 мг/сут подкожно), так как он обладает самым благоприятным профилем польза/риск	I	A	173,175
Если для антикоагуляции применяется фондапаринукс, то во время ЧКВ следует однократно ввести НФГ в виде болюса (95 ед/кг под контролем АВС или 60 ед при сочетанном применении GP IIb/IIIa рецепторов)	I	B	178
Если невозможно назначение фондапаринукса, рекомендуется применение эноксапарина (1 мг/кг два раза в день)	I	B	175,193
Если невозможно назначение фондапаринукса и эноксапарина, рекомендуется применение НФГ (целевое аЧТВ 50-70 с) или других НМГ	I	C	–
Бивалирудин±блокатор GP IIb/IIIa рецепторов может быть альтернативой применению НФГ и блокатора GP IIb/IIIa рецепторов, если планируются неотложное или раннее инвазивное лечение, особенно у пациентов с высоким риском кровотечений	I	B	165,196,197
При консервативном лечении антикоагуляцию следует продолжать до выписки из стационара	I	A	175, 180–182
После инвазивного вмешательства можно прекратить антикоагуляцию при отсутствии других показаний	IIa	C	–
Переход с одного гепарина на другой (НФГ и НМГ) не рекомендуется	III	B	171,183,193

лическими стентами. Если пациенту, получающему двойную или тройную терапию, требуется повторная ангиография, предпочтительно применение лучевого доступа с целью снижения риска кровотечений. Рекомендовалось также проводить ЧКВ на фоне терапии антагонистами витамина К.

В острую фазу может быть оправданным прекращение приема антагонистов витамина К и назначение антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов при снижении МНО менее 2,0. Если необходима длительная терапия антагонистами витамина К в сочетании с клопидогрелом и/или аспирином в низкой дозе, следует тщательно контролировать МНО (целевой диапазон 2,0-2,5). Длительность тройной терапии следует ограничивать с учетом клинической ситуации, имплантации стента, выделяющего или не выделяющего лекарства, и риска ишемических и геморрагических осложнений, который оценивают на основании индексов и/или исходных показателей (табл. 6). Около половины спонтанных кровотечений являются желудочно-кишечными, поэтому следует назначать ингибиторы протонной помпы с целью гастропротекции.

5.4. Реваскуляризация коронарных артерий

Реваскуляризация у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST приводит к купированию симптомов, сокращению длительности госпитализации и улучшению прогноза. Показания и сроки реваскуляризации миокарда и выбор метода лечения (ЧКВ или КШ) зависят от многих факторов, включая состояние пациента, наличие факторов риска и сопутствующих заболеваний и распространенность и тяжесть поражения коронарных артерий (по данным ангиографии).

Стратификацию риска следует проводить как можно раньше, чтобы быстро выделить пациентов высокого риска и сократить срок до инвазивного лечения. Однако с точки зрения риска и прогноза пациенты с ОКС без подъема сегмента ST представляют собой неоднородную группу больных. Среди них могут быть пациенты группы низкого риска, у которых возможны консервативное лечение и выборочное инвазивное вмешательство, и больные с высоким риском смерти и сердечно-сосудистых исходов, которых следует быстро направлять на ангиографию и реваскуляризацию. В связи с этим стратификация риска имеет ключевое значение для выбора оптимальной стратегии ведения. Риск оценивают на основании общепринятых факторов риска и/или с помощью специальных индексов, таких как GRACE (см. раздел 4.4.) [205].

5.4.1. Инвазивное или консервативное ведение

В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях и мета-анализах сравнивали эффективность инвазивного и консервативного или выборочного консервативного подходов к лечению ОКС в ближайшие и отдаленные сроки. Оценить пользу реваскуляризации в таких исследованиях трудно. Она может быть заниженной, учитывая разницу доли пациентов, которые переходят из одной группы в другую (консервативное лечение — инвазивное вмешательство; доля таких пациентов варьируется от 28% до 58%). В целом, польза реваскуляризации более выражена в тех случаях, когда разница частоты ее между двумя группами высокая. Кроме того, возможно наличие системной ошибки, связанной с отбором пациентов, так как в некоторые исследования включали всех пациен-

тов подряд, в то время как из других исследований исключали пациентов с тяжелыми нарушениями гемодинамики.

При мета-анализе 7 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали рутинную ангиографию с последующей реваскуляризацией и выборочное инвазивное лечение, было выявлено недостоверное снижение смертности и достоверное снижение риска ИМ на фоне инвазивной стратегии лечения [206]. Однако было отмечено значительное увеличение риска смерти, а также смерти и ИМ во время первичной госпитализации для инвазивного лечения. Тем не менее, 4 из 7 исследований, включенных в мета-анализ, не соответствовали современной практике, учитывая редкость имплантации стентов и применения блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов. В другом мета-анализе 7 исследований, в которых вспомогательная терапия была более современной, выявлено значительное снижение риска смерти от любых причин и нефатального ИМ в течение 2 лет после раннего инвазивного лечения, которое не сопровождалось повышением риска смерти и нефатального ИМ в течение 1 мес [207]. В последнем мета-анализе 8 рандомизированных исследований отмечено значительное снижение риска смерти, ИМ или повторной госпитализации через 1 год у пациентов с ОКС, которым проводилось инвазивное лечение [208]. Однако благоприятный эффект был достигнут в основном за счет улучшения исходов у пациентов с положительными биомаркерами (высокий риск). При этом результаты лечения были сопоставимыми у женщин и мужчин с положительными биомаркерами. Важно отметить, что у женщин с отрицательными биомаркерами была выявлена тенденция к увеличению частоты неблагоприятных исходов на фоне ранней инвазивной стратегии. Эти данные свидетельствуют о том, что ее следует избегать у женщин группы низкого риска, у которых не определяется тропонин. По данным мета-анализа индивидуальных результатов лечения пациентов в исследованиях FRISC-2, ICTUS и RITA-3, в которых сравнивали рутинную и выборочную инвазивную стратегию лечения, было выявлено снижение смертности и частоты нефатального ИМ в течение 5 лет; разница между группами была наиболее выраженной у пациентов с высоким риском [209]. Независимыми предикторами смерти и нефатального ИМ были возраст, сахарный диабет, перенесенный ИМ, депрессия сегмента ST, артериальная гипертензия, индекс массы тела (≥ 25 или ≥ 35 кг/м²) и стратегия лечения [209]. В группах низкого и среднего риска абсолютное снижение частоты смерти от сердечно-сосудистых причин и нефатального ИМ составило 2,0-3,8%, а в группе высокого риска — 11,1%. Полученные данные обосновывают широкое применение инвазивной стратегии, однако они

подчеркивают также роль стратификации риска при выборе метода лечения.

Подгруппы пациентов высокого риска, у которых основанно раннее инвазивное лечение (пациенты с диабетом или почечной недостаточностью, пожилые люди) обсуждаются в соответствующих разделах.

5.4.2. Сроки ангиографии и вмешательства

Оптимальные сроки ангиографии и реваскуляризации миокарда у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST изучались в многочисленных исследованиях. Однако из рандомизированных контролируемых исследований обычно исключали пациентов с очень высоким риском, например с рефрактерной стенокардией, тяжелой сердечной недостаточностью, угрожающими жизни желудочковыми аритмиями или гемодинамическими нарушениями, чтобы не отказывать им в лечении, которое потенциально может сохранить жизнь. У таких пациентов может иметься формирующийся ИМ, поэтому им следует проводить немедленное (<2 ч) инвазивное обследование независимо от данных ЭКГ и уровней биомаркеров.

Ранее высказывались опасения по поводу того, что ранняя ангиография с последующей реваскуляризацией могут сопровождаться увеличением риска осложнений в острую фазу [206]. В 5 проспективных рандомизированных исследованиях сравнивали очень раннюю (0,5-14 ч) и отсроченную (21-86 ч) стратегии инвазивного лечения; среди этих исследований было одно исследование адекватного размера — TIMACS (см. рекомендации Европейского общества кардиологов по реваскуляризации [148]). По данным мета-анализа 3 исследований, в том числе ABOARD [210], ELISA [211] и ISAR-COOL [170], и исследования TIMACS [212], ранняя катетеризация с последующим коронарным вмешательством в первый день госпитализации были безопасными и привели к снижению риска рецидивирующей ишемии миокарда (–41%) и сокращению длительности госпитализации (–28%) [213]. При анализе твердых конечных точек только в небольшом исследовании OPTIMA было выявлено увеличение частоты ИМ, связанного с вмешательством, у больных, которым реваскуляризацию проводили немедленно (30 мин), а не в более поздние сроки (25 ч) [214]. Напротив, исследование ABOARD не подтвердило разницу частоты ИМ, который диагностировали на основании уровня тропонина, при немедленном ЧКВ (1,2 ч) или выполнении вмешательства на следующий рабочий день (в среднем 21 ч) [210].

Учитывая неоднородность профиля риска, оптимальные сроки инвазивного лечения могут отличаться в различных когортах. Накапливаются данные о том, что инвазивная стратегия дает благоприятный эффект в течение первых 24 ч у пациентов высокого риска. В исследовании

Таблица 9. Критерии оценки высокого риска (показания к инвазивному лечению)

Первичные
• Повышение уровней тропонинов ^а
• Изменения ST/T в динамике (сопровождающиеся или не сопровождающиеся симптомами)
Вторичные
• Сахарный диабет
• Почечная недостаточность (расчетная СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²)
• Снижение функции левого желудочка (фракция выброса <40%)
• Ранняя постинфарктная стенокардия
• Недавно выполненное ЧКВ
• Недавно выполненное КШ
• Средний или высокий индекс GRACE (табл. 5)
а Повышение уровня тропонинов в соответствии с точностью метода (см. раздел 3.2.3). GRACE=Global Registry of Acute Coronary Events

довании TIMACS при раннем инвазивном лечении у пациентов с высоким риском (индекс GRACE ≥ 140) было выявлено достоверное снижение частоты смерти, ИМ или инсульта через 6 мес по сравнению с отсроченным вмешательством (≥ 36 ч). У пациентов с низким или средним риском (индекс GRACE ≤ 140) достоверной разницы исходов выявлено не было [212]. Важно отметить, что ранняя инвазивная стратегия в этом исследовании не сопровождалась какими-либо проблемами с точки зрения безопасности. В исследовании ACUTY выполнение ЧКВ более чем через 24 ч было независимым предиктором смертности в течение 30 дн и 1 года [215]. Увеличение риска ишемических исходов было наиболее очевидным у пациентов со средним и высоким риском (в соответствии с индексом TIMI).

При выборе инвазивной стратегии важное значение имеет оптимальная вспомогательная фармакотерапия, однако она не должна задерживать ангиографию и вмешательство [151]. Намеренная задержка инвазивного лечения с целью стабилизации пациентов перед вмешательством, в том числе с помощью блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов (стратегия «охлаждения»), не приносит пользы [151, 170].

В целом, сроки ангиографии и реваскуляризации выбирают с учетом профиля риска пациентов. Пациентам с очень высоким риском (см. выше) показана неотложная коронарная ангиография (<2 ч). У пациентов с высоким риском (индекс GRACE > 140 и наличие по крайней мере одного фактора высокого риска) обоснованна ранняя инвазивная стратегия в течение первых 24 ч. Эта стратегия предполагает перевод пациентов в лечебные учреждения, в которых может быть выполнена катетеризация. У пациентов с более низким риском, у которых индекс GRACE составляет ≤ 140 , однако, имеется по крайней мере один критерий высокого риска (табл. 9), инвазивное обследование может

быть отложено, однако его следует провести во время госпитализации, предпочтительно в течение 72 ч после поступления. В таких случаях немедленный перевод пациента не требуется, однако его следует организовать в течение 72 ч (например, у пациентов с диабетом). Пациентам с низким риском, у которых отсутствуют симптомы ишемии, необходимо провести неинвазивную стресс-пробу перед выпиской. Если определяется обратимая ишемия миокарда, показана коронарная ангиография.

5.4.3. Чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование

В рандомизированных контролируемых исследованиях ЧКВ и КШ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST специально не сравнивали. Во всех исследованиях, в которых сравнивали раннее или позднее лечение, а также инвазивное или консервативное ведение, решение о выборе вмешательства (КШ или ЧКВ) принимали исследователи.

У стабильных пациентов, перенесших ОКС, метод реваскуляризации выбирают так же, как при стабильной ИБС [148]. Примерно у трети пациентов при ангиографии выявляют стеноз одной коронарной артерии, что позволяет в большинстве случаев выполнить ЧКВ. У половины пациентов наблюдается поражение нескольких коронарных артерий [181, 182]. В таких случаях выбрать тип вмешательства сложнее (ЧКВ на артерии, поражение которой было причиной ОКС, ЧКВ на нескольких сосудах, КШ или комбинированная (гибридная) реваскуляризация). Стратегию реваскуляризации выбирают с учетом клинического состояния, тяжести и распространенности коронарного атеросклероза и особенностей атеросклеротической бляшки.

У большинства пациентов с поражением нескольких артерий обычно начинают с ЧКВ на артерии, поражение которой было причиной развития ОКС. Этот подход не сравнивали со стентированием нескольких сосудов в рандомизированных исследованиях. Однако при анализе крупной базы данных, включающей в себя 105 866 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, у которых имелось поражение нескольких коронарных артерий, были сопоставлены результаты ЧКВ на нескольких и одном сосуде [216]. Вмешательство на нескольких артериях реже было успешным, однако госпитальная летальность и частота осложнений были сопоставимыми, хотя результаты длительного наблюдения отсутствуют.

КШ сравнивали с ЧКВ у пациентов с поражением нескольких коронарных артерий, которые были включены в исследование ACUTY [217]. У пациентов, которым проводили ЧКВ, была ниже частота инсульта, ИМ, кровотечений и повреждения почек. Смертность через 1 мес и 1 год была сходной в двух группах, однако через 1 мес и 1 год после ЧКВ выявили

значительное увеличение частоты внеплановой реваскуляризации. Однако только 43% пациентов, перенесших КШ, были сопоставимы с пациентами группы ЧКВ. Кроме того, через 1 год выявили тенденцию к увеличению риска основных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ по сравнению с КШ (25,0% и 19,5%; $p=0,05$). Полученные данные согласуются с результатами исследования SYNTAX, в котором 28,5% пациентов перенесли ОКС [218]. Однако субанализ этих пациентов не проводился.

В каждом лечебном учреждении необходимо иметь протокол ведения пациентов, разработанный на основании индекса SYNTAX. При этом следует выделить анатомические и клинические критерии, позволяющие определить возможность выполнения ЧКВ после ангиографии или целесообразность направления пациента на КШ [219]. После стентирования основного пораженного сосуда у пациентов с индексами SYNTAX, находящимися в двух верхних терцилях, следует оценить функциональное значение поражения других сосудов с учетом сопутствующих заболеваний и индивидуальных особенностей пациента.

5.4.4. Коронарное шунтирование

Доля пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, которым проводится КШ во время первичной госпитализации, составляет около 10% [220]. Польза ЧКВ у таких пациентов отражает ранние сроки вмешательства, в то время как КШ дает наиболее выраженный эффект, если пациентов оперируют через несколько дней после стабилизации их состояния в зависимости от индивидуального риска. Результаты раннего и отсроченного КШ в рандомизированном исследовании не сравнивали, поэтому после ЧКВ на основном пораженном сосуда у пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом рекомендуется выждать 48–72 ч. По данным анализа большого числа пациентов, госпитализированных с ОКС, раннее КШ, даже у пациентов с более высоким риском, сопровождалось очень низкой госпитальной смертностью [221]. В регистрах CRUSADE и ACTION не было выявлено достоверной разницы исходов у пациентов, которым КШ в проводили в течение ≤ 48 ч или >48 ч, хотя операцию чаще откладывали у пациентов с более высоким риском [222]. У пациентов, которым планируется КШ, сроки операции следует выбирать индивидуально с учетом симптомов, состояния гемодинамики, анатомии коронарных артерий, наличия ишемии и резерва кровотока. Если сохраняется или рецидивирует ишемия, имеются желудочковые аритмии или нестабильность гемодинамики, КШ следует выполнить немедленно. У пациентов со стенозом ствола левой коронарной артерии или стенозом трех коронарных артерий, включая проксимальную часть левой передней нисходящей артерии, операцию необходимо провести

во время первичной госпитализации. При принятии решения следует учитывать риск геморрагических осложнений у пациентов, которым КШ проводят на фоне агрессивной антитромбоцитарной терапии [142,223,224]. Однако применение двух или трех антитромбоцитарных препаратов рассматривают только как относительное противопоказание к раннему КШ, хотя в таких случаях во время операции следует принять меры, чтобы свести к минимуму риск кровотечения. Если неотложную операцию проводят до завершения отмывочного периода тииенопиридинов, то для профилактики кровотечений рекомендуется выполнять КШ в режиме off-pump или свести к минимуму искусственное кровообращение, а также использовать трансфузию тромбоцитарной массы.

