

Клинические рекомендации – Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы – 2020 (10.08.2020) – Утверждены Минздравом РФ

МКБ 10: I20.0, I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4, I21.9, I22.0, I22.1, I22.8, I22.9, I24.8, I24.9

Год утверждения (частота пересмотра): 2020

ID: KP154/1

URL

По состоянию на 10.08.2020 на сайте МЗ РФ

Профессиональные ассоциации

- Российское кардиологическое общество

При участии: - Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Ключевые слова

Список сокращений

АБ - атеросклеротическая бляшка

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АДФ - аденозиндифосфат

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

АСК - ацетилсалициловая кислота**

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ГП IIb/IIIa - гликопротеины IIb/IIIa

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМ - инфаркт миокарда

ИМбпST - инфаркт миокарда без стойкого подъема сегмента ST

ИМпST - инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST

КА - коронарная артерия

КГ - коронарография

КР - кардиореабилитация

КШ - коронарное шунтирование

ЛЖ - левый желудочек

ЛНП - липопротеиды низкой плотности

ЛНПГ - левая ножка пучка Гиса

Мониторирование ЭКГ - дистанционное наблюдение за электрокардиографическими данными

МНО - международное нормализованное отношение

Неинвазивные стресс-тесты - электрокардиография с физической нагрузкой, электрокардиография с применением лекарственных препаратов, эхокардиография с физической нагрузкой, эхокардиография с фармакологической нагрузкой, сцинтиграфия миокарда с функциональными пробами, однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с перфузионной с функциональными пробами

НФГ - нефракционированный гепарин (гепарин натрия**)

ОКС - острый коронарный синдром

ОКСбпST - острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ

ОКСпST - острый коронарный синдром со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ

РФ - Российская Федерация

СВЛ - стент для коронарных артерий выделяющий лекарственное средство*** (стент для коронарных артерий (коронарный стент), выделяющий лекарственное средство, выделяющий лекарственный препарат/стент с лекарственным покрытием)

СД - сахарный диабет

СБЛП - стент для коронарных артерий металлический непокрытый *** (стент для коронарных артерий (коронарный стент) без лекарственного покрытия (голометаллический, металлический непокрытый)

рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации

ТИА - транзиторная ишемическая атака

ТГВ - тромбоз глубоких вен

ТЭЛА - тромбоэмболия легочных артерий

ФВ - фракция выброса

ФК - функциональный класс

ФП - фибрилляция предсердий

ХБП - хроническая болезнь почек

ХС - холестерин

ХС ЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности

ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство (транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий, стентирование коронарной артерии)

ЭКГ - электрокардиография, электрокардиограмма

ЭКС - электрокардиостимулятор***

ЭхоКГ - эхокардиография

СНА₂DS₂-VAsc - шкала риска ишемического инсульта при фибрилляции предсердий у пациентов без механического протеза клапанов сердца*** и умеренного/тяжелого митрального стеноза

Термины и определения

Стент без лекарственного покрытия - стент для коронарных артерий***, представляющий собой металлический каркас из биологически инертного материала.

Доказательная медицина - надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента [1, 2].

Заболевание - возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма [3].

Избирательная инвазивная стратегия лечения острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ - диагностическая коронарография для решения вопроса о целесообразности немедленной реваскуляризации миокарда только при появлении/возобновлении ишемии миокарда (в том числе в ходе неинвазивных стресс-тестов) или возникновении серьезных осложнений (острая сердечная недостаточность, злокачественные желудочковые аритмии).

Инструментальная диагностика - диагностика с использованием различных приборов,

аппаратов и инструментов.

Инфаркт миокарда без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (ИМбпST) - инфаркт миокарда, при котором в ранние сроки заболевания на ЭКГ отсутствует стойкий (длительностью более 20 минут) подъем сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях и нет остро возникшей блокады левой ножки пучка Гиса.

Исход - любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства [4].

Конфликт интересов - ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского работника или фармацевтического работника и интересами пациента [3].

Клиническое исследование - любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность. Термины "клиническое испытание" и "клиническое исследование" являются синонимами [5].

Лабораторная диагностика - совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

Лекарственные препараты - лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности [6].

Медицинское вмешательство - выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности [3].

Медицинский работник - физическое лицо, которое имеет медицинское или иное образование, работает в медицинской организации и в трудовые (должностные) обязанности которого входит осуществление медицинской деятельности, либо физическое лицо, которое является индивидуальным предпринимателем, непосредственно осуществляющим медицинскую деятельность [3].

Неотложная инвазивная стратегия лечения острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ - диагностическая коронарография в первые 2 часа после госпитализации для решения вопроса о целесообразности немедленной реваскуляризации миокарда.

Нестабильная стенокардия - недавно возникшая или утяжелившаяся стенокардия, когда

тяжесть и продолжительность ишемии недостаточны для развития некроза кардиомиоцитов.

Острое повреждение миокарда - повышение и/или снижение концентрации сердечного тропонина в крови, которая как минимум однократно превышает 99-й перцентиль верхней референсной границы у пациентов без исходного повышения уровня сердечного тропонина в крови, либо его увеличение $> 20\%$ при исходно повышенном уровне сердечного тропонина, если до этого он оставался стабильным (вариация 20%) или снижался.

Острый инфаркт миокарда (ИМ): острое повреждение миокарда вследствие его ишемии.

Острый коронарный синдром (ОКС) - термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию.

Острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST) - остро возникшие клинические признаки или симптомы ишемии миокарда, когда на ЭКГ отсутствует стойкий (длительностью более 20 минут) подъем сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях и нет остро возникшей блокады левой ножки пучка Гиса.