5.4.5. Техника чрескожного коронарного вмешательства

Результаты ЧКВ у пациентов с ОКС без стойкого подъема сегмента ST значительно улучшились на фоне стентирования коронарных артерий и применения современных антитромботических и антитромбоцитарных препаратов. Имплантация стента во время ЧКВ позволяет уменьшить угрозу внезапной окклюзии и рестеноза. Безопасность и эффективность стентов, выделяющих лекарства, в проспективных исследованиях в этой популяции пациентов специально не изучались, хотя в большинстве исследований, в которых изучались результаты ЧКВ, доля пациентов, недавно перенесших ОКС без подъема сегмента ST, достигала 50%. Учитывая активацию тромбоцитов и воспалительные изменения у пациентов с ОКС, результаты имплантации стентов, выделяющих лекарства, могут отличаться от таковых у стабильных пациентов. Однако в рандомизированном исследовании HORIZONS AMI, в котором сравнивали стенты, выделяющие лекарства, и голометаллические стенты у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, не было выявлено каких-либо проблем с точки зрения безопасности, в то время как после имплантации стентов с лекарственным покрытием было отмечено снижение частоты рестеноза и внеплановых повторных реваскуляризаций [225]. В связи с отсутствием рандомизированных исследований у больных с ОКС без подъема сегмента ST выбирать тип стента следует на основании индивидуальной оценки возможных пользы и риска [226]. Двойную антитромбоцитарную терапию следует продолжать в течение 12 мес независимо от типа стента. При наличии обязательных показаний к длительной антикоагуляции возможны имплантация голометаллического стента, только баллонная ангиопластика или КШ, чтобы сократить длительность тройной терапии до 1 мес. При ИМ без подъема сегмента ST возможна аспирационная тромбоэктомия, однако ее пользу не изучали в проспективных рандомизированных исследованиях у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [227]. Оста-

Рекомендации по инвазивному обследованию и реваскуляризации

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Инвазивная стратегия (в течение 72 ч после первого контакта с врачом) показана в следующих случаях: • наличие по крайней мере одного критерия высокого риска (табл. 9) • рецидивирующие симптомы	I	A	148
Неотложная коронарная ангиография (<2 ч) рекомендуется пациентам с очень высоким риском (рефрактерная стенокардия, сердечная недостаточность, угрожающие жизни желудочковые аритмии или нестабильность гемодинамики)	I	C	148,209
Раннее инвазивное лечение (<24 ч) рекомендуется пациентам с индексом GRACE >140 или по крайней мере одним критерием высокого риска	I	A	212,215
У пациентов с низким риском без рецидивирующих симптомов решение об инвазивном исследовании принимают на основании результатов неинвазивных методов, подтверждающих наличие ишемии	I	A	54,55,148
Стратегию реваскуляризации (ЧКВ на основной или нескольких артериях или КШ) выбирают с учетом клинического состояния пациента, а также тяжести заболевания, т.е. распространенности и характера ангиографических изменений (индекс SYNTAX), с использованием мультидисциплинарного подхода в соответствии с протоколом локальной Кардиологической Команды	I	C	–
Учитывая безопасность стентов, выделяющих лекарства, у пациентов с ОКС рекомендуется их применение с учетом исходных показателей, анатомии коронарных артерий и риска кровотечений	I	A	225,226
Вмешательства на незначительно суженных коронарных артериях не рекомендуются	III	C	–
Широкое инвазивное обследование пациентов с низким риском не рекомендуется	III	A	148,208

ется неясным, следует ли проводить вмешательства на других умеренно суженных сегментах коронарных артерий при наличии уязвимых бляшек. Роль внутрисосудистой эхографии и функционального резерва кровотока обсуждается в разделе 3.2.4.

5.5. Особые группы и состояния

5.5.1. Пожилые люди

Термином «пожилые» обозначают людей различного возраста. Традиционно к этой группе относят людей в возрасте старше 65 лет, хотя на фоне постарения населения более правильным было бы считать пожилыми людей в возрасте старше 75 или даже 80 лет. Помимо хронологического возраста следует учитывать состояние пациента, когнитивные и функциональные расстройства и наличие физической зависимости. В Европейских регистрах 27–34% пациентов с ОКС без подъема сегмента ST были в возрасте старше 75 лет [228,229]. Тем не менее, в последних клинических исследованиях доля пожилых людей (старше 75 лет) среди больных с ОКС без подъема сегмента ST не превышала 20%. Даже если пожилых людей включали в клинические исследования, то у рандомизированных пациентов сопутствующие заболевания встречались реже, чем в обычной клинической практике [230]. В связи с этим возможность экстраполяции результатов клинических исследований на всю выборку пожилых людей вызывает сомнения.

Диагноз и стратификация риска у пожилых людей

У пожилых людей клинические проявления ОКС без подъема сегмента ST часто атипичные и нередко легко выражены [15]. У пожилых людей с атипичной клинической картиной ОКС без подъема сегмента ST ве-

дущим симптомом является одышка, в то время как обмороки, недомогание и дезориентация встречаются реже. На ЭКГ реже отмечают выраженные отклонения сегмента ST. У пожилых людей ОКС без подъема сегмента ST развивается чаще, чем ИМ с подъемом сегмента ST. Одним из основных предикторов риска у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST является возраст [50]. У пациентов в возрасте старше 75 лет риск смерти по крайней мере в 2 раза выше, чем у пациентов в возрасте до 75 лет. Частота осложнений ОКС, в том числе сердечной недостаточности, кровотечения, инсульта, почечной недостаточности и инфекций, значительно увеличивается с возрастом.

Терапевтические аспекты

У пожилых людей выше риск побочных эффектов медикаментозной терапии. В частности это касается риска кровотечений при лечении антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами, а также гипотонии, брадикардии и почечной недостаточности. Помимо более высокого риска кровотечений, характерного для пожилых людей, у таких пациентов часто оказываются чрезмерными дозы антитромботических препаратов, которые выводятся почками [231].

У пожилых людей значительно увеличивается риск больших кровотечений при лечении нефракционированным гепарином, эноксапаринном, блокаторами GP IIb/IIIa и P2Y₁₂ рецепторов. В исследовании SYNERGY у пациентов в возрасте старше 75 лет не было выявлено разницы частоты смерти или ИМ в течение 30 дн, смертности в течение 30 дн и 1 года между группами НФГ и эноксапарина. Однако частота больших кровотечений в соответствии с критериями TIMI и тяжелых

кровотечений в соответствии с критериями GUSTO была значительно выше в группе эноксапарина. В связи с этим следует осторожно применять эноксапарин у пожилых людей и подбирать дозу с учетом функции почек. У пациентов в возрасте старше 75 лет целесообразно снизить дозу до 1 мг/кг один раз в день и мониторировать анти-Ха активность [232]. В исследовании OASIS-5 риск кровотечений у пациентов в возрасте старше 65 лет при лечении фондапаринуксом был значительно ниже, чем при применении эноксапарина [175].

У пожилых людей значительно ниже вероятность инвазивного лечения ОКС без подъема сегмента ST. Однако результаты отдельных исследований свидетельствуют о том, что польза инвазивной стратегии в основном отмечается у пациентов в возрасте старше 65 лет [233,234]. По данным субанализа исследования TACTICS-TIMI 18, у пациентов в возрасте старше 75 лет с ОКС без подъема сегмента ST было отмечено наиболее значительное снижение относительного и абсолютного риска неблагоприятных исходов ценой увеличения риска больших кровотечений и потребности в трансфузиях [235]. Это было недавно подтверждено при мета-анализе [209].

Тактику ведения пожилого пациента следует выбирать индивидуально с учетом риска ишемических осложнений и кровотечений, расчетной ожидаемой продолжительности жизни, сопутствующих заболеваний, качества жизни, желания пациента и расчетного риска и пользы реваскуляризации.

5.5.2. Пол

Женщины с ОКС без подъема сегмента ST старше мужчин и чаще страдают сахарным диабетом, артериальной гипертонией, сердечной недостаточностью и другими сопутствующими заболеваниями [236-238]. У них чаще отмечают атипичные проявления, включая одышку и сердечную недостаточность [228,239]. Несмотря на разницу исходного риска, у женщин и мужчин с ОКС без подъема сегмента ST прогноз сопоставимый, хотя в пожилом возрасте у женщин прогноз лучше, чем у мужчин. Это может объясняться более высокой частотой необструктивного коронарного атеросклероза, который обнаруживают при ангиографии у женщин

[238]. С другой стороны, у женщин с ОКС без подъема сегмента ST риск кровотечений выше, чем у мужчин.

Терапевтические аспекты

Хотя эффективность большинства лекарственных средств не зависела от пола, женщинам с ОКС без подъема сегмента по сравнению с мужчинами реже проводят адекватное лечение, включая инвазивные диагностические вмешательства и реваскуляризацию коронарных артерий [236,237,240]. Результаты изучения влияния пола на эффективность инвазивной стратегии лечения ОКС без подъема сегмента ST оказались противоречивыми. Хотя наблюдательные исследования свидетельствуют об улучшении отдаленного прогноза на фоне раннего инвазивного лечения у женщин, при мета-анализе было показано, что инвазивные стратегии дают положительный эффект только у мужчин, в то время как у женщин какой-либо пользы в течение 1 года выявлено не было [241]. Более того, в ряде рандомизированных исследований [233,242] было выявлено увеличение частоты смерти и нефатального ИМ у женщин с ОКС без подъема сегмента ST, которым проводили раннее инвазивное лечение. В исследовании FRISC-2 в течение 5 лет было выявлено достоверное взаимодействие между результатами лечения и полом. Инвазивная стратегия привела к значительному снижению смертности и частоты ИМ у мужчин, но не у женщин [234].

При мета-анализе, выполненном экспертами Cochrane Collaboration, было выявлено значительное снижение риска смерти или ИМ на фоне инвазивной стратегии лечения у женщин (ОР 0,73; 95% ДИ 0,59–0,91), хотя оно сопровождалось увеличением риска неблагоприятных исходов на раннем этапе [243]. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что ранняя инвазивная стратегия оправдана только у женщин с высоким риском, например с повышенным уровнем тропонина [244] или поражением нескольких коронарных артерий. Сходные данные были получены при изучении блокаторов GP IIb/IIIa у женщин [245]. В когорте из 35 128 пациентов, которым проводили ангиографию в 11 исследованиях, 30-дневная смертность с поправкой на тяжесть ангиографических изменений достоверно не отличалась от таковой у мужчин независимо от типа ОКС. Различия

Рекомендации по лечению пожилых людей

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Учитывая высокую частоту атипичного течения, у пациентов пожилого возраста (>75 лет) необходимо исключать ОКС без подъема сегмента ST, даже если этот диагноз представляется маловероятным	I	C	15,230
Тактику лечения пожилых людей (>75 лет) следует выбрать с учетом ожидаемой продолжительности жизни, сопутствующих заболеваний, качества жизни и желания пациента	I	C	230
Антитромботические препараты и их дозы у пожилых людей следует подбирать с учетом возможного риска нежелательных эффектов	I	C	230
После тщательной оценки риска и пользы у пожилых людей возможна ранняя инвазивная стратегия	Ila	B	233–235

Рекомендации по лечению пациентов различного пола

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Тактика обследования и лечения мужчин и женщин должна быть одинаковой	I	B	246

30-дневной смертности, связанные с полом, у пациентов с ОКС значительно уменьшались после внесения поправки на исходные показатели, ангиографические данные и стратегию лечения [246].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что раннюю инвазивную стратегию следует обсуждать у женщин на основании тех же принципов, что и у мужчин, т.е. тщательно взвешивая риск ишемических исходов и кровотечений, включая клиническое состояние и ЭКГ, уровни биомаркеров, сопутствующие заболевания и индексы риска (см. раздел 4).

5.5.3. Сахарный диабет

Примерно 20-30% больных с ОКС без подъема сегмента ST страдают сахарным диабетом. По крайней мере, у такого же процента пациентов имеются недиагностированный диабет или нарушение толерантности к глюкозе [247]. В исследовании Euro Heart Survey установленный или вновь выявленный сахарный диабет имелся у 37% пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [248]. Пациенты с сахарным диабетом в целом старше, чаще являются женщинами и чаще страдают сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония и почечная недостаточность. У них выше вероятность появления атипичных симптомов и развития осложнений, особенно сердечной недостаточности и кровотечений [248].

Сахарный диабет — это независимый предиктор смерти больных с ОКС без подъема сегмента ST. Риск смерти у больных диабетом повышен в 2 раза [249,250]. Кроме того, у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе или нарушенной гликемией натощак прогноз хуже, чем у пациентов с нормальным метаболизмом глюкозы, однако лучше, чем у больных подтвержденным диабетом.

Гипергликемия при поступлении или во время госпитализации — это независимый неблагоприятный прогностический фактор при ОКС независимо от наличия сахарного диабета. Она может иметь даже большее неблагоприятное прогностическое значение, чем установленный диагноз диабета [251].

Терапевтические аспекты

Регистры показали, что у больных с ОКС без подъема сегмента ST, сочетающимся с диабетом, выше риск сердечно-сосудистых исходов в ближайшем и отдаленном периодах. При этом они получают субоптимальное лечение по сравнению с пациентами без диабета. В Европейских регистрах частота реваскуляризации (любого типа), применения тииенопиридинов и блокаторов

GP IIb/IIIa рецепторов у больных диабетом была ниже, чем у пациентов без диабета, что сопровождалось четким ухудшением госпитальной и отдаленной смертности (5,9% и 3,2% через 1 мес и 15,2% и 7,6% через 1 г). Кроме того, больным диабетом реперфузию или реваскуляризацию проводят реже, чем у пациентов без диабета [248,250].

Пациенты с диабетом относятся к группе высокого риска, поэтому они нуждаются в более агрессивном медикаментозном, а также инвазивном лечении. Кроме того, им необходима адекватная вторичная профилактика, включающая медикаментозную терапию и модификацию образа жизни [252].

Результаты изучения эффективности жесткого контроля гликемии у пациентов с ИМ неоднозначные [251]. У пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST жесткий контроль гликемии путем внутривенного введения инсулина в исследовании DIGAMI привел к снижению смертности в течение 1 года на 30%, однако этот эффект не был подтвержден в исследовании DIGAMI-2. В последних исследованиях у стабильных пациентов с диабетом, а также больных, находившихся в отделениях интенсивной терапии, было выявлено улучшение исходов на фоне жесткого контроля гликемии, хотя он сопровождался увеличением частоты гипогликемических состояний [253]. Пока не будут получены дополнительные данные, при сахароснижающей терапии следует добиваться отсутствия выраженной гипергликемии ($>10-11$ ммоль/л [180-200 мг/дл]), а также гипогликемии (<5 ммоль/л [90 мг/дл]). Эффективность смеси глюкоза-инсулин-калий в профилактике исходов не доказана; более того, она может даже давать нежелательный эффект [254].

Реваскуляризация у больных сахарным диабетом сопровождается особыми проблемами. У таких пациентов коронарный атеросклероз обычно диффузный и распространенный и отмечается более высокая частота рестеноза, а также окклюзии после ЧКВ и КШ. После ЧКВ повторную реваскуляризацию приходится проводить чаще, чем после КШ. В этой группе пациентов с высоким риском установлена эффективность ранней инвазивной стратегии, польза которой была более значительной, чем у пациентов без диабета [255].