Операция коронарного шунтирования - наложение обходного анастомоза, позволяющего улучшить кровоток дистальнее гемодинамически значимого стеноза коронарной артерии. В зависимости от методики включает аортокоронарное, маммарокоронарное и другие виды шунтирования.

Отсроченная инвазивная стратегия лечения острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ - диагностическая коронарография для решения вопроса о целесообразности немедленной реваскуляризации миокарда до 72 часов после госпитализации.

Пациент - физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния [3].

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

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций - коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций, и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Ранняя инвазивная стратегия лечения острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ - диагностическая коронарография для решения вопроса о целесообразности немедленной реваскуляризации миокарда в первые 24 часа после госпитализации.

Состояние - изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи [3].

Симптом - признак какого-либо заболевания, статистически значимое отклонение того или иного показателя от границ его нормальных величин или возникновение качественно нового, не свойственного здоровому организму явления.

Синдром - устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом [7].

Стент, выделяющий лекарство - стент для коронарных артерий***, из структур которого в течение определенного времени после установки выделяется антипролиферативное вещество, препятствующее образованию неоинтимы и за счет этого способствующее профилактике/замедлению повторного стенозирования.

Тезис-рекомендация - положение, отражающее порядок и правильность выполнения того или иного медицинского вмешательства, имеющего доказанную эффективность и безопасность.

Уровень достоверности доказательств (УДД) - степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [8].

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) - степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации [8].

Хирургическое лечение - метод лечения заболеваний путем разъединения и соединения тканей в ходе хирургической операции.

Чрескожное коронарное вмешательство - восстановление кровотока в стенозированном участке КА с использованием чрескожного введения необходимых для этого устройств. Включает транслюминальную баллонную ангиопластику, стентирование КА и другие, менее распространенные методики. Как правило, если не указано иное, под чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) подразумевают стентирование КА.

1. Краткая информация

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Острый коронарный синдром (ОКС) - термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию (НС). Термин "ОКС" используется, когда диагностической информации еще недостаточно для окончательного суждения о наличии или отсутствии очагов некроза в миокарде и, следовательно, представляет собой предварительный диагноз в первые часы и сутки заболевания, в то время как термины "ИМ" и "нестабильная стенокардия" используются при формулировании заключительного диагноза. Соответственно, термин "ОКС" может использоваться на догоспитальном или раннем госпитальном этапах и в дальнейшем трансформируется в диагноз "острый ИМ", "НС", либо, по результатам дифференциальной диагностики - в любой другой диагноз, в том числе не кардиологический.

ОКС может быть как проявлением дестабилизации хронического течения ИБС, так и первым признаком поражения коронарного русла у пациентов, не предъявлявших ранее каких-либо жалоб.

Острый ИМ - острое повреждение миокарда вследствие его ишемии. Для диагностики острого ИМ, не связанного с ЧКВ или операцией коронарного шунтирования (КШ), следует документировать повышение и/или снижение концентрации сердечного тропонина в крови, которая должна как минимум однократно превысить 99-й перцентиль верхней референсной границы у пациентов без исходного повышения уровня сердечного тропонина в крови, либо его увеличение > 20% при исходно повышенном уровне сердечного тропонина, если до этого он оставался стабильным (вариация \leq 20%) или снижался, в сочетании с хотя бы одним критерием острой ишемии миокарда.

Симптомы ишемии миокарда:

- остро возникшие (или предположительно остро возникшие) ишемические изменения на ЭКГ;
- появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости, характерных для ишемической этиологии;
- выявление внутрикoronарного тромбоза при коронарографии (КГ) или на аутопсии.

Подробнее критерии ИМ представлены в [Приложении Г1 \[9\]](#).

Изменения на ЭКГ, характерные для острой ишемии миокарда:

1. Остро возникший подъем сегмента ST в точке J как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ: $\geq 0,1$ мВ во всех отведениях, за исключением отведений V_2 - V_3 , где элевация сегмента ST должна составлять $\geq 0,2$ мВ у мужчин в возрасте ≥ 40 лет, $\geq 0,25$ мВ у мужчин моложе 40 лет или $\geq 0,15$ мВ у женщин вне зависимости от возраста (при отсутствии гипертрофии левого желудочка или полной блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ)). Если степень элевации точки J оценивается в сравнении с ранее зарегистрированной ЭКГ, ишемические изменения отражает новая элевация $\geq 0,1$ мВ.

2. Остро возникшее горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST $\geq 0,05$ как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ и/или инверсии зубца T $> 0,1$ мВ как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ с доминирующим зубцом R или соотношением амплитуды зубцов R/S > 1 [9].

ИМ без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (ИМбпST) - инфаркт миокарда, при котором в ранние сроки заболевания на ЭКГ отсутствует стойкий (длительностью более 20 минут) подъем сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях и нет остро возникшей блокады ЛНПГ.

Нестабильная стенокардия - недавно возникшая или утяжелившаяся стенокардия, когда тяжесть и продолжительность ишемии недостаточны для развития некроза кардиомиоцитов.

Постинфарктная стенокардия - стенокардия, возникшая в первые 2 недели после ИМ.

В данных рекомендациях рассматриваются диагностические и лечебные подходы не только в тот период, когда осуществляется дифференциальная диагностика ОКСбпST и ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ или дифференциальная диагностика внутри ОКСбпST (НС и ИМбпST), но и после установления диагноза НС или ИМбпST.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ОКС, как правило, является следствием тромбоза коронарной артерии (КА). Тромб возникает чаще всего на месте разрыва так называемой ранимой (нестабильной) атеросклеротической бляшки (АБ) - с большим липидным ядром, богатой воспалительными элементами и истонченной покрывкой, - однако возможно образование окклюзирующего тромба и на дефекте эндотелия (эрозии) КА над АБ. Во многих случаях острый тромбоз возникает в месте исходно гемодинамически незначимого стеноза КА. В отличие от ОКС со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ при ОКСбпST отсутствует длительная окклюзия крупной КА, вызывающая трансмуральную ишемию миокарда.

В КА пациентов с ОКС обычно находят несколько ранимых АБ, в том числе имеющих надрывы. Из-за высокого риска возникновения повторных окклюзий КА при лечении этих

пациентов локальные воздействия в области АВ, обусловившей развитие клинической картины ОКС, должны комбинироваться с общими лечебными мероприятиями, направленными на снижение вероятности повреждения АВ и тромбоза.

Тромб может быть источником эмболий в дистальное сосудистое русло сердца. Эмболизация микрососудов миокарда сама по себе может приводить к образованию мелких очагов некроза. Кроме того, мелкие эмболы препятствуют восстановлению кровоснабжения миокарда (реперфузии) после устранения окклюзии крупнокалиберной КА.

Ишемию миокарда могут спровоцировать или утяжелить анемия, гипоксемия, воспаление, инфекция, лихорадка, а также метаболические или эндокринные расстройства (в частности, гипертиреоз). Спазм, диссекция и тромбоз КА наряду с тахикардией и повышением АД могут возникнуть при применении кокаина и некоторых других запрещенных веществ.

У части пациентов с ОКСбпST развивается ишемический некроз (инфаркт) миокарда, размеры которого могут быть различными. Следствием достаточно обширного ИМ является процесс ремоделирования сердца. Образование очага некроза в миокарде сопровождается изменением размера, формы и толщины стенки левого желудочка (ЛЖ), а сохранившийся миокард испытывает повышенную нагрузку и подвергается гипертрофии. Насосная функция изменившего форму ЛЖ ухудшается, и это способствует развитию сердечной недостаточности.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Болезни системы кровообращения (БСК) являются ведущей причиной в структуре смертности в Российской Федерации (46,3%). Смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в 2018 году составила 52,6% в структуре смертности от БСК, из них ИМ - 6,5% (54427 человек) [10].

ОКС в 3-4 раза чаще регистрируется у мужчин, чем у женщин в возрасте до 60 лет, но в возрастной группе старше 75 лет - чаще регистрируется у женщин [11].

В РФ ежегодно регистрируется в среднем 520000 случаев ОКС, из них ИМ составляет 36,4%, ИС - 63,6%. Лечение пациентов с ОКС связано со значительными расходами со стороны государства. В России в 2009 г. прямые затраты, ассоциированные с ОКС, составили 20,9 млрд руб. Непрямые затраты (связанные с временной нетрудоспособностью и преждевременной смертностью трудоспособного населения, выплатами по инвалидности) составили 53,5 млрд руб. [12].

Тенденции последних лет - снижение заболеваемости ИМпST при увеличении заболеваемости ИМбпST [13]. Проведенный в ноябре 2012 года краткосрочный Московский регистр ОКС показал, что доля пациентов с ОКСпST в городе составила 28,3%, а летальность от ИМ в целом достигала 8,4% (при ОКСпST - 12,4%, а при ОКСбпST - 1,9%) [14].

По данным крупного регистра GRACE смертность за 5 лет у перенесших ОКС остается высокой и достигает 20%. При этом существенных по смертности между ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ, ИМбпST и ИС нет (19, 22 и 18% соответственно), причем большинство смертельных исходов при ОКСбпST происходит после выписки из стационара (87% у пациентов с ИМбпST и 97% при ИС) [15].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы)

заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

- I20.0 Нестабильная стенокардия.
- I21. Острый инфаркт миокарда.
 - I21.0. Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда.
 - I21.1. Острый трансмуральный инфаркт нижней стенки миокарда.
 - I21.2. Острый трансмуральный инфаркт миокарда других уточненных локализаций.
 - I21.3. Острый трансмуральный инфаркт миокарда неуточненной локализации.
 - I21.4. Острый субэндокардиальный инфаркт миокарда.
 - I21.9. Острый инфаркт миокарда неуточненный.
- I22. Повторный инфаркт миокарда.
 - I22.0. Повторный инфаркт передней стенки миокарда.
 - I22.1. Повторный инфаркт нижней стенки миокарда.
 - I22.8. Повторный инфаркт миокарда другой уточненной локализации.
 - I22.9. Повторный инфаркт миокарда неуточненной локализации.
- I24. Другие формы острой ишемической болезни сердца.
 - I24.8. Другие формы острой ишемической болезни сердца.
 - I24.9. Острая ишемическая болезнь сердца неуточненная.

Чаще всего исходом предварительного диагноза "ОКСбпST" является заключительный диагноз:

- "ИМ без формирования патологических зубцов Q" (ему соответствуют рубрики I21.4, I22.0-I.22.8);
- "НС" (рубрика I20.0).

В редких случаях может сформироваться ИМ с патологическими зубцами Q на ЭКГ (в таких случаях используются рубрики I21.0-I21.3, I22.0, I22.1, I22.8).

В редких случаях смерти пациента с ОКСбпST (см. Критерии ИМ 3 типа по Четвертому универсальному определению) следует использовать рубрику I24.8.

"Неуточненные" рубрики (I21.3, I21.9, I22.9, I24.9) и соответствующие им формулировки в заключительном диагнозе могут использоваться только в исключительных случаях, при наличии объективных трудностей диагностики; в патологоанатомических/судебно-медицинских диагнозах - должны отсутствовать.

Использование кодов I23. Некоторые текущие осложнения острого инфаркта миокарда в качестве кодирования основного заболевания/первоначальной причины смерти неправильно, поскольку они включают осложнения основного заболевания - ИМ.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST) - остро возникшие клинические признаки или симптомы ишемии миокарда, когда на ЭКГ отсутствует стойкий (длительностью более 20 минут) подъем сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях и нет остро возникшей блокады левой ножки пучка Гиса. Может закончиться без развития очагов некроза миокарда (НС) или с развитием очагов некроза (ИМ, с формированием или без формирования патологических зубцов Q на ЭКГ).