У пациентов с сахарным диабетом и стенозом нескольких сосудов КШ улучшало исходы по сравнению с ЧКВ. По данным мета-анализа 7 812 пациентов, принимавших участие в 10 рандомизированных исследованиях, смертность после КШ в течение 5,9 лет при наличии сахарного диабета была значительно ниже, чем после ЧКВ [256]. В целом смертность в группах КШ и ЧКВ не отличалась (15% и 16%; отношение рисков 0,91; 95% ДИ 0,82–1,02; $p=0,12$), однако у 1 233 пациентов было выявлено достоверное снижение смертности после КШ [23% и 29%; отношение рисков 0,70;

95% 0,56–0,87; $p=0,05$; число больных, которых необходимо пролечить (NNT)=17]. В исследовании BARI-2D рандомизировали больных сахарным диабетом и стабильной стенокардией, которым проводили интенсивную медикаментозную терапию или интенсивную медикаментозную терапию в сочетании с КШ или ЧКВ (по выбору врача). В течение 5 лет у пациентов, перенесших КШ, по сравнению с группой больных, получавших консервативную терапию, выявили снижение риска смерти и ИМ (21,1% и 29,2%; $p<0,010$), а также частоты сердечной смерти или ИМ (15,8% и 21,9%; $p<0,03$) и ИМ (10% и 17,6%; $p<0,003$). У пациентов, которым проводили ЧКВ, частота сердечно-сосудистых исходов достоверно не отличалась от таковой на фоне консервативной терапии [257,258]. В исследовании SYNTAX, в котором сравнивали результаты КШ и стентирования (применяли стенты, выделяющие лекарства) у пациентов со стенозом ствола левой коронарной артерии и нескольких коронарных артерий, разница частоты нежелательных исходов в течение 1 года между группами КШ и ЧКВ удваивалась у пациентов с сахарным диабетом, в основном за счет повторной реваскуляризации [259]. Однако достоверной разницы смертности или частоты ИМ не выявили. И наконец, в New York Registry у пациентов с сахарным диабетом была выявлена тенденция к улучшению исходов после КШ по сравнению с имплантацией стента, выделяющего лекарства (ОШ смерти или ИМ в течение 18 мес 0,84; 95% ДИ 0,69–1,01) [260].

Все эти исследования свидетельствуют о том, что КШ имеет преимущества перед ЧКВ у больных сахарным диабетом. Однако следует отметить, что в большинство перечисленных исследований включали только стабильных пациентов с хронической ИБС, поэтому остается неясным, можно ли экстраполировать полученные данные на пациентов с ОКС без подъема сегмента ST.

По данным мета-анализа, имплантация стентов, выделяющих лекарства, по безопасности не уступала имплантации голометаллических стентов, если двой-

ную антитромбоцитарную терапию продолжали в течение более 6 мес (подобная терапия в любом случае показана пациентам с ОКС) [261]. После установки стента, выделяющего лекарства, выявили значительное снижение частоты повторной реваскуляризации целевого сосуда (ОШ 0,29 для стентов, выделяющих сиролimus и 0,38 — для стентов, выделяющих паклитаксел). Можно предположить, что у больных сахарным диабетом будут получены сходные данные. Неконтролируемые исследования свидетельствуют о том, что артериальные шунты имеют преимущества перед венозными. Влияние билатерального артериального шунтирования на риск отдаленных исходов и медиастинальных инфекций продолжает дискутироваться. У пациентов с ОКС специальные исследования не проводились.

Данных в пользу модификации схемы антитромботической терапии у пациентов с сахарным диабетом нет. Однако в исследовании TRITON-TIMI 38 прасугрел превосходил клопидогрел по эффективности в профилактике сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта и не вызывал увеличение риска кровотечений [262]. В исследовании PLATO лечение тикагрелором по сравнению с клопидогрелом привело к снижению частоты ишемических исходов у пациентов с ОКС независимо от наличия сахарного диабета и контроля гликемии и не сопровождалось увеличением частоты больших кровотечений [263]. Применение тикагрелора привело к снижению общей смертности у пациентов с уровнем гемоглобина A1c выше медианы (>6%).

Хотя при первом мета-анализе было установлено благоприятное влияние блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов (без сопутствующей терапии тиенопиридинами) на исходы у пациентов с сахарным диабетом [264], польза их широкого применения не была подтверждена в исследовании EARLY-ACS [151]. Следовательно, на фоне современной терапии пероральными антитромбоцитарными препаратами дополнительно назначать блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов больным сахарным диабетом, по-видимому, не следует.

Рекомендации по лечению больных сахарным диабетом

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Всем больным с ОКС без подъема сегмента ST следует проводить скрининг для исключения диабета. У пациентов с установленным диагнозом диабета или гипергликемией при поступлении следует регулярно контролировать уровни глюкозы крови	I	C	—
При лечении сахарного диабета следует добиваться отсутствия выраженной гипергликемии [10–11 ммоль/л (>180–200 мг/дл)] и гипогликемии [<5 ммоль/л (<90 мг/мл)]	I	B	251,253
Пациентам с диабетом показана антитромботическая терапия как при отсутствии диабета	I	C	—
После введения контрастных агентов следует тщательно контролировать функцию почек	I	C	—
Рекомендуется ранняя инвазивная стратегия	I	A	233,255
Для снижения частоты повторной реваскуляризации рекомендуется имплантация стентов, выделяющих лекарства	I	A	148,261
КШ имеет преимущества перед ЧКВ у пациентов с сахарным диабетом и стенозом ствола левой коронарной артерии и/или тяжелым атеросклерозом нескольких артерий	I	B	259

Таблица 10. Рекомендации по применению антитромботических препаратов при ХБП

Препарат	Рекомендации
Клопидогрел	Нет данных о применении у пациентов с почечной недостаточностью
Прасургел	Коррекция дозы не требуется, в том числе у пациентов с терминальной почечной недостаточностью
Тикагрелор	Снижение дозы не требуется; информации о лечении диализных пациентов нет
Эноксапарин	Снизить дозу до 1 мг/кг один раз в день при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин). Возможно мониторирование анти-Ха активности
Фондапаринукс	Противопоказан при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <20 мл/мин). Препарат выбора у пациентов с умеренным снижением функции почек (клиренс креатинина 30-60 мл/мин)
Бивалирудин	Пациентам с умеренным нарушением функции почек (30-59 мл/мин) следует проводить инфузию в дозе 1,75 мг/кг/ч. Если клиренс креатинина <30 мл/мин, снизить скорость инфузии до 1 мг/кг/ч. Снижать болюсную дозу не следует. Если проводится лечение гемодиализом, следует снизить скорость инфузии до 0,25 мг/кг/ч
Абиксимаб	Дать рекомендации по применению абиксимаба или выбору его дозы при почечной недостаточности невозможно. Необходимо тщательно оценивать риск геморрагических осложнений
Эптифибатид	Скорость инфузии следует снизить до 1 мг/кг/мин у пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин. Болюсную дозу (180 мг/кг) не снижают. Эптифибатид противопоказан пациентам с клиренсом креатинина <30 мл/мин
Тирофибан	Необходимо снизить дозу у пациентов с почечной недостаточностью; на 50% болюсную дозу и скорость инфузии при клиренсе креатинина <30 мл/мин

Рекомендации по применению перечисленных препаратов могут отличаться в зависимости от зарегистрированной инструкции

У больных сахарным диабетом, которым проводятся ангиография и/или ЧКВ особое значение имеет профилактика контрастной нефропатии (см. раздел 5.5.4.). Откладывать ангиографию у пациентов, получающих метформин, не следует, так как риск развития лактацидоза минимальный [265]. После введения контрастных агентов следует тщательно контролировать функцию почек.

5.5.4. Хроническая болезнь почек

Почечная дисфункция имеется у 30-40% пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [266,267]. Оптимальным показателем функции почек является СКФ, которую рассчитывают с помощью уравнения MDRD с учетом этнической принадлежности и пола. СКФ следует рассчитывать у всех пациентов с хронической болезнью по-

чек (ХБП) или повышенным риском ее развития. В клинической практике можно рассчитывать также клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта. Критерии ХБП см. в предыдущих рекомендациях [3].

У пациентов с ХБП часто развивается сердечная недостаточность и отсутствует типичная боль в груди [268]. Пациенты с ОКС без подъема сегмента ST и ХБП нередко не получают адекватного лечения в соответствии с рекомендациями. ХБП ассоциируется с очень неблагоприятным прогнозом [266,268] и является независимым предиктором смерти в ближайшем и отдаленном периоде и больших кровотечений у больных с ОКС без подъема сегмента ST [267].

Терапевтические аспекты

Хотя доля пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и ХБП в клинических исследованиях была заниженной, это не может служить основанием для неадекватного лечения. Однако при применении антитромботических препаратов необходимо соблюдать осторожность, учитывая риск геморрагических осложнений [168,269,270]. Данные регистров свидетельствуют о том, что у больных с ХБП часто отмечается передозировка антитромботических препаратов, особенно антикоагулянтов и блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов, что повышает риск кровотечений. Многие препараты, которые исключительно или в значительной степени выводятся почками, следует назначать в пониженных дозах, а некоторые из них противопоказаны больным с ХБП, в том числе эноксапарин, фондапаринукс, бивалирудин и низкомолекулярные блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов (табл. 10). При тяжелой почечной недостаточности, когда противопоказаны фондапаринукс и эноксапарин, следует назначать НФГ. Однако в регистре GRACE применение НФГ не позволяло избежать геморрагических осложнений. При этом было отмечено постепенное нарастание риска кровотечений на фоне снижения функции почек, как и при лечении НМГ [269]. Преимущества НФГ перед другими антикоагулянтами у больных с ХБП связаны с легкостью мониторирования антикоагулянтной активности с помощью аЧТВ и возможностью быстрой нейтрализации активности препарата в случае кровотечения. Фондапаринукс по безопасности имел значительные преимущества перед эноксапарином у больных с ХБП. В исследовании OASIS-5 риск кровотечений при лечении фондапаринуксом был значительно ниже, чем при применении эноксапарина. Тикагрелор в исследовании PLATO значительно снижал риск ишемических осложнений и смерти по сравнению с клопидогрелом и не вызывал значительного увеличения частоты больших кровотечений, хотя риск кровотечений, не связанных с вмешательствами, был несколько выше в группе тикагрелора [271].

Эффективность инвазивной стратегии в профилактике клинических исходов у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и ХБП не установлена, так как во многие исследования не включали пациентов с ХБП. По данным крупного регистра, а также субисследований у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, инвазивное лечение улучшало исходы у больных с ХБП не только на стадии терминальной почечной недостаточности, но и при наличии умеренного нарушения функции почек. В неконтролируемых исследованиях инвазивное лечение сопровождалось улучшением 12-месячной выживаемости у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью, однако благоприятный эффект вмешательства снижался при ухудшении функции почек и не установлен у пациентов с почечной недостаточностью и диализных больных.

У пациентов с ХБП повышен риск развития контрастной нефропатии. Он увеличивается у пожилых людей и пациентов с сахарным диабетом. При необходимости в неотложной ангиографии необходимо взвешивать риск развития контрастной нефропатии и ишемических осложнений. Гидратация пациентов до (12 ч) и после (24 ч) ангиографии и/или ангиопластики снижала риск нефропатии, вызванной контрастными агентами. Доза их не должна превышать 4 мл/кг. Дополнительная информация содержится в рекомендациях по реваскуляризации [148]. Учитывая отсутствие проспективных исследований, метод реваскуляризации и тип стента следует выбирать, как при стабильной ИБС. Необходимо учитывать индивидуальный риск и ожидаемую продолжительность жизни.

5.5.5. Систолическая дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность — это одно из самых частых и тяжелых осложнений ОКС без подъема сегмента ST [274], хотя частота ее, по-видимому, снижается [50].

Фракция выброса левого желудочка и сердечная недостаточность — это независимые предикторы смерти и других серьезных нежелательных исходов у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Сердечная недостаточность чаще встречается у пожилых людей и ассоциируется с ухудшением прогноза, если нарушение функции сердца определяется при поступлении или во время госпитализации [274]. У пациентов с сердечной недостаточностью без боли в груди диагностировать ОКС бывает трудно, учитывая повышение уровня тропонина вследствие острой сердечной недостаточности. У таких пациентов иногда невозможно дифференцировать острую сердечную недостаточность от ОКС без подъема сегмента ST, осложнившегося сердечной недостаточностью. Для дифференциальной диагностики двух состояний может потребоваться ангиография.

Терапевтические аспекты

Пациенты с ОКС без подъема сегмента ST, осложнившегося сердечной недостаточностью, реже получают адекватное лечение в соответствии с рекомендациями, включая применение бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, коронарной ангиографии и реваскуляризации [50,274]. Все рекомендации, предложенные на основании исследований у пациентов, перенесших ИМ, можно экстраполировать на пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, осложнившимся сердечной недостаточностью. Дополнительная информация содержится в соответствующих рекомендациях [275].

5.5.6. Низкая или высокая масса тела

Низкая масса тела ассоциируется с повышенным риском смерти или ИМ и особенно кровотечений, которые часто связаны с неадекватным выбором доз антитромботических препаратов [279]. У пациентов с низкой массой тела уровень креатинина может быть нор-

Рекомендации по лечению пациентов с ХБП

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST следует оценивать функцию почек на основании клиренса креатинина и расчетной СКФ, в частности у пожилых людей, женщин и пациентов с низкой массой тела, у которых близкие к норме сывороточные уровни креатинина могут ассоциироваться со значительным снижением клиренса креатинина и СКФ	I	C	—
Пациенты с ОКС без подъема сегмента ST и ХБП должны получать такую же антитромботическую терапию первой линии, как и пациенты без ХБП; дозу следует подбирать с учетом тяжести почечной дисфункции	I	B	269,270
С учетом степени нарушения функции почек рекомендуется снижение доз фондапаринукса, эноксапарина и бивалирудина или их замена на НФГ, а также снижение дозы низкомолекулярных блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов	I	B	269,270
Пациентам с клиренсом креатинина <30 мл/мин или расчетной СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² рекомендуется инфузия НФГ под контролем аЧТВ	I	C	—
Пациентам с ОКС без подъема сегмента ST и ХБП, которым планируется инвазивное лечение, рекомендуется гидратация и введение низко- или изосмолярных контрастных агентов с низкой дозе (<4 мл/кг)	I	B	148,272
После тщательной оценки пользы/риска с учетом тяжести дисфункции почек пациентам с ХБП рекомендуются КШ или ЧКВ	I	B	273

Рекомендации по лечению пациентов с сердечной недостаточностью

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Применение бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ/БРА в адекватно подобранных дозах показано пациентам с ОКС без подъема сегмента ST и систолической дисфункцией левого желудочка, сопровождающейся и не сопровождающейся признаками сердечной недостаточности	I	A	275
Пациентам с ОКС без подъема сегмента ST, дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью показаны антагонисты альдостерона, особенно эплеренон	I	A	275-277
Пациентам с ОКС без подъема сегмента ST и дисфункцией левого желудочка или сердечной недостаточностью рекомендуется реваскуляризация коронарных артерий, если она возможна	I	A	209
У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и тяжелой дисфункцией левого желудочка через 1 мес следует обсуждать возможность кардиосинхронизационной терапии и/или имплантации кардиовертера/дефибриллятора в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии	IIa	B	275,278

мальным, несмотря на наличие почечной недостаточности, особенно у пожилых людей. Нарушение функции почек увеличивает риск токсических и вторичных эффектов препаратов, которые выводятся почками. В связи с этим рекомендуется рассчитывать клиренс креатинина у пациентов с низкой массой тела и соответствующим образом подбирать дозы препаратов для внутривенного введения.

Хотя ожирение сопровождается более высоким риском коронарных осложнений, у пациентов с ожирением и ОКС без подъема сегмента ST наблюдается парадоксальное улучшение исходов во время пребывания в стационаре и в течение 1 года, включая снижение риска кровотечений [279,280]. У пациентов с ожирением больше факторов риска, однако они моложе. Таким пациентам чаще проводят адекватную терапию, что позволяет объяснить улучшение исходов [280].

5.5.7. Необструктивная коронарная болезнь сердца

У значительной части пациентов (около 15%) с ОКС без подъема сегмента ST отсутствуют изменения коронарных артерий или имеется необструктивный коронарный атеросклероз. ОКС без подъема сегмента ST характеризуется неоднородным патогенезом, а возможные механизмы его развития включают в себя спазм коронарной артерии (стенокардия Принцметалла), острый тромбоз на фоне интрамуральной бляшки с последующей реканализацией коронарной артерии, эмболии в коронарные артерии и синдром X. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST наличие неизмененных или практически неизмененных коронарных артерий при ангиографии позволяет усомниться в диагнозе. Однако изменения сегмента ST и выделение биомаркеров у пациентов с типичной болью в груди и проходимыми коронарными артериями без выраженного стеноза могут быть следствием истинного некроза, а не отражать ложноположительные результаты. ОКС без изменений коронарных артерий чаще встречается у женщин. Выраженные атеросклеротические изменения

могут наблюдаться даже при отсутствии ангиографического стеноза, так как диффузный атеросклероз приводит к ремоделированию стенки артерии. При этом утолщение стенки сосуда происходит снаружки, а просвет его не суживается. Прогноз у таких пациентов более благоприятный, чем при наличии выраженного коронарного атеросклероза, поэтому они нуждаются в оптимальной антитромботической терапии и вторичной профилактике антитромбоцитарными препаратами и статинами [281].