Нестабильная стенокардия - остро возникшая или утяжелившаяся стенокардия, когда тяжесть и продолжительность ишемии недостаточны для развития некроза кардиомиоцитов (выброса в

кровоток биомаркеров некроза миокарда в количестве, достаточном для диагностики острого ИМ). Включает пациентов с затяжным (более 20 минут) ангинозным приступом в покое, впервые возникшей, прогрессирующей и постинфарктной стенокардией.

Впервые возникшая стенокардия - появление стенокардии в предшествующие 28 суток, тяжесть которой соответствует как минимум II функциональному классу (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества.

Прогрессирующая стенокардия (стенокардия crescendo) - острое утяжеление ранее стабильной стенокардии в предшествующие 28 суток с появлением характеристик, присущих как минимум III ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества.

Классификации ОКС и острого ИМ

На этапе предварительного диагноза:

1. ОКС с подъемом сегмента ST ИМ с подъемом сегмента ST (к этой группе относят также остро возникшую блокаду ЛНПГ).
2. ОКС без подъема сегмента ST.

Клинический диагноз (в том числе заключительный) после подтверждения/исключения ИМ:

1. ИМ с подъемом сегмента ST (к этой группе относят также остро возникшую блокаду ЛНПГ).
2. ИМ без подъема сегмента ST.
3. Нестабильная стенокардия.

Классификация ИМ на основании последующих изменений на ЭКГ:

1. ИМ с формированием патологических зубцов Q.
2. ИМ без формирования патологических зубцов Q.

Классификация ИМ на основании глубины поражения мышечного слоя (является приоритетной для патологоанатомического/судебно-медицинского диагноза):

1. Субэндокардиальный ИМ.
2. Трансмуральный ИМ.

Классификация ИМ на основании локализации очага некроза:

1. ИМ передней стенки левого желудочка (передний ИМ).
2. ИМ боковой стенки левого желудочка (боковой ИМ).
3. ИМ верхушки сердца.
4. ИМ нижней стенки левого желудочка (нижний ИМ).
5. ИМ задней стенки ЛЖ (задний ИМ).
6. ИМ межжелудочковой перегородки.
7. ИМ правого желудочка.
8. ИМ предсердий.
9. Возможны сочетанные локализации: задненижний, переднебоковой и др.

Классификация ИМ на основании наличия ИМ в анамнезе:

1. Повторный ИМ - ИМ, развившийся через 28 суток после предшествующего ИМ.
2. Рецидив ИМ - ИМ, развившийся в течение 28 суток после предшествующего ИМ.

Классификация типов ИМ [9, 16, 17]:

Тип 1. ИМ, развившийся вследствие разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки (АБ) в КА с последующим формированием внутрикоронарного тромба (атеротромбоз) с резким снижением кровотока дистальнее поврежденной АБ или дистальной эмболизацией тромботическими массами/фрагментами АБ с последующим развитием некроза миокарда. Более редкой причиной ИМ 1-го типа является интрамуральная гематома в поврежденной атеросклеротической бляшке с быстрым увеличением ее объема и уменьшением просвета артерии.

Тип 2. ИМ, развившийся в результате ишемии, обусловленной причинами, не связанными с тромботическими осложнениями коронарного атеросклероза. Патологически такие ИМ связаны с повышением потребности миокарда в кислороде и/или уменьшением его доставки к миокарду, например, вследствие эмболии коронарной артерии, спонтанной диссекции коронарной артерии, дыхательной недостаточности, анемии, нарушениях ритма сердца, артериальной гипертензии или гипотензии и т.д. ИМ 2-го типа может возникать у пациентов как с наличием, так и с отсутствием коронарного атеросклероза.

Тип 3. ИМ 3-го типа соответствует случаям появления симптомов, указывающих на ишемию миокарда, сопровождающихся предположительно новыми ишемическими изменениями ЭКГ или фибрилляцией желудочков, когда пациенты умирают до появления возможности взятия образцов крови или в период до повышения активности биохимических маркеров некроза миокарда в крови. Диагноз подтверждается на основании обнаружения острого ИМ на аутопсии.

Тип 4а. ИМ, связанный с осложнениями, возникшими во время процедуры ЧКВ и в ближайшие 48 часов после нее.

Тип 4б. ИМ, связанный с тромбозом стента для коронарных артерий***, документированный при КГ или аутопсии. В зависимости от сроков после имплантации стента для коронарных артерий*** выделяют острый (0-24 ч), подострый (> 24 ч-30 суток), поздний (> 30 суток-1 год) и очень поздний (> 1 года) тромбоз стента для коронарных артерий***.

Тип 4с. ИМ, связанный с рестенозом после ЧКВ. ИМ 4с-типа устанавливается в случае обнаружения выраженного рестеноза в артерии, соответствующей зоне ИМ, когда отсутствуют признаки тромбоза и другие поражения инфаркт-связанной артерии.

Тип 5. ИМ, связанный с операцией коронарного шунтирования.

Критерии диагностики и дифференциальной диагностики ИМ разных типов представлены в [Приложении Г1](#).