Вариантная стенокардия Принцметалла часто остается недиагностированной и характеризуется ишемической болью в груди, которая не связана с физической нагрузкой или эмоциональным напряжением и сопровождается преходящим подъемом сегмента ST. Причиной стенокардии считают спазм эпикардиальной коронарной артерии, который может развиваться в области тяжелого локального стеноза, однако в типичном случае определяется при минимальном атеросклеротическом поражении. Пациенты с вариантной стенокардией несколько моложе пациентов с типичным ОКС без подъема сегмента ST и часто являются злостными курильщиками. Симптомы обычно тяжелые и могут сопровождаться обмороками. Приступы стенокардии Принцметалла возникают в период с 12.00 ночи до 8.00 утра. Спазм может быть спонтанным или провоцируется ацетилхолином, холодовой пробой или гипервентиляцией. Для профилактики стенокардии Принцметалла применяют антагонисты кальция, которые предупреждают коронарный спазм. Их назначают в максимальных переносимых дозах в виде монотерапии или в комбинации с нитратами.

Синдром X диагностируют у пациентов со стенокардией напряжения, у которых определяется депрессия сегмента ST при выполнении пробы с нагрузкой, а при ангиографии отсутствует обструкция коронарных артерий. Частота или интенсивность приступов стенокардии могут нарастать, или они возникают в покое. Могут наблюдаться типичные признаки нестабильной стенокардии. Прогноз обычно хороший. Причина синдрома X

не установлена, однако он чаще всего сочетается с нарушением эндотелий-зависимой артериальной вазодилатации, снижением секреции оксида азота и повышением чувствительности к симпатической стимуляции. Имеются данные о том, что у пациентов часто повышена реакция на боль. Учитывая благоприятный прогноз, необходимо в первую очередь успокоить пациентов и назначить нитраты, бета-адреноблокаторы или антагонисты кальция для купирования боли.

Кардиомиопатия такоцубо (транзиторное шарообразное расширение верхушки левого желудочка) может проявляться клинической картиной ИМ с подъемом сегмента ST или ОКБ без подъема сегмента ST и характеризуется отсутствием ангиографических изменений в коронарных артериях в сочетании с верхушечной и иногда медиовентрикулярной или базальной акинезией миокарда. Заболевание чаще встречается у женщин и, как правило, развивается после большого эмоционального напряжения. Дисфункция левого желудочка обычно обратима в течение нескольких дней или недель.

В редких случаях ОКБ без подъема сегмента ST с нормальными или практически неизменными коронарными артериями развивается вследствие эмболии в коронарную артерию на фоне фибрилляции или трепетания предсердий. Фибрилляция предсердий часто остается недиагностированной, поэтому частота этого механизма развития ОКБ может быть заниженной.

5.5.8. Анемия

Анемия сопровождается ухудшением прогноза (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или рецидивирующая ишемия) у пациентов с любыми вариантами ОКБ [69]. Во время госпитализации персистирующая или нарастающая анемия ассоциируется с увеличением смертности или частоты сердечной недостаточности по сравнению с таковыми у пациентов без анемии или с преходящей анемией [282]. Анемия чаще встречается у пациентов пожилого возраста, больных сахарным диабетом и почечной недостаточностью, а также с другими состояниями (геморрагический диатез или злокачественная опухоль), которые могут вносить вклад в ухудшение прогноза. Исходный уровень гемоглобина оказался независимым предиктором кровотечений: чем ниже содержание гемоглобина, тем выше риск геморрагических осложнений, связанных и не связанных с вмешательствами [283].

Тактика ведения пациентов с анемией и ОКБ без подъема сегмента ST эмпирическая. Необходимо установить причину анемии, особенно скрытое кровотечение. Особое внимание следует уделять антитромботической терапии. Применение стентов, выделяющих лекарства, следует ограничивать, учитывая необходимость в длительной двойной антитромбоцитарной терапии. Необходимо тщательно взвесить показания к ан-

Рекомендации по лечению пациентов с анемией

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Низкий исходный уровень гемоглобина — это независимый фактор риска ишемических и геморрагических осложнений, поэтому при стратификации риска рекомендуется измерять содержание гемоглобина	I	B	69,283
Трансфузии крови рекомендуются только при ухудшении гемодинамики или снижении гематокрита менее 25 % или гемоглобина менее 7 г/дл	I	B	287

гиографии и выбор сосудистого доступа (лучевая артерия), чтобы избежать дополнительной потери крови [284,285]. Трансфузии эритроцитарной массы проводятся только по строгим показаниям, так как они сопровождаются увеличением смертности у больных с ОКБ без подъема сегмента ST. Наблюдательные исследования свидетельствуют о том, что трансфузий следует избегать, если гематокрит превышает 25 %, а анемия хорошо переносится [286].

5.5.9. Кровотечения и трансфузии

Кровотечение — это самое частое неишемическое осложнение при лечении ОКБ без подъема сегмента ST, а также при ИМ с подъемом сегмента ST, ЧКВ и КШ. Важность кровотечений была подробно рассмотрена в предыдущих рекомендациях [3] и подтверждена в последующих исследованиях. В связи с этим в настоящем документе рассматриваются только новые данные.

В связи с отсутствием общепринятого определения кровотечения оценить истинную частоту геморрагических осложнений в различных исследованиях и регистрах трудно. «Универсальное определение» кровотечений, предложенное Bleeding Academic Research Consortium, позволит более объективно оценивать эти осложнений в будущих исследованиях [288]. Интересно, что частота кровотечений в регистрах снизилась за последние 7 лет, несмотря на более частое назначение двойной или тройной антитромбоцитарной терапии в сочетании с антикоагулянтами и более часто применение инвазивных методов диагностики и лечения [289]. Это может указывать на то, что врачи осознают риск кровотечений при лечении ОКБ и соответствующим образом адаптируют стратегию ведения пациентов.

Несмотря на вариабельность критериев оценки кровотечений, во многих исследованиях была подтверждена дозозависимая ассоциация между кровотечениями и риском смерти и других ишемических осложнений. Большие кровотечения сопровождалась 4-кратным увеличением риска смерти, 5-кратным увеличением риска рецидивирующего ИМ и 3-кратным увеличением риска инсульта в течение 30 дн [290]. Эти

данные были подтверждены при анализе регистра GRACE и в клинических исследованиях, таких как OASIS-5 [291] и AUCITY [292]. Небольшие кровотечения также оказывают влияние на исходы, хотя и в меньшей степени.

Риск кровотечений тщательно изучен в первые 30 дн после развития ОКС, в то время как риск поздних кровотечений на фоне длительной мощной антитромбоцитарной терапии (более чем через 30 дн до конца наблюдения или в течение 1 года) анализировался в меньшей степени. В исследовании CURE [111] частота больших кровотечений в течение первых 30 дн составила 1,54% в группе плацебо и 2,01% в группе клопидогрела, а спустя 30 дн и до конца 1 года — 1,18% и 1,75%, соответственно. В исследовании TRITON на фоне инвазивного лечения частота больших кровотечений через 30-450 дн составила 1,23% в группе клопидогрела и 1,71% в группе прасугрела [293]. В исследовании PLATO соответствующие показатели не оценивали. Общая частота больших кровотечений не отличалась, однако со временем было отмечено постепенное нарастание частоты больших кровотечений, не связанных с КШ; через 1 год отношение рисков составило 1,19 (95% ДИ 1,02–1,38; $p < 0,03$) [132]. При стабильной ИБС было отмечено сходное постепенное увеличение риска кровотечений в группах клопидогрела и плацебо; через 1 год отношение рисков составило 1,88 (95% ДИ 1,45–2,45; $p = 0,001$) [294]. Таким образом, риск кровотечений самый высокий в течение первых 30 дн, однако длительная антитромбоцитарная терапия приводит к постепенному увеличению риска геморрагических осложнений.

Независимыми предикторами больших кровотечений, установленными в клинических исследованиях и регистрах, являются исходные показатели, особенно возраст, женский пол, кровотечения в анамнезе, исходный уровень гемоглобина, диабет и почечная недостаточность. Ухудшение функции почек, особенно клиренс креатинина менее 60 мл/мин, значительно увеличивает риск кровотечений. Важное значение имеет также метод лечения. Риск кровотечений повышается при увеличении числа назначенных антитромбоцитарных препаратов, включая антикоагулянты, аспирин, блокаторы P2Y₁₂ рецепторов и особенно блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов, а также при применении феморального, а не лучевого доступа [284,285]. Кроме того, риск кровотечений увеличивается на фоне применения лекарственных препаратов в слишком высоких дозах, которое часто отмечается у пациентов с самым высоким риском геморрагических осложнений, в частности у женщин, пожилых людей и пациентов с почечной недостаточностью [168]. Двойная антитромбоцитарная терапия в сочетании с антагонистами витамина К, которая часто показана пациентам с ОКС, так-

же может способствовать увеличению риска кровотечений [295]. Индексы риска кровотечений см. в разделе 4.4.

Механизмы ухудшения прогноза при кровотечениях остаются неясными. Основное значение, вероятно, имеет необходимость отмены антитромбоцитарных и антитромботических препаратов, которая приводит к увеличению риска ишемических исходов, особенно тромбоза стента после ЧКВ. Кроме того, факторы риска кровотечений и ишемических осложнений в значительной степени перекрещиваются. Нельзя исключить, что у пациентов с более высоким риском повышена вероятность осложнений обоих типов, поэтому они получают наиболее агрессивное медикаментозное и инвазивное лечение. В регистре GRACE увеличение риска кровотечений при снижении функции почек было параллельным увеличению риска смерти. Эти данные были подтверждены при анализе post-hoc исследования OASIS-5, в котором риск кровотечений зеркально отражал увеличение индекса риска GRACE [296]. Следовательно, развитие кровотечений может быть простым триггером ухудшения прогноза у уязвимых пациентов. Другими факторами риска смерти при кровотечениях могут быть гемодинамические последствия кровопотери, потенциальные неблагоприятные эффекты гемотрансфузии и протромботическое или провоспалительное состояние, индуцированное кровотечением [297,298].

Лечение геморрагических осложнений

Предупреждение кровотечений — это важная составная часть стратегии профилактики ишемических осложнений. Соответственно, при стратификации риска у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST следует оценить риск как тромботических, так и геморрагических осложнений. Профилактика кровотечений предполагает выбор более безопасных препаратов и адекватной дозы (с учетом возраста, пола и клиренса креатинина), снижение длительности антитромботической терапии, применение комбинации антитромботических и антитромбоцитарных препаратов в соответствии с установленными показаниями, использование лучевого, а не феморального доступа для инвазивного вмешательства [299]. По данным мета-анализа исследований AUCITY и HORIZONS, применение бивалирудина вместо стандартных антикоагулянтов в сочетании с блокаторами GP IIb/IIIa рецепторов снижало риск кровотечений [300].

Желудочно-кишечные кровотечения составляют около 50% в структуре спонтанных кровотечений в начальную фазу ОКС. В связи с этим следует назначать ингибиторы протонной помпы, особенно пациентам с желудочно-кишечными кровотечениями или пептической язвой в анамнезе. Возможное взаимодействие кло-

пидогрела с омепразолом и в меньшей степени с другими ингибиторами протонной помпы, по-видимому, не имеет клинического значения (см. раздел 5.2.2.).

Небольшие кровотечения не требуют перерыва в лечении, если они не продолжаются. При большом кровотечении, например желудочно-кишечном, ретроперитонеальном, внутричерепном, или другой тяжелой кровопотере необходимо прекратить терапию и нейтрализовать активность антитромбоцитарных и антитромботических препаратов, если кровотечение не удастся остановить с помощью обычных мер. Прерывать лечение антитромботическими препаратами не обязательно, если удастся полностью остановить кровотечение. В клинической практике следует взвешивать риск, связанный с перерывом в лечении антитромботическими препаратами, и риск тромботических осложнений, особенно после имплантации стента.

Действие НФГ можно нейтрализовать с помощью эквимоларных концентраций протамин сульфата. Протамин сульфат оказывает менее выраженное действие на эноксапарин и не влияет на эффекты фондапаринукса или бивалирудина. Бивалирудин имеет очень короткий период полувыведения, поэтому нейтрализация его активности может не потребоваться. В случае фондапаринукса рекомендуется введение рекомбинантного фактора VIIa, однако оно сопровождалось повышенным риском тромботических осложнений [301]. Антидоты необратимых антитромбоцитарных препаратов, таких как аспирин, клопидогрел или прасугрел, неизвестны. Соответственно, их действие можно нейтрализовать только путем трансфузии свежей тромбоцитарной массы. То же касается тикагрелора вскоре (<3 дн) после отмены препарата.

Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов имеют различные фармакологические свойства, которые следует учитывать при выборе метода нейтрализации их действия. Низкомолекулярные препараты (тирофибан и эптифибатид) обратимо связываются с рецепторами и быстро выводятся почками, поэтому функция тромбоцитов нормализуется через 4-8 ч после прекращения инфузии. После отмены абциксимаба функция тромбоцитов восстанавливается в течение примерно 48 ч.

Возобновлять лечение антитромбоцитарными препаратами и/или антикоагулянтами следует только в том случае, если удастся контролировать кровотечение в течение по крайней мере 24 ч.

Эффекты гемотрансфузии

Гемотрансфузии дают неблагоприятные эффекты (повышение риска смерти и ИМ, а также пневмонии) во многих клинических ситуациях, включая ОКС, ЧКВ, КШ, и во время интенсивной терапии [286,298]. Нежелательное действие гемотрансфузий объясняют различными механизмами. Наибольшее значение имеет хра-

нение крови. Негативный эффект гемотрансфузий на риск неблагоприятных исходов в значительной степени зависит от минимального гематокрита и уровня гемоглобина, при которых начинают трансфузию. Переливание крови оправданно при гематокрите менее 25%, но не выше этого значения [286,298]. Трансфузию следует проводить при уровне гемоглобина 7 г/дл, добиваясь его увеличения до 9-10 г/дл. В этом случае результаты лучше, чем при более «либеральных» показаниях к гемотрансфузии [287,302]. У пациентов со стабильной гемодинамикой гемотрансфузия целесообразна только при исходном уровне гемоглобина <7 г/дл, в то время как при нестабильной гемодинамике какие-либо ограничения отсутствуют.

Препараты железа и эритропоэтин

Препараты железа вводят, если анемия связана с дефицитом железа или происходит массивная кровопотеря. Лечение дефицита железа предполагает длительное пероральное применение препаратов железа. Если пациент плохо переносит препараты для приема внутрь, возможно внутривенное введение. Сочетанное применение эритропоэтина при ОКС невозможно, учитывая повышенный риск тромбоза глубоких вен, инсульта и острых коронарных исходов [303].

5.5.10. Тромбоцитопения

При лечении ОКС без подъема сегмента ST может развиваться тромбоцитопения — снижение числа тромбоцитов менее 100 000 в мкл или по крайней мере на 50% по сравнению с исходным. Тромбоцитопению считают умеренной, если число тромбоцитов составляет 20 000-50 000 в мкл, и тяжелой, если оно снижается менее 20 000 в мкл.

При ОКС выделяют два основных типа тромбоцитопении, вызванной лекарствами (гепарин и блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов), которые отличаются по прогнозу. Полную информацию об обоих типах тромбоцитопении можно найти в предыдущих рекомендациях [3].

Гепарин-индуцированную тромбоцитопению следует предполагать при снижении числа тромбоцитов более чем на 50% или до 100 000 в мкл. Она развивается у 15% пациентов, получающих НФГ, встречается реже при применении НМГ и не наблюдается при лечении фондапаринуксом. Если подозревается гепарин-индуцированная тромбоцитопения, следует немедленно отменить НФГ или НМГ. Могут быть назначены альтернативные антитромботические препараты даже при отсутствии тромботических осложнений. Можно использовать гепариноиды, такие как данапароид натрия, хотя *in vitro* наблюдали перекрестные реакции с НФГ или НМГ, однако они не осложнялись тромбозом. Альтернатива — применение прямых ингибиторов тромбина, таких как аргатробан, гирудин или его производные, которые не

Рекомендации по лечению геморрагических осложнений

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Рекомендуется оценивать индивидуальный риск кровотечений на основании исходных показателей (индексы риска), типа и длительности фармакотерапии	I	C	83
У пациентов с высоким риском кровотечения следует проводить вмешательства (сосудистый доступ) и применять препараты, которые реже вызывают геморрагические осложнения	I	B	196,285,299
В случае большого кровотечения, которое не удается контролировать с помощью специфических гемостатических мер, необходимы отмена и/или нейтрализация активности антикоагулянтов и/или антитромбоцитарных препаратов	I	C	–
Пациентам с повышенным риском желудочно-кишечного кровотечения антитромботические препараты рекомендуется назначать в сочетании с ингибиторами протонной помпы	I	B	125–127
При небольших кровотечениях желательно не прерывать антитромботическую терапию	I	C	–
С учетом выбранного препарата и тяжести кровотечения рекомендуется прервать антитромбоцитарную терапию и нейтрализовать антитромботический эффект путем введения тромбоцитарной массы	I	C	–
Трансфузия крови может ухудшить исходы, поэтому показания следует определять индивидуально; гемотрансфузия необоснованна у пациентов со стабильной гемодинамикой и гематокритом более 25% или уровнем гемоглобина более 7 г/дл	I	B	287,298
Эритропоэтин нецелесообразно применять для лечения анемии или кровопотери	III	A	303

вызывают тромбоцитопению. Они обеспечивают стойкий антитромботический эффект, который контролируют с помощью аЧТВ, хотя зависимость эффекта от дозы нелинейная и сглаживается при увеличении доз. Фондапаринукс также можно применять в этой ситуации, так как он оказывает мощное антитромботическое действие и не взаимодействует с тромбоцитами, однако данное показание не зарегистрировано.