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Для ишемии миокарда характерны чувство сжатия, давления или тяжести за грудиной, которые иногда описываются пациентом как дискомфорт. Возможны иррадиация в левую руку, левое плечо, горло, нижнюю челюсть, эпигастрий, а также нетипичные клинические проявления, такие как потливость, тошнота, боль в животе, одышка, потеря сознания, которые в некоторых случаях являются единственными или доминирующими. При ОКС симптомы, как правило, сходны по характеру с возникающими при приступе стенокардии, но отличаются по силе и продолжительности; в ряде случаев симптомы полностью не купируются приемом нитроглицерина**, а иногда и повторными инъекциями наркотических анальгетиков;

интенсивность болевого синдрома может быть различной - от незначительной до невыносимой; симптомы могут носить волнообразный характер и продолжаться от 20 мин. до нескольких часов. При нетипичных клинических проявлениях в зависимости от доминирующей симптоматики у пациентов с развивающимся ИМ выделяют астматический вариант, абдоминальный вариант, аритмический вариант, цереброваскулярный вариант, а также малосимптомную (безболевою) форму.

О наличии ОКС свидетельствуют: длительный (более 20 мин.) ангинозный приступ в покое; впервые возникшая стенокардия, соответствующая как минимум II ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества; утяжеление до этого стабильной стенокардии как минимум до III ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества (стенокардия *crescendo*); стенокардия, появившаяся в первые 2 недели после ИМ (постинфарктная стенокардия).

2. Диагностика

Диагноз ОКСбпST выставляется при наличии остро возникших клинических признаков или симптомов ишемии миокарда, когда на ЭКГ отсутствует стойкий (длительностью более 20 минут) подъем сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях и нет остро возникшей блокады левой ножки пучка Гиса (подробности в [разделах 1.1](#) и [1.6](#)). При сомнении в наличии ишемии миокарда необходимы дополнительные диагностические исследования, позволяющие осуществить дифференциальную диагностику.

2.1. Жалобы и анамнез

В диагностике ОКСбпST рекомендуется опираться на клинические проявления (прежде всего - особенности болевого синдрома), данные анамнеза, наличие факторов риска ИБС, характер изменений на ЭКГ, в некоторых случаях - данные о локальной сократительной функции желудочков сердца, а также на оценку времени от последнего болевого эпизода до контакта с врачом.

Особенности клинических проявлений ОКСбпST приведены выше. Дополнительные методы обследования требуются для подтверждения ишемии миокарда при недостаточной информативности ЭКГ, исключения заболеваний со схожей клинической симптоматикой, выявления ИМ и оценки (стратификации) риска неблагоприятного течения заболевания, а также для выявления состояний, влияющих на тактику ведения пациента.

Рекомендуется учитывать догоспитальное использование лекарственных средств, которые могут повлиять на тактику ведения пациента с ОКСбпST ([Приложение Г2](#)).

2.2. Физикальное обследование

- Физикальное обследование рекомендуется для выявления признаков, позволяющих оценить наличие и тяжесть других заболеваний, провоцирующих или осложняющих течение ОКСбпST и способных повлиять на выбор подходов к лечению, оценить наличие осложнений ОКС и помочь в дифференциальной диагностике [[18](#), [19](#)].

ЕОК IC (УУР [С](#), УДД 5)

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- У всех пациентов с подозрением на ОКСбпST рекомендуется исследование динамики уровня биохимических маркеров повреждения кардиомиоцитов в крови, предпочтительно

сердечного тропонина Т или I, для подтверждения/исключения ИМ и оценки риска неблагоприятного исхода [20-24].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарий: Рекомендуется использовать количественное определение уровня сердечных тропонинов, предпочтительно высокочувствительными методами. Качественные и полуколичественные методики могут использоваться при недоступности количественного метода, однако они непригодны для выявления динамики концентрации сердечного тропонина в крови. Преходящее повышение уровня сердечного тропонина в крови свидетельствует о некрозе кардиомиоцитов вне зависимости от причины, которая может быть связана как с первичным ограничением коронарного кровотока, так и другими, в том числе внесердечными факторами (Приложение Г3) [9]. Повышение уровня сердечного тропонина выше 99-го перцентиля верхней референсной границы в условиях, указывающих на наличие ишемии миокарда, свидетельствует об остром ИМ (Приложение Г1). У пациентов с нарушенной функцией почек повышенная концентрация сердечного тропонина в крови часто связана с неишемическим повреждением кардиомиоцитов и свидетельствует о повышенном риске сердечных осложнений [24].

- В ранние сроки после госпитализации с ОКСбпСТ рекомендуется использовать валидизированные алгоритмы, предполагающие определение концентрации сердечных тропонинов Т или I в крови (предпочтительно высокочувствительными методами) для быстрого подтверждения/исключения ИМ [25-47].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

Комментарий: Повышение концентрации сердечных тропонинов в крови до диагностически значимых уровней происходит в период от 1 до 6 часов после эпизода ишемии миокарда в зависимости от чувствительности метода. Поэтому часто требуется повторная оценка уровня этого показателя для выявления диагностически значимой динамики, свидетельствующей в пользу развития острого некроза миокарда. При ОКСбпСТ изменение уровня биомаркеров в крови используется как для выявления острого ИМ, так и для стратификации риска неблагоприятного исхода и принятия решения по стратегии ведения пациента - выбора инвазивного или неинвазивного подходов к лечению, определения времени выполнения КГ.

Для высокочувствительных методов определения сердечного тропонина в крови для выявления острого ИМ рекомендуются протоколы с его повторным определением через 1 час, 2 часа (Приложение Г4) [29-46] или 3 часа (Приложение Г5) [46, 47] при условии, что применяемый диагностикум валидирован в рамках указанных алгоритмов и для него известны пороговые значения показателей. При заборе крови в первый час после начала боли повторную оценку уровня сердечного тропонина высокочувствительным методом рекомендуется проводить через 3 часа. Может также использоваться калькулятор, представленный в Интернете по адресу <https://compass-mi.com>.

У пациентов с нормальным уровнем сердечного тропонина при двукратном определении и сохраняющемся клиническом подозрении на ОКС следует предусмотреть дополнительные определения в более поздние сроки заболевания (через 3-6 часов и иногда позже, особенно при использовании не высокочувствительных методов определения концентрации сердечного тропонина в крови).

- У всех пациентов с подозрением на ОКСбпСТ при поступлении в стационар рекомендуется исследование уровня креатинина в крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) с целью выявления противопоказаний и выбора дозировок для ряда лекарственных средств, стратификации пациентов по риску развития ишемических и геморрагических осложнений [48-50].

ЕОК IA (УУР А, УДД 3)

Комментарий: У всех пациентов с подозрением на ОКСбпST при поступлении в стационар рекомендуется исследование уровня общего гемоглобина в крови, оценка гематокрита, а также исследование уровня эритроцитов и тромбоцитов с целью выявления противопоказаний для лекарственных средств и стратификации пациентов по риску геморрагических осложнений. Выявление сниженного уровня гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов в крови является свидетельством повышенного риска кровотечений. Для выбора дозировок ряда лекарственных средств требуется расчет клиренса креатинина.

- У всех пациентов с подозрением на ОКСбпST при поступлении в стационар рекомендуется исследование уровня глюкозы в крови, скрининг на наличие СД, а также повторное исследование уровня глюкозы в крови при СД в анамнезе или гипергликемии при госпитализации с целью оценки риска неблагоприятного исхода [51-53].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

Комментарий: Уровень глюкозы в крови необходим также для определения необходимости использования сахароснижающих лекарственных средств и выбора их дозы.

- При ОКСбпST рекомендуется как можно быстрее выполнить биохимический анализ крови по оценке нарушений липидного обмена, предпочтительно в первые 24 ч. после госпитализации, для последующего сопоставления с уровнями липидов, достигнутыми при использовании гиполипидемических лекарственных средств [19, 54].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- У всех пациентов с подозрением на ОКС рекомендуется в течение 10 мин. на месте первого контакта с медицинским работником (как правило, догоспитально) зарегистрировать и интерпретировать ЭКГ в покое как в минимум в 12 стандартных отведениях для диагностики ОКСбпST, исключения ОКС с подъемом сегмента ST и других причин возникновения симптомов [55-61].

ЕОК IB (УУР В, УДД 2)

Комментарий: При невозможности квалифицированно интерпретировать ЭКГ на месте регистрации рекомендуется наладить систему ее дистанционной передачи и консультирования.

Для ОКСбпST характерно наличие признаков ишемии миокарда, о которой свидетельствуют преходящие (продолжительностью менее 20 минут) подъемы сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ, а также преходящие или стойкие депрессии сегмента ST (особенно горизонтальные или косонисходящие) как минимум на 0,05 мВ. Выраженные ($\geq 0,2$ мВ) симметричные отрицательные зубцы Т в прекардиальных отведениях также предполагают наличие острой ишемии миокарда. К неспецифическим признакам относят смещение сегмента ST менее 0,05 мВ и инверсию зубца Т менее 0,1 мВ. Если изменения на ЭКГ в 12 стандартных отведениях неинформативны, а по клиническим данным предполагается наличие ишемии миокарда, рекомендуется использовать дополнительные отведения, такие как V₇-V₉, V_{3R}-V_{4R} [59, 60]. При неинформативной ЭКГ у пациентов с сохраняющимся подозрением на ОКС, продолжающимися или возобновляющимися симптомами, для своевременного выявления ишемических изменений на ЭКГ рекомендуется регистрировать повторно (например, с интервалами в 15-30 мин в течение первого часа) или начать дистанционное наблюдение за электрокардиографическими данными (мониторинг ЭКГ) с оценкой смещений сегмента ST в 12 отведениях ЭКГ [61].

Отсутствие ишемических изменений на ЭКГ не должно исключать диагноз ОКСбпST. Важный диагностический прием - сравнение с ЭКГ, зарегистрированной до наступления настоящего приступа.

Рекомендуется обращать внимание на другие изменения ЭКГ, способные повлиять на подходы к лечению пациента (**Приложение Г6**).

- У всех пациентов с подозрением на ОКСбпST рекомендуется дистанционное наблюдение за электрокардиографическими данными (мониторирование ЭКГ) для своевременного выявления опасных нарушений сердечного ритма [18, 62].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарий: У пациентов с продолжающимися или возобновляющимися симптомами рекомендуется дистанционное наблюдение за электрокардиографическими данными (мониторирование ЭКГ) с оценкой смещений сегмента ST в 12 отведениях, если это технически возможно [61].

- У всех пациентов с подозрением на ОКСбпST рекомендуется выполнить эхокардиографию (ЭхоКГ) с обязательной оценкой фракции выброса (ФВ) ЛЖ для уточнения диагноза, подходов к лечению, проведения дифференциальной диагностики и выявления осложнений [63-67].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарий: ЭхоКГ желательно выполнить до инвазивного обследования, однако при наличии показаний для экстренного вмешательства ее выполнение не должно задерживать транспортировку пациента на КГ. Неотложное выполнение ЭхоКГ рекомендуется пациентам с острой сердечной недостаточностью при подозрении на механические осложнения ИМ (острая митральная регургитация на фоне дисфункции папиллярных мышц, отрыва папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана, разрыв межжелудочковой перегородки, разрыв свободной стенки ЛЖ), расслоение восходящего отдела аорты, тампонаду сердца, дисфункцию клапанов сердца (аортальный стеноз, митральная недостаточность), а также при неинформативной ЭКГ (блокада ЛНПГ, ритм ЭКС*** и др.). У пациентов в критическом состоянии целесообразно использовать формализованный краткий протокол ЭхоКГ для скрининга основных возможных причин нарушения гемодинамики. ЭхоКГ необходима для оценки функции и геометрии ЛЖ (с выявлением признаков, предполагающих наличие ишемии или некроза миокарда), а также для распознавания таких осложнений, как тромбоз в полостях сердца, разрывы сердца, нарушение функции клапанов сердца, ИМ правого желудочка, перикардит. Существенна роль ЭхоКГ в диагностике синдрома такоцубо. Оценка динамики локальной и глобальной функции ЛЖ помогает уточнить эффективность лечения. Кроме того, ЭхоКГ необходима для определения прогноза заболевания и оценки необходимости использования лекарственных средств с положительным влиянием на прогноз [65-67]. В некоторых случаях проведение ЭхоКГ позволяет уточнить расположение связанного с данным обострением ИБС поражения коронарного русла.