Частота тромбоцитопении, вызванной блокаторами GP IIb/IIIa рецепторов, в клинических исследованиях составляла от 0,5 до 5,6% в зависимости от типа препарата. Тяжелая тромбоцитопения может быть бессимптомной и сопровождаться только небольшими кровотечениями в области сосудистого доступа. Большие кровотечения развиваются редко, но могут угрожать жизни. У всех пациентов, получающих блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов, рекомендуется измерить число тромбоцитов через 8 ч после начала инфузии или в случае кровотечения. Если число тромбоцитов снижается менее 10 000 в мкл, рекомендуется отменить блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов, а также НФГ или эноксапарин. При кровотечении рекомендуется трансфузия тромбоцитарной массы. Предлагалось также введение фибриногена в виде свежезамороженной плазмы или

криопреципитата, в том числе в сочетании с трансфузией тромбоцитарной массы.

5.6. Вторичная профилактика

Вторичная профилактика имеет очень важное значение, учитывая высокую частоту развития ишемических осложнений после завершения острой фазы. Среди 16 321 пациента с ОКС 20% больных госпитализировались повторно, а 18% мужчин и 23% женщин в возрасте старше 40 лет умерли в течение первого года наблюдения [304]. Вторичная профилактика значительно улучшает отдаленный прогноз. Длительная профилактика после ОКС без подъема сегмента ST была подробно описана в предыдущих рекомендациях, которые сохраняют свое значение [3]. Кроме того, методы вторичной профилактики обсуждаются в рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике [252]. Эти рекомендации распространяются на всех пациентов группы риска и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наличие последних указывает на высокий риск. В рекомендациях Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов (АНА/ACC) по вторичной профи-

Рекомендации по ведению пациентов с тромбоцитопенией

Рекомендации	Класс	Уровень
Если во время лечения развивается выраженная тромбоцитопения (<100 000 в мкл или снижение числа тромбоцитов более чем на 50%), рекомендуется отменить блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов и/или гепарин (НФГ или НМГ)	I	C
В случае кровотечения на фоне тяжелой тромбоцитопении (<10 000 в мкл), вызванной блокаторами GP IIb/IIIa рецепторов, рекомендуется трансфузия тромбоцитарной массы±введение свежезамороженной плазмы или криопреципитата (фибриноген)	I	C
Если установлена или предполагается тромбоцитопения, вызванная гепарином, рекомендуется заменить гепарин (НФГ или НМГ) на прямые ингибиторы тромбина в случае тромботических осложнений	I	C
Для профилактики гепарин-индуцированной тромбоцитопении рекомендуется применение антикоагулянтов, которые редко вызывают или не вызывают (фондапаринукс или бивалирудин) ее развитие или кратковременное применение гепарина (НФГ или НМГ)	I	C

лактике специально обсуждается тактика ведения пациентов с ОКС (т.е. вторичная профилактика) [305]. Соответственно, в данном разделе рассматриваются только новые данные. Более подробную информацию см. в перечисленных документах. Цели вторичной профилактики и модификации сердечно-сосудистых факторов риска определены в таблице в приложении (www.escardio.org/guidelines).

Необходимо использовать все меры вторичной профилактики, обладающие доказанной эффективностью: модификацию образа жизни, контроль факторов риска и медикаментозную терапию аспирином, блокаторами P2Y₁₂ рецепторов, бета-адреноблокаторами, статинами, ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II и эплереноном. Недавно было показано, что у больных с ОКС без подъема сегмента ST, у которых отсутствуют биомаркеры (нестабильная стенокардия), ниже вероятность проведения адекватной вторичной профилактики по сравнению с таковой у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST [59]. Следует подчеркнуть, что вторичная профилактика эффективна у всех пациентов с ОКС.

Включение пациента в программу реабилитации/вторичной профилактики может привести к увеличению приверженности и настоятельно рекомендуется больным среднего и высокого риска. Эффективность мер вторичной профилактики была установлена у пациентов, принимавших участие в исследовании OASIS-5. В этом исследовании пациентам с ОКС без подъема сегмента рекомендовали соблюдать здоровую диету, регулярно выполнять физические нагрузки и прекратить курить в течение 30 дн после появления симптомов. У пациентов, соблюдавших диету и занимавшихся физическими упражнениями, относительный риск ИМ, инсульта и смерти снизился на 54% (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,38–0,57; $p < 0,0001$), а у пациентов, бросив-

ших курить, относительный риск ИМ снизился на 43% (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,36–0,89; $p = 0,0145$) [306]. В двух других исследованиях было подтверждено, что вторичная профилактика после ОКС позволяет снизить риск смерти в той же степени, что и лечение в острую фазу [307,308].

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II обладают доказанной эффективностью во вторичной профилактике [309,310] и в первую очередь показаны пациентам со сниженной функцией левого желудочка. При плохой переносимости ингибиторов АПФ могут быть использованы блокаторы рецепторов ангиотензина II. В крупном исследовании телмисартан по эффективности по крайней мере не уступал рамиприлу и реже вызывал побочные эффекты [311]. Комбинированная терапия ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II обычно не рекомендуется. Рекомендации по применению ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II распространяются на пациентов, недавно перенесших ОКС без подъема сегмента ST.

Антагонисты альдостерона, в частности эплеренон, снижали сердечно-сосудистую смертность после ИМ у пациентов со сниженной функцией левого желудочка (фракция выброса $\leq 35\%$) даже при наличии легко выраженных симптомов [277]. Эти результаты можно экстраполировать на пациентов со сниженной функцией левого желудочка, перенесших ОКС без подъема сегмента ST.

Статины рекомендуются всем пациентам с ОКС без подъема сегмента ST (при отсутствии противопоказаний) независимо от уровней холестерина. Лечение рекомендуется начинать в течение 1–4 дн после госпитализации. Целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) составляет $< 2,6$ ммоль/л (100 мг/дл). Эта рекомендация основывается на результатах крупных

Рекомендации по вторичной профилактике (отдельно см. антитромботические средства)

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Бета-адреноблокаторы рекомендуется назначать всем пациентам со сниженной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса $< 40\%$)	I	A	314
Лечение ингибиторами АПФ рекомендуется начать в первые 24 ч у всех пациентов с фракцией выброса $< 40\%$ и больных сердечной недостаточностью, диабетом, гипертонией или ХБП (при отсутствии противопоказаний)	I	A	315, 316
Ингибиторы АПФ рекомендуются всем остальным пациентам для профилактики повторных ишемических событий; предпочтение следует отдавать препаратам и дозам с доказанной эффективностью	I	B	309, 310
Блокаторы рецепторов ангиотензина II рекомендуется назначать пациентам, которые не переносят ингибиторы АПФ; предпочтение следует отдавать препаратам и дозам с доказанной эффективностью	I	B	311, 317
Блокатор рецепторов альдостерона эплеренон после ИМ показан пациентам, у которые уже получают ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы, при наличии фракции выброса левого желудочка $< 35\%$ и диабета или сердечной недостаточности и отсутствии выраженной дисфункции почек (сывороточный креатинин > 221 мкмоль/л ($> 2,5$ мг/дл) у мужчин и > 177 мкмоль/л ($> 2,0$ мг/дл) у женщин) или гиперкалиемии	I	A	276, 277
Вскоре после поступления рекомендуется назначить статины; целевой уровень холестерина ЛНП составляет $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл)	I	B	313

исследований аторвастатина и правастатина. При мета-анализе исследований ранней терапии статинами не был подтвержден благоприятный эффект в течение первых 4 мес [312]. Однако при более длительном наблюдении (2 года) было отмечено снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых исходов.

Дополнительное снижение риска неблагоприятных событий было выявлено при снижении уровня холестерина ЛНП менее 1,81 ммоль/л (70 мг/дл) [313]. Для достижения максимального эффекта необходимы высокие дозы (например, 80 мг аторвастатина).

Эффект, по-видимому, не зависит от противовоспалительного действия статинов (снижение уровня вЧСРБ) или дополняет его. Не установлено, характерен ли эффект аторвастатина и правастатина для всего класса статинов.

6. Методы оценки качества лечения

Вариабельность применения рекомендуемых стратегий лечения определяет разницу неблагоприятных исходов. В нескольких крупных регистрах было показано, что лечение пациентов с ОКС без подъема сегмента ST нередко не соответствует современным рекомендациям. Часто отмечается недостаточно активное применение рекомендуемых методов лечения. Выполнение рекомендаций приводило к улучшению исходов у пациентов с ОКС, в том числе к снижению смертности [318]. Таким образом, повышение степени выполнения рекомендаций является приоритетной задачей. Коэффициенты риск/польза рекомендуемых методов лечения (NNT и NNN) изображены на рис. 4.

Чтобы повысить качество лечения и свести к минимуму его отклонения от рекомендаций, необходимо постоянно контролировать показатели адекватности тактики ведения пациентов. Внедрение методов лечения, обла-

Таблица 11. Критерии качества медицинской помощи пациентам с ИМ без подъема сегмента ST

• Аспирин
• Клопидогрел/прасугрел/тикагрелор
• НФГ/эноксапарин/фондапаринукс/бивалирудин
• Бета-блокатор перед выпиской у пациентов с дисфункцией левого желудочка
• Статины
• Ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II
• Раннее инвазивное лечение у пациентов со средним и высоким риском
• Рекомендация бросить курить
• Включение в программу вторичной профилактики/реабилитации

Рекомендации по оценке качества медицинской помощи

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендуется разработка региональных и/или национальных программ систематической оценки качества медицинской помощи	I	C

дающих доказанной эффективностью (рис. 4), может привести к более выраженному улучшению сердечно-сосудистого здоровья населения по сравнению с таковым в клинических исследованиях, особенно при одновременном применении нескольких эффективных методов. Подобные программы были успешно внедрены в нескольких странах, включая Швецию (регистр RIKS-HIA), Великобританию (регистр MINAP), Германию, Италию и Израиль. Программы оценки качества лечения были также разработаны Европейским обществом кардиологов и используются в рамках Euro Heart Survey Programme.

Наиболее информативные показатели перечислены в табл. 11.

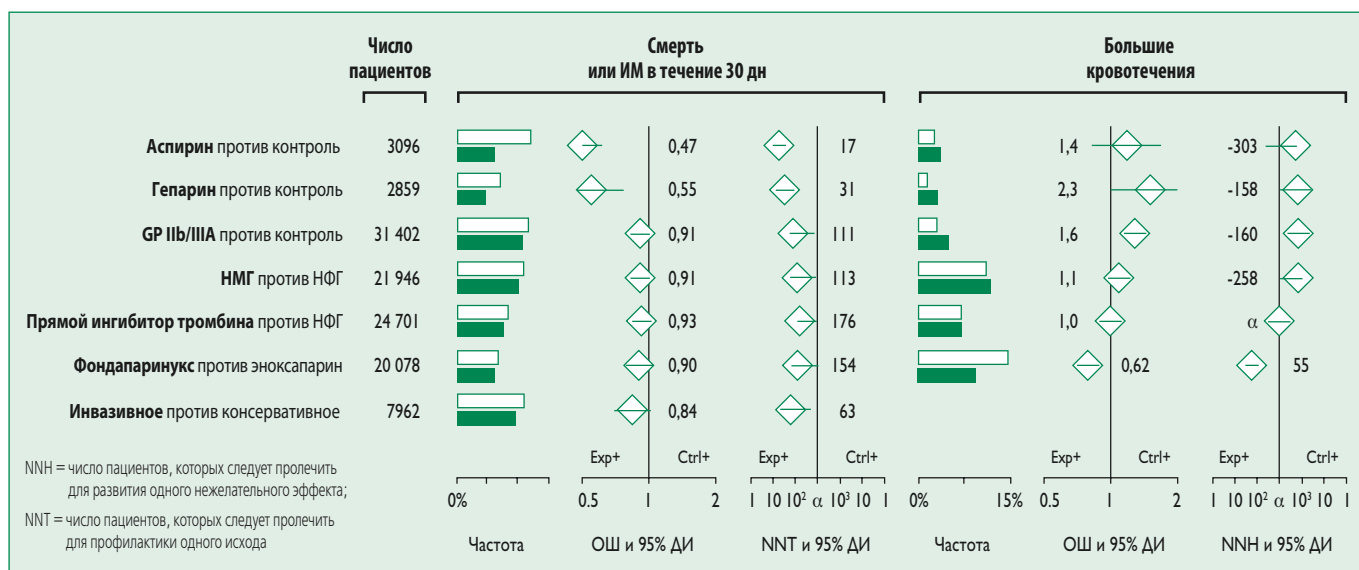


Рис. 4. Польза и риск различных методов лечения

7. Стратегия ведения пациентов

В этом разделе обобщены этапы диагностики и лечения, которые более подробно рассматриваются в предыдущих разделах. Эта информация поможет стандартизировать ведение пациентов и улучшить качество оказываемой им помощи. Однако у конкретных пациентов возможны отклонения от предлагаемой стратегии лечения, так как ОКС без подъема сегмента ST является неоднородным заболеванием с точки зрения риска смерти, ИМ или повторного ИМ. В каждом случае врач должен принять индивидуальное решение с учетом анамнеза (сопутствующие заболевания, возраст и т.д.), клинического состояния, результатов первых исследований и доступных медикаментозных и немедикаментозных методов лечения.

Первый этап: начальное обследование

Боль или дискомфорт в груди и другие симптомы, заставляющие заподозрить ОКС, описаны в разделе 3.1. Они вынуждают пациента обратиться за медицинской помощью или госпитализироваться. Пациент с предполагаемым диагнозом ОКС без подъема сегмента ST должен быть немедленно осмотрен квалифицированным врачом. Наиболее адекватная медицинская помощь может быть оказана в специализированных отделениях интенсивной терапии [47].

На первом этапе необходимо быстро установить рабочий диагноз и выбрать стратегию лечения на основании следующих критериев:

- характер боли в груди и результаты физического обследования;
- вероятность ИБС (возраст, факторы риска, ИМ, КШ или ЧКВ в анамнезе);
- ЭКГ (отклонения сегмента ST или другие изменения).

На основании этих данных в течение первых 10 мин можно установить один из следующих рабочих диагнозов:

- ИМ с подъемом сегмента ST;
- ОКС без подъема сегмента ST;
- ОКС маловероятен.

Лечение пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST рассматривается в соответствующих рекомендациях [2].

Таблица 12. Начальные лечебные меры

Кислород	Введение со скоростью 4-8 л/мин при насыщении кислородом менее 90%
Нитраты	Сублингвально или внутривенно (соблюдать осторожность при снижении систолического АД < 90 мм рт. ст.)
Морфин	3-5 мг внутривенно или подкожно при наличии сильной боли

Относить пациентов к третьей категории (маловероятный диагноз ОКС) следует осторожно при наличии другой явной причины (например, травма грудной клетки). Методы лечения обобщены в табл. 12.

При поступлении пациента в стационар необходимо взять кровь, результаты анализа которой должны быть известны в течение 60 мин. Их используют на втором этапе оказания помощи. Первые анализы крови включают в себя тропонин Т или I, креатинин, гемоглобин, глюкозу крови и число клеток крови в дополнение к стандартным биохимическим показателям.

Если установлен диагноз ОКС без подъема сегмента ST, переходят ко второму этапу.