- При необходимости проведения дифференциальной диагностики у пациентов с подозрением на ОКСбпST рекомендуется выполнить рентгенографию легких [68, 69].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

- При подозрении на ОКСбпST рекомендуется выполнение КГ для уточнения диагноза, оценки прогноза, определения показаний для инвазивного лечения и выбора метода реваскуляризации миокарда [70, 71].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

Комментарий: Целесообразность КГ и срочность ее выполнения при ОКСбпST определяется клинической картиной заболевания и результатом стратификации риска неблагоприятного исхода.

Основная задача КГ - определение показаний для инвазивного лечения и выбор метода реваскуляризации миокарда. КГ может оказаться полезной для выявления артерии и/или ее участка, ответственных за развитие ОКС; для подтверждения диагноза ОКС (обнаружение окклюзирующего или пристеночного тромбоза КА) или его исключения (обнаружение интактных артерий становится поводом для поиска альтернативных причин боли в грудной клетке) с возможностью избежать ненужного в этом случае антитромботического лечения; для оценки ближайшего и отдаленного прогноза, особенно у пациентов, не подвергнутых реваскуляризации. Если данных КГ недостаточно, для уточнения характера и локализации патологического изменения в коронарных артериях могут быть использованы методы внутрисосудистой визуализации (внутрисосудистое ультразвуковое исследование сосудистой стенки, оптическая когерентная томография КА) [9, 17]. Для уточнения функциональной значимости стенозов КА рекомендуется измерение фракционного резерва коронарного кровотока.

- Для выявления ишемии миокарда у пациентов с подозрением на ОКСбпST, без возобновляющихся приступов боли в грудной клетке, ишемических изменений на ЭКГ в динамике и диагностически значимого повышения уровня сердечного тропонина в крови при повторных определениях (предпочтительно высокочувствительным методом), рекомендуется выполнение неинвазивного стресс-теста (см. [Термины и определения](#)) [72-78].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии: Неинвазивные стресс-тесты с визуализацией сердца предпочтительнее нагрузочной пробы под контролем ЭКГ и не имеют альтернативы в случаях, когда исходные изменения на ЭКГ препятствуют выявлению ишемии. Предпочтительно выполнение неинвазивных стресс-тестов в первые 72 ч. после госпитализации, если нет противопоказаний.

- У пациентов с подозрением на ОКСбпST рекомендуется магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием в качестве предпочтительного метода для уточнения локализации и объема поражения миокарда, а также метода дифференциальной диагностики поражений миокарда [9, 79, 80].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: Магнитно-резонансная томография с контрастированием не рекомендуется в качестве рутинного метода обследования пациентов с ОКСбпST. Она позволяет подтвердить наличие очага некроза в миокарде, дифференцировать ишемическую или воспалительную (миокардиты) природу поражения, подтвердить или отвергнуть наличие синдрома такоубо, является эталонным методом трехмерной оценки морфологии и функции камер сердца, а также клапанного аппарата. Дополнительное преимущество метода - отсутствие лучевой нагрузки. Однако технические сложности выполнения ограничивают ее применение в ранние сроки госпитализации.

- У пациентов с подозрением на ОКСбпST рекомендуется сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-пирофосфатом в покое в качестве дополнительного метода верификации некроза миокарда преимущественно в случаях, когда имеются существенные затруднения в интерпретации изменений ЭКГ в связи с наличием блокады ножек пучка Гиса, пароксизмальных нарушений сердечного ритма или признаков перенесенного в прошлом ИМ, а также у пациентов с клиническим подозрением на ОКС при отсутствии ишемических изменений на ЭКГ или повышенного уровня сердечного тропонина I или T в крови [81, 82].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

- Компьютерно-томографическая коронарография рекомендуется для исключения ОКС у пациентов с невысокой вероятностью наличия ИБС при отсутствии ишемических изменений на ЭКГ и повышенного уровня сердечного тропонина I или T в крови [83-90].

ЕОК IIa A (УУР А, УДД 1)

Комментарии: Компьютерно-томографическая коронарография не рекомендуется в качестве рутинного метода обследования при ОКСбпST. Она не должна использоваться для исключения ОКС у пациентов с известным коронарным атеросклерозом и имеет ограничения при выраженной кальцификации коронарных артерий, тахикардии, нерегулярной ЧСС. Значение этого метода у пациентов с имплантированным коронарным стентом*** или перенесших операцию КШ не определено; его целесообразность при использовании высокочувствительных методов определения концентрации сердечного тропонина в крови неясна.

У пациентов с подозрением на ОКСбпST компьютерная томография органов грудной клетки рекомендуется для дифференциальной диагностики ОКС в случаях, когда другие методы обследования недостаточно информативны (расслоение аорты, ТЭЛА, пневмоторакс, плеврит и пр.).

2.5. Иные диагностические исследования

Стратификация риска неблагоприятного исхода

- Для стратификации риска неблагоприятного исхода и выбора стратегии ведения у пациентов с ОКСбпST рекомендуется осуществлять совокупную оценку анамнеза, клинических данных, ЭКГ, ЭхоКГ, результатов исследования уровня сердечного тропонина I или T в крови (предпочтительно методом с высокой чувствительностью), функции почек (pСКФ) и в некоторых случаях методик выявления ишемии миокарда с помощью визуализации сердца [91-96].