Второй этап: подтверждение диагноза и оценка риска

Пациентам с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST назначают антитромботические препараты внутривенно и внутрь (табл. 13). Тактику дальнейшего ведения определяют с учетом дополнительной информации:

- ответ на антиангинальную терапию;

• биохимические показатели, особенно уровни тропонинов (при поступлении и через 6-9 ч) и другие биомаркеры с учетом рабочих диагнозов (например, D-димер, МНП, NT-проМНП); если возможно применение высокочувствительного метода анализа тропонинов, может быть внедрен протокол быстрого исключения ОКС (3 ч) (рис. 5);

- повторное или постоянное (если возможно) мониторирование сегмента ST;

Таблица 13. Методы лечения, которые рекомендуются в тех случаях, когда диагноз ОКС представляется вероятным

Аспирин	150-300 мг без кишечнорастворимой оболочки, а затем 75-100 мг/сут (возможно внутривенное введение)
Блокатор P2Y ₁₂	Тикагрелор или клопидогрел в нагрузочной дозе ^a
Антикоагулянты	Выбор препарата зависит от стратегии лечения: • Фондапаринукс 2,5 мг/сут подкожно • Эноксапарин 1 мг/кг два раза в день подкожно • НФГ внутривенно 60-70 МЕ/кг в виде болюса (максимум 5000 МЕ), а затем инфузия по 12-15 МЕ/кг/ч (максимум 1000 МЕ/ч) под контролем аЧТВ (в 1,5-2,5 раза выше контроля) • Бивалирудин показан только пациентам, у которых планируется инвазивная стратегия
Пероральные бета-адрено-блокаторы	При наличии тахикардии или гипертонии без признаков сердечной недостаточности
аЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время	
^a Прасугрел не указан, так как его применение не зарегистрировано перед инвазивным обследованием; применяют только после ангиографии, когда установлена анатомия коронарных артерий	

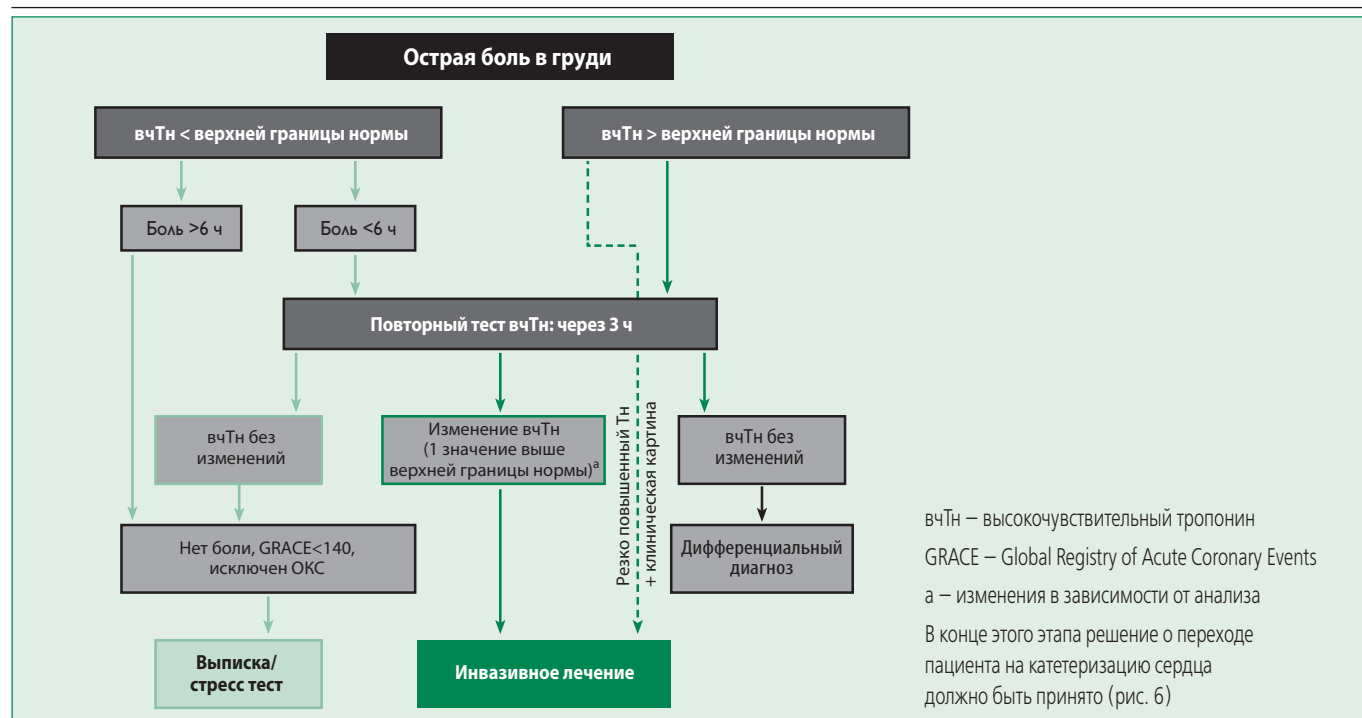


Рис. 5. Алгоритм быстрого исключения ОКС с помощью высокочувствительного метода определения тропонина

- оценка риска ишемических исходов (индекс GRACE);
- эхокардиография;
- дополнительные методы: рентгенография грудной клетки, КТ, МРТ или скintiграфия для дифференциальной диагностики (например, расслоение стенки аорты, тромбоэмболия легочной артерии и др.);
- оценка риска кровотечений (индекс CRUSADE).

На втором этапе подтверждают или исключают другие диагнозы, такие как тромбоэмболия легочной артерии или аневризма аорты (см. табл. 4 и раздел 3.3.).

Лечение выбирают индивидуально с учетом риска неблагоприятных исходов, который оценивали при поступлении, а также в динамике с учетом клинических симптомов и результатов биохимических исследований и визуализирующих методов.

Оценка риска является важным компонентом процесса принятия решения. Риск следует постоянно оценивать в динамике. Необходимо определять риск ишемических исходов и геморрагических осложнений. Факторы риска часто перекрещиваются, поэтому у пациентов с высоким риском ишемических исходов риск кровотечений часто также высокий. Важное значение имеет выбор адекватной терапии (двойная или тройная антитромбоцитарная терапия или антикоагулянты), а также доз лекарственных препаратов и доступа для ангиографии. Особое внимание следует уделять дисфункции почек, которая особенно часто встречается у пожилых людей и пациентов с диабетом. Методы медикаментозной терапии суммированы в табл. 13.

Третий этап: инвазивная стратегия

• Катетеризация сердца с последующей реваскуляризацией предупреждали развитие рецидивирующей ишемии и/или улучшали ближайший или отдаленный прогноз. Выделены несколько факторов риска (повышение уровня тропонина, депрессия сегмента ST, почечная недостаточность и др.), которые позволяют предсказать отдаленную эффективность инвазивной стратегии. В зависимости от степени повышения риска ангиография может быть проведена в следующие сроки (рис. 6):

- Инвазивное лечение (< 72 ч)
 - неотложное (< 120 мин);
 - раннее (< 24 ч).
- Первичная консервативная стратегия.

Оптимальные сроки вмешательства зависят от профиля риска конкретного пациента и могут быть выбраны на основании нескольких показателей.

Неотложная инвазивная стратегия (в течение первых 120 мин после первого контакта с врачом)

Эта стратегия обоснованна у пациентов с очень высоким риском:

- Рефрактерная стенокардия (включая формирующийся ИМ без отклонений сегмента ST).
- Рецидивирующая стенокардия, несмотря на антиангинальную терапию, в сочетании с депрессией сегмента ST (2 мм) или глубокими отрицательными зубцами Т.
- Клинические симптомы сердечной недостаточности или нестабильная гемодинамика (шок).

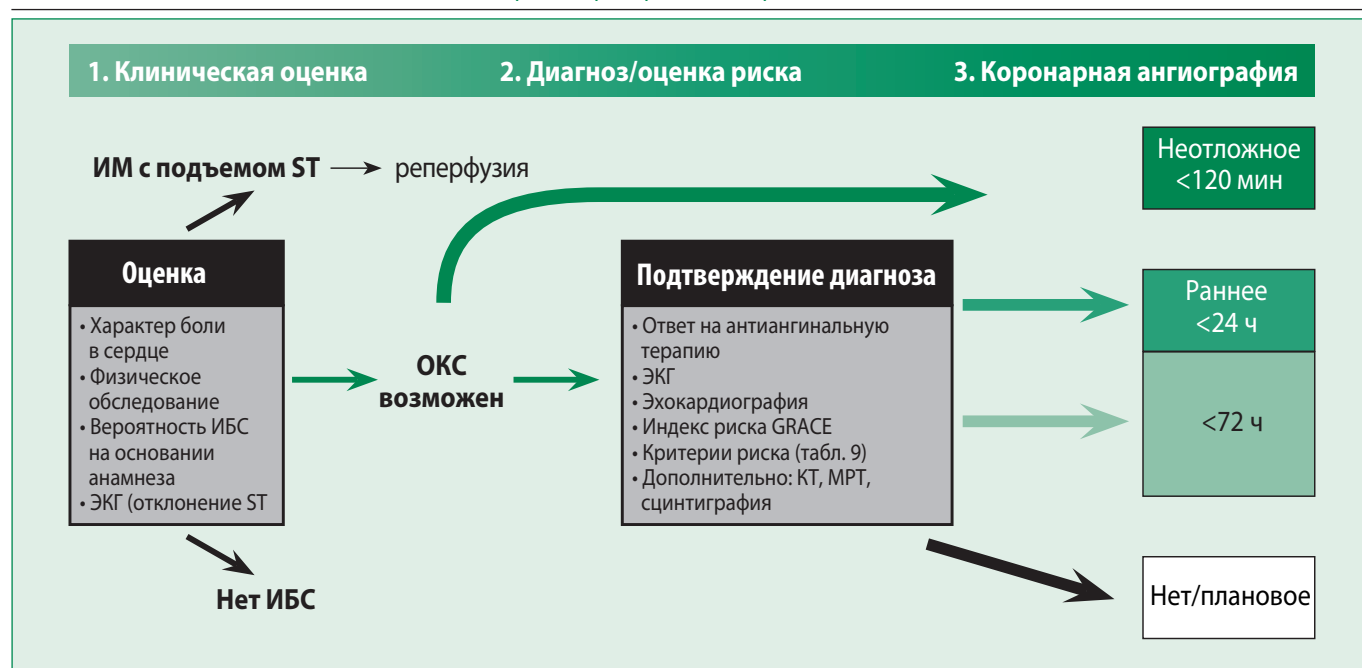


Рис. 6. Алгоритм принятия решения при ОКС

• Угрожающие жизни аритмии (желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков).

Перед катетеризацией таким пациентам можно ввести блокатор GP IIb/IIIa рецепторов (эптифибатид или тирофибан). Список антитромботических препаратов, которые применяют перед ЧКВ, приведен в табл. 14.

Ранняя инвазивная стратегия (в течение первых 24 ч после первого контакта с врачом)

Большинство пациентов первоначально отвечают на антиангинальную терапию, однако у них отмечается по-

Таблица 14. Антитромботические препараты перед ЧКВ

Аспирин	Нагрузочная доза перед ЧКВ
Блокатор P2Y ₁₂	Нагрузочная доза тикагрелора или клопидогрела перед ЧКВ. Если ранее не применялись блокаторы P2Y ₁₂ , возможно применение прасугрела (возраст <75 лет, масса тела >60 кг, без инсульта или ТИА в анамнезе)
Антикоагулянты	• Ранее применялся фондапаринукс: дополнительно ввести НФГ перед ЧКВ • Ранее применялся эноксапарин: ввести дополнительно по показаниям • Ранее применялся НФГ: титровать дозу под контролем АВС (>250 с) или заменить на бивалирудин (0,1 мг/кг в виде болюса, а затем по 0,25 мг/кг/ч)
Блокатор GP IIb/IIIa рецепторов	• Тирофибан или эптифибатид у пациентов с высоким риском (анатомия) или повышенным тропонином • Абциксимаб только перед ЧКВ у пациентов с высоким риском

вышенный риск и необходима ангиография с реваскуляризацией. Пациентам с высоким риском (индекс GRACE>140 и/или наличие по крайней мере одного критерия высокого риска; табл. 9) инвазивное обследование следует провести в течение 24 ч.

Инвазивная стратегия (в течение 72 ч после первого контакта с врачом)

У пациентов с более низким риском, у которых не рецидивируют симптомы, ангиография может быть проведена в течение 72 ч. Таким образом, им следует провести плановое инвазивное обследование при первой возможности с учетом локальных условий.

Консервативная стратегия (ангиография не проводится или выполняется в плановом порядке)

При отсутствии перечисленных ниже критериев риск является низким, поэтому раннее инвазивное обследование не требуется:

- отсутствие рецидивирующей боли в груди;
- отсутствие сердечной недостаточности;
- отсутствие изменений на первой или второй (через 6-9 ч) ЭКГ;
- нормальный уровень тропонина (при поступлении и через 6-9 ч);
- отсутствие стресс-индуцированной ишемии.

Пациентам с низким риском (см. раздел 4.4.) показано консервативное ведение. Последующее лечение выбирают с учетом тактики ведения пациентов со стабильной ИБС [319]. Перед выпиской из стационара необходимо провести стресс-пробу с целью планирования дальнейшего ведения и оценки необходимости в плановой ангиографии.

Таблица 15. Рекомендуемые методы лечения перед выпиской

Аспирин	Продолжать пожизненно
Блокатор P2Y ₁₂	Продолжать прием в течение 12 мес (за исключением тех случаев, когда имеется высокий риск кровотечений)
Бета-адрено-блокатор	Если снижена функция левого желудочка
Ингибитор АПФ/блокатор рецепторов ангиотензина II	Если снижена функция левого желудочка Возможно применение у пациентов с нормальной функцией левого желудочка
Антагонист альдостерона (эплеренон)	При наличии снижения функции левого желудочка (фракция выброса $\leq 35\%$) и сахарного диабета или сердечной недостаточности и отсутствии дисфункции почек
Статин	Целевой уровень холестерина ЛНП < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл)
Образ жизни	Модификация факторов риска, включение в программу реабилитации/вторичной профилактики

Четвертый этап: методы реваскуляризации

Если при ангиографии выявлены атероматозные изменения, однако отсутствует критический стеноз коронарных артерий, показана медикаментозная терапия. Необходимо пересмотреть диагноз ОКС без подъема сегмента ST с учетом других возможных причин появления симптомов. Однако отсутствие критического стеноза не исключает диагноз ОКС, если клинические симптомы указывают на ишемическую боль в груди и определяются биомаркеры. В этом случае пациенты должны получать лечение в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST.

Рекомендации по выбору метода реваскуляризации у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST соответствуют рекомендациям по выбору метода планового вмешательства. У пациента со стенозом одной коронарной артерии методом выбора является ЧКВ. У пациентов с поражением нескольких сосудов выбор между ЧКВ и КШ должен быть индивидуальным в соответствии с

протоколом лечебного учреждения. В некоторых случаях оправданно ЧКВ на ведущей артерии и последующее плановое шунтирование других пораженных сосудов с учетом результатов оценки ишемии и/или функционального резерва кровотока.

Во время ЧКВ не следует менять антикоагулянты. Пациентам, получавшим фондапаринукс, перед ЧКВ следует добавить НФГ. Применение блокатора GP IIb/IIIa рецепторов оправданно при повышенном уровне тропонинов или наличии ангиографических признаков тромба. Если планируется КШ, следует отменить блокаторы P2Y₁₂ рецепторов и отложить операцию, если это позволяют клиническое состояние и ангиографические данные.

Если ангиография указывает на невозможность реваскуляризации в связи с распространенностью и/или локализацией поражений, необходимо усилить медикаментозную терапию и назначить меры вторичной профилактики.

Пятый этап: выписка из стационара и наблюдение после выписки

Хотя большинство нежелательных событий у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST наблюдают на раннем этапе, риск ИМ или смерти остается повышенным в течение нескольких мес. После ранней реваскуляризации риск развития угрожающих жизни аритмий низкий (2,5%); 80% из них развиваются в течение первых 12 ч после появления симптомов [320]. Соответственно, продолжение мониторингирования после 24-48 ч обычно не требуется. Пациенты с ОКС без подъема сегмента ST должны находиться в стационаре в течение по крайней мере 24 ч после успешного стентирования ведущего стеноза. Всем пациентам показаны интенсивная модификация риска и улучшение образа жизни (см. раздел 5.6.). Включение пациента в программу реабилитации после выписки повышает приверженность и может способствовать модификации факторов риска. Необходимые меры профилактики после выписки из стационара указаны в табл. 15.

Литература

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–1504.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–2945.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–1660.
- Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;362:2155–2165.
- Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009—GRACE. *Heart* 2010;96:1095–1101.
- Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafucci A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707–713.
- Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285–2293.
- Terkelsen JC, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18–26.
- Hamm CW, Mo'Ilmann H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute coronary syndrome. In: Camm AJ, Lu'scher TF, Serruys PW, eds. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2009.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226–235.
- Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522–523.
- van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoeft RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1534–1539.
- Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;90:248–253.
- Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002;144:1012–1017.
- Briege D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126:461–469.
- Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, Hasdai D. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003;91:224–227.
- Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr., Kirk JD, Smith SC Jr., Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram. 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437–442.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhilb S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634–2653.
- Okamoto K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;109:465–470.
- Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868–877.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breithardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858–867.
- Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010;56:642–650.
- Weber M, Bazzino O, Estrada JN, Miguel R, Salzberg S, Fussell JJ, Liebetrau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;162:81–88.
- Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361:2538–2547.
- de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;304:2503–2512.
- Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Seino Y. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease. *Am Heart J* 2010;159:972–978.
- Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;31:2197–2204.
- Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941–2945.
- Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, Mahaffey KW, Newby LK, Califf RM, Simoons ML, Topol EJ, Berger P, Lauer MS. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047–2052.
- Hamm CW, Goldmann BU, Heesch C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648–1653.
- Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104–1121.
- Than M, Cullen L, Reid CM, Lim SH, Aldous S, Ardagh MW, Peacock WF, Parsonage WA, Ho HF, Ko HF, Kasliwal RR, Bansal M, Soeriana S, Hu D, Ding R, Hua Q, Seok-Min K, Sritara P, Sae-Lee R, Chiu TF, Tsai KC, Chu FY, Chen WK, Chang WH, Flaws DF, George PM, Richards AM. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011;377:1077–1084.
- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gilliam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr., Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons JR, Russell RO. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146–1162.
- Nucifora G, Badano LP, Sarraf-Zadegan N, Karavidas A, Trocino G, Scaffidi G, Pettinati G, Astarita C, Vysniauskas V, Gregori D, Ilerigelen B, Marinigh R, Fioretti PM. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain. *Am J Cardiol* 2007;100:1068–1073.
- Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, Christian TF, Balaban RS, Arai AE. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;107:531–537.
- Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Rutz-hazer R, Siegel EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2693–2700.
- Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, Truong QA, Cury RC, Abbasa S, Shapiro MD, Moloo J, Butler J, Ferencik M, Lee H, Jang IK, Parry BA, Brown DF, Udelson JE, Achenbach S, Brady TJ, Nagurney JT. 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.
- Rubinstein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY, Kogan A, Shapira R, Peled N, Lewis BS. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation* 2007;115:1762–1768.
- Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Weustink AC, Pugliese F, Van Pelt N, Cademartiri F, Vourvouri E, de Jaegere P, Krestin GP, de Feyter PJ. 64-Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007;93:1386–1392.
- Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, Collin MJ, Walsh KM, McCusker CM, Baxt WG, Litt HI. One-year outcomes following coronary computerized tomographic angiography for evaluation of emergency department patients with potential acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med* 2009;16:693–698.
- Chang SA, Choi SI, Choi EK, Kim HK, Jung JW, Chun EJ, Kim KS, Cho YS, Chung WY, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Chang HJ. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain. *Am Heart J* 2008;156:375–383.
- Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89:1545–1556.
- Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRAGmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708–715.
- Tonino PA, de Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–224.
- Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409–1420.
- Hasdai D, Lev EI, Behar S, Boyko V, Danchin N, Vahanian A, Battler A. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;24:623–629.
- Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, Nahir M, Parkhomenko A, Thygesen K, Tubaro M, Wallentin LC, Zakke I. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J* 2005;26:1676–1682.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345–2353.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Bradley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842.
- 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.

51. Carrillo X, Curos A, Muga R, Serra J, Sanvisens A, Bayes-Genis A. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and in-hospital outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:1244–1250.
52. Holmwaag 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.
53. 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. 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.
54. 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.
55. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipspeed 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.
56. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, Dalby AJ, Mohanavelu S, Qin J, Aroesty J, Hedgepeth CM, Stone PH, Braunwald E. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1411–1421.
57. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint PP, Simoons ML. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 2001;22:1997–2006.
58. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342–1349.
59. Kontos MC, de Lemos JA, Ou FS, Wiviott SD, Foody JM, Newby LK, Chen A, Roe MT. Troponin-positive, MB-negative patients with non-ST-elevation myocardial infarction: an undertreated but high-risk patient group: results from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network—Get With The Guidelines (NCDR ACTION-GWTG) Registry. *Am Heart J* 2010;160:819–825.
60. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275–281.
61. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. *Am J Med* 2009;122:107–108.
62. 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. 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* 2011;32:1093–1099.
63. Heesch C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535–1542.
64. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460–1465.
65. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med* 2000;343:1139–1147.
66. Currie CJ, Poole CD, Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein, and all-cause mortality. *Heart* 2008;94:457–462.
67. Aronson D, Hammerman H, Suleiman M, Markiewicz W. Usefulness of changes in fasting glucose during hospitalization to predict long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:1013–1017.
68. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, Markiewicz W, Aronson D. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005;111:754–760.
69. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042–2049.
70. Mahaffey KW, Yang Q, Pieper KS, Antman EM, White HD, Goodman SG, Cohen M, Kleiman NS, Langer A, Aylward PE, Col JJ, Reist C, Ferguson JJ, Califf RM. Prediction of one-year survival in high-risk patients with acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *J Gen Intern Med* 2008;23:310–316.
71. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974–980.
72. Baldus S, Heesch C, Meintert T, Zeiher AM, Eiseich JP, Munzel T, Simoons ML, Hamm CW. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440–1445.
73. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McElean ES, Topol EJ, Nissen SE, Hazen SL. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349:1595–1604.
74. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, Lindahl B, Horn-Wichmann R, Brabant G, Simoons ML, Armstrong PW, Califf RM, Drexler H, Wallentin L. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007;115:962–971.
75. Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, de Lemos JA, Murphy SA, Ruff CT, Rifai N, Cannon CP, Hazen SL. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J* 2008;29:1096–1102.
76. Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, Thistlethwaite SJ, Sivathanthar MU, Hassan TB, Barth JH, Hall AS. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2590–2598.
77. Van Belle E, Dallongeville J, Vicaute E, Degrandtart A, Baulac C, Montalescot G. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *Am Heart J* 2010;159:570–576.
78. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:60–68.
79. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;26:865–872.
80. Aragom KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009;4:e7947.
81. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J* 2010;160:88–94.
82. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;290:2174–2181.
83. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollock CV Jr., Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873–1882.
84. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzenbichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2556–2566.
85. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335–371.
86. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2:57–66.
87. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981;1:1225–1228.
88. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987;60:18A–25A.
89. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2088–2093.
90. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J* 1985;6:199–226.
91. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr., Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2007;120:685–692.
92. Brandler E, Paladino L, Sinert R. Does the early administration of beta-blockers improve the in-hospital mortality rate of patients admitted with acute coronary syndrome? *Acad Emerg Med* 2010;17:1–10.
93. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Xie JX, Liu LS. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622–1632.
94. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, Douthat L, Becker RC, Palmeri ST, Henry T, Hochman JS, Fuchs J, Antman EM, McCabe C, Braunwald E. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. *Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. Am J Cardiol* 1998;81:678–681.
95. Ambrosio G, Del Pinto M, Tritto I, Agnelli G, Bentivoglio M, Zuchi C, Anderson FA, Gore JM, Lopez-Sendon J, Wyman A, Kennelly BM, Fox KA. Chronic nitrate therapy is associated with different presentation and evolution of acute coronary syndromes: insights from 52,693 patients in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2010;31:430–438.
96. Cotter G, Faibel H, Barash P, Shemesh E, Moshkovitz Y, Metzker E, Simovitz A, Miller R, Schleizinger Z, Golik A. High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. *Am J Emerg Med* 1998;16:219–224.
97. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:717–722.
98. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, Maseri A. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1986;57:899–906.
99. Hansen JF. Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction. Review of the Danish studies on verapamil in myocardial infarction (DAVIT I and II). *Drugs* 1991;42 Suppl 2:43–53.
100. Moss AJ, Oakes D, Rubison M, McDermott M, Carleen E, Eberly S, Brown M. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1991;68:429–433.
101. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269–1275.
102. Borer JS. Therapeutic effects of I(f) blockade: evidence and perspective. *Pharmacol Res* 2006;53:440–445.
103. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775–1783.
104. Theroux P, Quimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, de Guise P, Pelletier G, Rinzler D, Waters D. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105–1111.
105. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88:2045–2048.
106. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, Jablonsky G, Kostok WJ, Melendez LJ, Myers MG, Sackett DL, Staley BJ, Tanser PH. Aspirin, sulfipyrazole, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985;313:1369–1375.
107. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioli 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.

108. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233–1243.
109. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:2906–2913.
110. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
111. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, Budaj A, Wittlinger T, Fox KA. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:966–972.
112. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, Jesse RA, Rumsfeld JS. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008;299:532–539.
113. 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.
114. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet J-P, Henry P, Beygui F, Drouet L. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931–938.
115. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Born JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:221–231.
116. Aleil B, Jacquemin L, De Poli F, Zaehring M, Collet J-P, Montalescot G, Cazenave J-P, Dickele M-C, Monassier J-P, Gachet C. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) Randomized Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:631–638.
117. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930–942.
118. Taubert D, von Beckerath N, Grimmberg G, Lazar A, Jung N, Goesser T, Kastrati A, Schomig A, Schomig E. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:486–501.
119. Mega JL, Close SL, Wiwiot SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376:1312–1319.
120. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiwiot SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821–1830.
121. Breet N, van Werkum J, Bouman H, Kelder J, Ruven H, Bal E, Deneer V, Harnsme A, van der Heyden J, Rensing B, Suttrop M, Hackeng C, ten Berg J. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303:754–762.
122. Geister T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, Stellos K, May AE, Gawaz M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006;27:2420–2425.
123. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Cytochrome P450 2C19 681G.A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1925–1934.
124. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097–1105.
125. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiwiot SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989–997.
126. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122:2619–2633.
127. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909–1917.
128. Wiwiot SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann F-J, Michelson AD, Angiolillo DJ, Hod H, Montalescot G, Miller DL, Jakubowski JA, Cairns R, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E, PRINCE-4 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation* 2007;116:2923–2932.
129. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008;48:475–484.
130. Wiwiot S, Braunwald E, McCabe C, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann F-J, Ardissino D, De Servi S, Murphy S, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson C, Antman E. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
131. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Paris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009;120:2577–2585.
132. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horowitz J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
133. Cannon C, Harrington R, James S, Ardissino D, Becker R, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltai M, Khurmi N, Kontny F, Lewis B, Steg P, Storey R, Wojdyla D, Wallentin L, the PLATELET inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes patients with a planned invasive strategy (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283–293.
134. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horowitz J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vrinta 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.
135. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27:1038–1047.
136. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, Storey RF. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1844–1851.
137. Storey RF, Bliden K, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, Teng R, Wei C, Tantry US, Gurbel P. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel or placebo in the ONSET/OFFSET Study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:185–193.
138. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, Edwards FH, Steinhilb SR, Becker RC. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1693–1701.
139. Kapetanakis EJ, Medlam DA, Boyce SW, Haile E, Hill PC, Dullum MK, Bafi AS, Petro KR, Corso PJ. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J* 2005;26:576–583.
140. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, Ohman EM, Cannon CP, Gliber WB, Pollack CV Jr., Smith SC Jr., Ferguson TB, Peterson ED. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:281–286.
141. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, Manoukian SV, Feit F, Cox DA, Gersh BJ, Ohman EM, White HD, Moses JW, Ware JH, Lincoff AM, Stone GW. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1965–1972.
142. Kim JH, Newby LK, Clare RM, Shaw LK, Lodge AJ, Smith PK, Jolicœur EM, Rao SV, Becker RC, Mark DB, Granger CB. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 2008;156:886–892.
143. Fitchett D, Eikelboom J, Frenes S, Mazer D, Singh S, Bittira B, Brister S, Graham JJ, Gupta M, Karkouti K, Lee A, Love M, McArthur R, Peterson M, Verma S, Yau TM. Dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent coronary artery bypass grafting surgery: a position statement of the Canadian Cardiovascular Society. *Can J Cardiol* 2009;25:683–689.
144. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguay ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:2361–2367.
145. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813–818.
146. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term treatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–533.
147. Steinhilb SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411–2420.
148. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliquet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlot C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schali J, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555.
149. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heesch C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Theroux P, White HD, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* 2002;23:1441–1448.
150. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Jafar MZ, Chandna H, Hartmann F, Leisch F, Strasser RH, Desaga M, Stuckey TD, Zelman RB, Lieber IH, Cohen DJ, Mehran R, White HD. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUTY Timing trial. *Am J Med* 2007;120:297–302.
151. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Calif RM, Newby LK, the EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176–2190.
152. Kastrati A, Mehilli J, Neumann F-J, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A, for the Intracoronary Stenting, Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 Trial I. Abiximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA* 2006;295:1531–1538.

153. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J* 2000;140:206–211.
154. Jubelirer SJ, Koenig BA, Bates MC. Acute profound thrombocytopenia following C7E3 Fab (Abciximab) therapy: case reports, review of the literature and implications for therapy. *Am J Hematol* 1999;61:205–208.
155. Lajus S, Clofent-Sanchez G, Jais C, Coste P, Nurden P, Nurden AT. Thrombocytopenia after abciximab use results from different mechanisms. *Thromb Haemostasis* 2010;103:651–661.
156. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. *N Engl J Med* 1998;339:436–443.
157. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, Buratti S, Brennan DM, Moliterno DJ, Topol EJ, Ardissino D. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2004;109:2203–2206.
158. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen EA, Bertrand M, Neumann F-J, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SJ, DeLuca PT, Demopoulos L, the TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888–1894.
159. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C, Neumann F-J, Ardissino D, Bassand J-P, Borzi L. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002;360:355–360.
160. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, Marino P. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1668–1673.
161. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AWJ, Campo G, Hamm C, ten Berg J, Bolognese L, Saia F, Danzi GB, Briguori C, Okmen E, King SB, Moliterno DJ, Topol EJ. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2010;31:35–49.
162. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, Penny WF, Fridrich V, McCabe CH, Sabatine MS, Wiviott SD. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:678–685.
163. Buller C, Pate G, Armstrong P, O'Neill B, Webb J, Gallo R, Welsh R. Catheter thrombosis during primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction despite subcutaneous low-molecular-weight heparin, acetylsalicylic acid, clopidogrel and abciximab pretreatment. *Can J Cardiol* 2006;22:511–515.
164. 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.
165. White HD, Ohman EM, Lincoff AM, Bertrand ME, Colombo A, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JA, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW, Stone GW. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:807–814.
166. Lincoff AM, Steinhilber SR, Manoukian SV, Chew D, Pollack CV Jr, Feit F, Ware JH, Bertrand ME, Ohman EM, Desmet W, Cox DA, Mehran R, Stone GW. Influence of timing of clopidogrel treatment on the efficacy and safety of bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: an analysis of the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:639–648.
167. Brieger D, Van de Werf F, Avezum A, Montalescot G, Kennelly B, Granger CB, Goodman SG, Dabbous O, Agnelli G. Interactions between heparins, glycoprotein IIb/IIIa antagonists, and coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2007;153:960–969.
168. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED, for the CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108–3116.
169. Li Y, Spencer F, Becker R. Comparative efficacy of fibrinogen and platelet supplementation on the in vitro reversibility of competitive glycoprotein IIb/IIIa receptor-directed platelet inhibition. *Am Heart J* 2002;143:725–732.
170. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirscher J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ('cooling-off' strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1593–1599.
171. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, Steg G, Guyatt GH, Goodman SG. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:670S–707S.
172. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JJ, 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.
173. Simoons-Sel A, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, Ruyzillo W, Umans VA, Vahanian A, Van de Werf F, Zeymer U; PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2183–2190.
174. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519–1530.
175. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464–1476.
176. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JJ, Afzal R, Rush B, Peters RJ, Natarajan MK, Velianou JL, Goodhart DM, Labina M, Tanguay JF, Fox KA, Yusuf S. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) pilot trial. *Circulation* 2005;111:1390–1397.
177. Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S, Johnston M, Afzal R, Mehta SR, Fox KA, Budaj A, Eikelboom JW. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. *J Thromb Haemostasis* 2010;8:243–249.
178. 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.
179. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink P, Salein D, Bayes De Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premmureur J, Braunwald E. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593–1601.
180. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premmureur J, Bigonzi F. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447–452.
181. FRAGmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:701–707.
182. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561–568.
183. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:188S–203S.
184. TIMI 11A Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1474–1482.
185. Montalescot G, Collet JP, Tanguy ML, Ankri A, Payot L, Dumaine R, Choussat R, Beygui F, Gallois V, Thomas D. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. *Circulation* 2004;110:392–398.
186. Choussat R, Montalescot G, Collet JP, Vicaut E, Ankri A, Gallois V, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1943–1950.
187. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001;103:658–663.
188. Murphy S, Gibson C, Morrow D, Van de Werf F, Menown I, Goodman S, Mahaffey K, Cohen M, McCabe C, Antman EM, Braunwald E. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2077–2086.
189. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, DiBattiste PM, Palmisano J, Billheimer DW, Snapinn SM, Ramsey KE, Gardner LH, Hasselblad V, Pfeffer MA, Lewis EF, Braunwald E, Califf RM. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:55–64.
190. Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, Senatore F, Lis J, Mukherjee R, Harris K, Bigonzi F. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J* 2002;144:470–477.
191. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation* 2003;107:238–244.
192. 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, Ruyzillo W, Steinhilber SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. 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.
193. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, LeMoigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004;292:89–96.
194. Sanchez-Pena P, Hulot JS, Urien S, Ankri A, Collet JP, Choussat R, Lechat P, Montalescot G. Anti-factor Xa kinetics after intravenous enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:364–373.
195. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhilber SR. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1006–1017.
196. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203–2216.
197. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet* 2007;369:907–919.
198. Stone G, Ware J, Bertrand M, Lincoff A, Moses J, Ohman E, White H, Feit F, Colombo A, McLaurin B, Cox D, Manoukian S, Fahy M, Clayton T, Mehran R, Pocock S. For the ACUITY Investigators. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA* 2007;298:2497–2506.

199. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, Miller CD, Pollack CV Jr., Feit F, Lincoff AM, Bertrand M, Pocock S, Ware J, Ohman EM, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1734–1741.
200. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox KA, Goodman SG, Harrington RA, Huber K, Husted S, Lewis BS, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRASE) trial. *Circulation* 2009;119:2877–2885.
201. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29–38.
202. Alexander J, Becker R, Bhatt D, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox K, Goodman S, Harrington R, Huber K, Husted S, Lewis B, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. For the APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRASE) trial. *Circulation* 2009;119:2877–2885.
203. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, Ebrahimi IO, Kiss RG, Saaiman A, Polasek R, Contant CF, McCabe CH, Braunwald E. Olanitaxaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2009;374:787–795.
204. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen J, Kuiset T, Kirchhof P, Marin F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;31:1311–1318.
205. Yan AT, Yan RT, Tan M, Eagle KA, Granger CB, Dabbous OH, Fitchett D, Grima E, Langer A, Goodman SG. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the GRACE risk score. *Am J Cardiol* 2005;96:913–916.
206. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908–2917.
207. Bavy 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.
208. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:71–80.
209. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. 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.
210. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, Choussat R, Leclercq F, Silvain J, Duclos F, Aout M, Dubois-Randé JL, Barthelemy O, Ducrocq G, Bellemain-Appaix A, Payot L, Steg PG, Henry P, Spaulding C, Vicaut E. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009;302:947–954.
211. van't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, Gosselink AT, Zijlstra F, de Boer MJ. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unstable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;24:1401–1405.
212. 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. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165–2175.
213. Kastritis 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* 2010;32:32–40.
214. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, Kiemeneij F, Amoroso G, Patterson MS, Suttrop MJ, Tijssen JG, Laarmen GJ. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2009;95:807–812.
215. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1416–1424.
216. Brener SJ, Milford-Beland S, Roe MT, Bhatt DL, Weintraub WS, Brindis RG. Culprit-only or multivessel revascularization in patients with acute coronary syndromes: an American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry report. *Am Heart J* 2008;155:140–146.
217. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R, Lansky AJ, Weisz G, Nikolsky E, Argenziano M, Williams MR, Colombo A, Aylward PE, Stone GW. Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1059–1067.
218. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–972.
219. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219–227.
220. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, Michels HR, Sanders GT, Tijssen JG, Verheugt FW. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1095–1104.
221. Monteiro P. Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coronary syndrome patient population. *Circulation* 2006;114:1467–1472.
222. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, Brilakis ES, Ohman EM, Chen AY, Wang TY, Peterson ED, Roe MT, Holper EM. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:419–427.
223. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004;78:1536–1541.
224. Solodky A, Behar S, Boyko V, Battler A, Hasdai D. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience. *Cardiology* 2005;103:44–47.
225. Kaiser C, Galati 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.
226. 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.
227. Vlaar PJ, Diercks GF, Swilass T, Vogelzang M, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. The feasibility and safety of routine thrombus aspiration in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:937–942.
228. 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.
229. Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, Zahn R, Senges J, Zeymer U. 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.
230. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van der Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. 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.
231. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108–3116.
232. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, White HD, Spinler S, Col J, Aylward PE, Califf RM, Mahaffey KW. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J* 2008;29:1827–1833.
233. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease*. *Lancet* 2000;356:9–16.
234. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-Year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;368:998–1004.
235. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLuca 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.
236. Rosengren A, Wallentin L, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;25:663–670.
237. Alfredsson J, Stenestrand U, Wallentin L, Swahn E. Gender differences in management and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007;93:1357–1362.
238. Hvelplund A, Galati S, Madsen M, Rasmussen JN, Rasmussen S, Madsen JK, Sand NP, Tilsted HH, Thaysen P, Sindby E, Højberg S, Abildstrom SZ. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur Heart J* 2010;31:684–690.
239. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, Blomkalns A, Chen AY, Miller C, Wiviott S, Peterson ED. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J* 2010;160:80–87 e83.
240. Heer T, Gitt AK, Juenger C, Schiele R, Wienbergen H, Towae F, Gottwitz M, Zahn R, Zeymer U, Senges J. Gender differences in acute non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;98:160–166.
241. Bavy AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, Ramchandani SR, Kenchaiah S, Antman EM. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am J Cardiol* 2004;93:830–835.
242. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina*. *Lancet* 2002;360:743–751.
243. Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004815.
244. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Cannon CP, Braunwald E. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:3124–3129.
245. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *Lancet* 2002;360:342–343.
246. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, Simes RJ, White HD, Van der Werf F, Topol EJ, Hochman JS, Newby LK, Harrington RA, Califf RM, Becker RC, Douglas PS. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2009;302:874–882.
247. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:1990–1997.
248. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med* 2005;22:1542–1550.

249. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765–775.
250. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, Behar S, Bueno H, Hasin Y. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009;103:772–778.
251. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J* 2010;31:1557–1564.
252. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knäuper M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruitlope L, Sans-Menendez S, Scholte on Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28:2375–2414.
253. Finfer S, Chittick 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.
254. Diaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, Chrolavicius S, Zhu J, Kazmi K, Liu L, Budaj A, Zubaid M, Avezum A, Ruda M, Yusuf S. Glucose–insulin–potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007;298:2399–2405.
255. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLuca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–1887.
256. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190–1197.
257. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramirez JA, Schneider D, Frye RL. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009;120:2529–2540.
258. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503–2515.
259. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, Glauber M, Kellett MA, Kramer RS, Leadley K, Dawkins KD, Serruys PW. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1067–1075.
260. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Jones RH. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358:331–341.
261. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, De Carlo M, Erglis A, Chechi T, Ortolani P, Schallij MJ, Diem P, Meier B, Windecker S, Juni P. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1331.
262. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbali R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626–1636.
263. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006–3016.
264. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Theroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:2767–2771.
265. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak A, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD002967.
266. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190–1201.
267. Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, Vila J, Elosua R, Permyanov-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, Benderly M, Guetta V, Behar S, Marrugat J. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med* 2010;170:888–895.
268. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med* 2010;268:40–49.
269. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Laufenberg CV, Klutman M, Gowda N, Gulba D. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2010;31:2285–2293.
270. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, Valentin V, Moccetti T, Chrolavicius S, Afzal R, Yusuf S. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2007;147:304–310.
271. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horowitz J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056–1067.
272. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006;295:2765–2779.
273. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. 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.
274. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA Jr. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004;109:494–499.
275. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, Vahanian A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Simoes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Anker SD, Blanc JJ, Gasparini M, Hoes AW, Israel CW, Kalarus Z, Merkely B, Swedberg K, Camm AJ. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010;31:2677–2687.
276. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1321.
277. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
278. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.
279. Diercks DB, Roe MT, Mulgund J, Pollack CV Jr., Kirk JD, Gibler WB, Ohman EM, Smith SC Jr., Boden WE, Peterson ED. The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2006;152:140–148.
280. Steinberg BA, Cannon CP, Hernandez AF, Pan W, Peterson ED, Fonarow GC. Medical therapies and invasive treatments for coronary artery disease by body mass: the ‘obesity paradox’ in the Get With The Guidelines database. *Am J Cardiol* 2007;100:1331–1335.
281. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Voehringer M, Sechtem U. 3-Year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (coronary artery spasm in patients with acute coronary syndrome) study follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:147–152.
282. Hasin T, Sorkin A, Markiewicz W, Hammerman H, Aronson D. Prevalence and prognostic significance of transient, persistent, and new-onset anemia after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:486–491.
283. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, Wallentin L, Peters R, Budaj A, Fox KA, Joyner CD, Chrolavicius S, Granger CB, Mehta S, Yusuf S. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010;31:50–58.
284. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, Klinke WP, Carere RG, Pi D, Berry B, Hilton JD. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L. study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart* 2008;94:1019–1025.
285. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Lourd Y, Harmon M. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures: systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:349–356.
286. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, Ohman EM, Roe MT, Boden WE, Harrington RA, Peterson ED. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;155:1047–1053.
287. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, Henderson KM. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD002042.
288. Mehran R, Rao VJ, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium (BARC). *Circulation* 2011;123:2736–2747.
289. Fox KA, Carruthers K, Steg PG, Avezum A, Granger CB, Montalescot G, Goodman SG, Gore JM, Quill AL, Eagle KA. Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The global registry of acute coronary events. *Eur Heart J* 2010;31:667–675.
290. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774–782.
291. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, Chrolavicius S, Bassand JP, Fox KA, Wallentin L, Peters RJ, Granger CB, Joyner CD, Yusuf S. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009;30:655–661.
292. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, Clayton TC, Dangas GD, Feit F, Manoukian SV, Nikolsky E, Lansky AJ, Kirtane A, White HD, Colombo A, Ware JH, Moses JW, Ohman EM. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACRITY trial. *Eur Heart J* 2009;30:1457–1466.
293. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, Chandra H, Macias W, McCabe CH, Braunwald E. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2028–2033.
294. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Shao M, Brennan DM, Hacke W, Montalescot G, Steinhilber SL, Topol EJ. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010;121:2575–2583.
295. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. 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. *Lancet* 2009;374:1967–1974.

296. Joyner CD, Peters RJ, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, Fox KA, Granger CB, Franzosi MG, Flather M, Budaj A, Bassand JP, Yusuf S. Fondaparinux compared to enoxaparin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: outcomes and treatment effect across different levels of risk. *Am Heart J* 2009;157:502–508.
297. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, Goldberg RJ, Steg PG, Goodman SG, Budaj A, FitzGerald G, Fox KA. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007;116:2793–2801.
298. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555–1562.
299. Alexander KP, Peterson ED. Minimizing the risks of anticoagulants and platelet inhibitors. *Circulation* 2010;121:1960–1970.
300. Marso SP, Amin AP, House JA, Kennedy KF, Spertus JA, Rao SV, Cohen DJ, Messenger JC, Rumsfeld JS. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;303:2156–2164.
301. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, Sundaram V, McMahon D, Olkin I, McDonald KM, Owens DK, Stafford RS. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Ann Intern Med* 2011;154:529–540.
302. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409–417.
303. Singh AK, Szczec L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–2098.
304. Menzin J, Wygant G, Hauch O, Jackel J, Friedman M. One-year costs of ischemic heart disease among patients with acute coronary syndromes: findings from a multi-employer claims database. *Curr Med Res Opin* 2008;24:461–468.
305. Smith SC Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113:2363–2372.
306. 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.
307. Chew DP, Huynh LT, Liev D, Astley C, Soman A, Brieger D. Potential survival gains in the treatment of myocardial infarction. *Heart* 2009;95:1844–1850.
308. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388–2398.
309. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581–588.
310. Danchin N, Cucherat M, Thille C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:787–796.
311. 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.
312. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1814–1821.
313. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
314. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341–1362.
315. 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.
316. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Evaluation*. *Lancet* 1999;354:9–12.
317. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1906.
318. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr., Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *JAMA* 2007;297:1892–1900.
319. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341–1381.
320. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, Secknus MA, Hayerizadeh BF, Niebauer J, Schuler G. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur Heart J* 2006;27:1706–1711.

Приложение 1. Дополнительная литература

С Приложением 1 можно ознакомиться на сайте
ЕОК: www.escardio.org

Приложение 2. Цели вторичной профилактики после ОКС/ИМ без подъема сегмента ST

Фактор риска	Цель	Вмешательства
Курение	Прекращение курения, в том числе пассивного	- Выяснять при каждом визите, курит ли пациент - Рекомендовать бросить курить и избегать воздействия табачного дыма - Разработать план борьбы с курением: специальная программа, фармакотерапия (заместительная терапия никотином, бупропион) - Оценить степень привыкания и готовность бросить курить - Однозначно рекомендовать отказ от курения
Артериальная гипертензия	<140/90 мм рт.ст. <130/90 мм рт.ст. у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек	- Улучшение образа жизни: увеличение физической активности, ограничение натрия, здоровая диета, умеренное потребление алкоголя, обезжиренные молочные продукты - Антигипертензивные препараты, если АД $\geq$ 140/90 мм рт.ст. - Предпочтительно применение бета-адреноблокаторов и/или ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина II - У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями антигипертензивная терапия обоснованна, если АД составляет 130-139/85-89 мм рт.ст.
Гиперлипидемия	ХС ЛНП <70 мг/дл, если возможно	Рекомендуется как можно раньше начать лечение статинами и добиваться снижения ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл)
Малоподвижный образ жизни	Регулярные аэробные физические нагрузки (более 30 мин несколько раз в нед)	- Оценить риск, связанный с физической нагрузкой, и/или провести пробу с физической нагрузкой - Рекомендовать выполнение умеренных или интенсивных физических нагрузок по 30-60 мин в день (желательно каждый день) - Пациентам с высоким риском рекомендовать программу физических тренировок под контролем врача (например, после недавно перенесенного ОКС или реваскуляризации, при наличии сердечной недостаточности)
Избыточная масса тела/ожирение	Снижение индекса массы тела (ИМТ) до 18,5-24,9. Окружность талии <94 см у мужчин и <80 см у женщин	- Измерять ИМТ и/или окружность талии при каждом визите и рекомендовать снижение массы тела (физическая активность, диета): целевой ИМТ 18,5-24,9 - Если окружность талии превышает 80 см у женщин и 94 см у мужчин, рекомендовать модификацию образа жизни и оценить целесообразность лечения метаболического синдрома - Снижение массы тела необходимо, если ИМТ $\geq$ 25 (особенно если $\geq$ 30) - Избегать увеличения массы тела, если окружность талии составляет 80-88 см у женщин и 94-102 см у мужчин - Рекомендовать снижение массы тела, если окружность талии превышает 88 см у женщин и 102 см у мужчин
Диабет	HbA1c <7% HbA1c <6,5% Гликемия натощак <6 мг/дл Постприандиальная <7,5 мг/дл	- Рекомендовать немедикаментозные методы и сахароснижающую терапию, чтобы добиться снижения уровня HbA1c до близких к норме значений - Активная модификация других факторов риска - Рекомендовать регулярное самостоятельное мониторирование гликемии - Подчеркнуть важность улучшения образа жизни и снижения массы тела - Агрессивный контроль других факторов риска: АД <130/80 мм рт.ст., общий холестерин <175 мг/дл (155 мг/дл по возможности), ХС ЛНП <100 мг/дл (<80 мг/дл по возможности)
Питание	Здоровая диета	- Разнообразное питание - Ограничение калорийности пищи, чтобы избежать избыточной массы тела - Увеличить потребление фруктов, овощей, хлеба, рыбы (жирной), постного мяса, обезжиренных молочных продуктов - Заменить насыщенные жиры мононенасыщенными и полиненасыщенными (овощи и морепродукты) - Пациенты с гипертензией должны ограничить потребление соли