ЕОК IA (УУР С, УДД 4)

Комментарии: Группы риска неблагоприятного исхода при ОКСбпST и критерии отнесения пациентов к каждой из этих групп представлены в [Приложении Г7](#).

Помимо оценки вероятности неблагоприятного исхода, стратификация риска необходима для выделения пациентов, которым показана экстренная КГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда в ближайшие 2 часа после госпитализации (или обращения пациента за помощью, если ОКСбпST развился в стационаре), тех, кому КГ должна быть выполнена в первые 24 часа, у кого КГ можно отложить до 72 часов, и тех, кому для определения целесообразности выполнения КГ требуется проведение дополнительного обследования. Результаты КГ также являются основанием для уточнения степени риска неблагоприятного исхода.

- У пациентов с ОКСбпST для стратификации риска неблагоприятного исхода рекомендуется использовать валидизированные индексы и шкалы [97-106].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

Комментарии: Для оценки прогноза при ОКСбпST рекомендуется использовать шкалу GRACE ([Приложение Г8](#)) [99-104]. Один из ее вариантов дает возможность осуществить стратификацию риска при госпитализации, другой - при выписке из стационара.

Для оценки риска кровотечений рекомендуются шкала CRUSADE (оценка риска крупных кровотечений в период госпитализации у пациентов, подвергнутых КГ) [49] и шкала PRECISE-DAPT (оценка риска кровотечений у стентированных пациентов при использовании двойной антитромбоцитарной терапии) [106] ([Приложение Г9](#)).

У пациентов с высоким риском кровотечений рекомендуются мероприятия по его снижению. Высокий риск кровотечений не должен автоматически приводить к отказу от наиболее эффективных способов антитромботического и инвазивного лечения ОКСбпST. Выбор подходов к

лечению пациента с высоким риском кровотечений должен быть персонифицирован с учетом опасности тромботических осложнений, наличия неустранимого источника кровотечения, данных о соотношении пользы и риска у каждого из планируемых вмешательств, а также всех других обстоятельств ведения конкретного пациента.

3. Лечение

3.1. Медикаментозное лечение

3.1.1. Обезболивание

- При ОКСбпСТ внутривенное введение наркотического анальгетика (предпочтительно морфина**) рекомендуется для купирования болевого синдрома, связанного с ишемией миокарда, сохраняющегося на фоне применения короткодействующих органических нитратов и бета-адреноблокаторов [108-111].

ЕОК ПЬВ (УУР В, УДД 3)

Комментарии: Помимо обезболивания морфин** способствует уменьшению страха, возбуждения, снижает симпатическую активность, увеличивает тонус блуждающего нерва, вызывает расширение периферических артерий и вен (последнее особенно важно при отеке легких). Доза, необходимая для адекватного обезболивания, зависит от индивидуальной чувствительности, возраста, размеров тела. Перед использованием 10 мг морфина разводят в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида**. Первоначально следует ввести в/в медленно 2-4 мг лекарственного вещества. При необходимости введение повторяют каждые 5-15 мин по 2-4 мг до купирования боли или возникновения побочных эффектов, не позволяющих увеличить дозу.

Введение морфина** приводит к замедлению начала действия антиагрегантов (клопидогрел**, тикагрелор**, прасугрел).

При использовании морфина** возможны следующие осложнения:

- выраженная артериальная гипотензия; устраняется в горизонтальном положении в сочетании с поднятием ног (если нет отека легких). Если этого недостаточно, в/в вводится 0,9% раствор натрия хлорида**. В редких случаях - прессорные препараты;
- выраженная брадикардия в сочетании с артериальной гипотензией; устраняется атропином** (в/в 0,5-1,0 мг);
- тошнота, рвота; устраняется фенотиазина производными, в частности, метоклопрамидом** (в/в 5-10 мг);
- выраженное угнетение дыхания; устраняется налоксоном** (в/в 0,1-0,2 мг, при необходимости повторно каждые 15 мин.), однако при этом уменьшается и анальгезирующее действие препарата.

Опиоиды могут ослаблять перистальтику кишечника и приводить к запорам. Препараты этой группы снижают тонус мочевого пузыря и затрудняют мочевыведение, особенно у мужчин с гипертрофией предстательной железы.

Для уменьшения страха обычно достаточно создать спокойную обстановку и ввести наркотический анальгетик. При выраженном возбуждении могут потребоваться психолептики (транквилизаторов) (например, диазепам** в/в 2,5-10 мг). Важное значение для эмоционального комфорта пациента имеет корректный стиль поведения персонала, разъяснение диагноза, прогноза и плана лечения. У пациентов с сохраняющимся беспокойством и нарушенным поведением, а также симптомами отмены при никотиновой зависимости также возможно применение

психолептиков (транквилизаторов) (достаточно эффективно и безопасно в/в введение галоперидола**).

3.1.2. Коррекция гипоксемии

- У пациентов с ОКСбпST при наличии гипоксемии (степень насыщения крови кислородом < 90% или парциальное давление кислорода в артериальной крови < 60 мм рт. ст.) для ее устранения рекомендуется ингаляционное введение кислорода (оксигенотерапия) [19].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии: В большинстве случаев для контроля насыщения крови кислородом достаточно пульсовой оксиметрии. Если нет показаний к другим формам дыхательной поддержки, рекомендуется дыхание кислородом через носовые катетеры или маску со скоростью 2-8 л/мин.

- У пациентов с ОКСбпST со степенью насыщения крови кислородом ³ 90% ингаляционное введение кислорода (оксигенотерапия) не рекомендуется из-за отсутствия положительного влияния на течение болезни и прогноз [112-116].

ЕОК IIIA (УУР A, УДД 1)

3.1.3. Органические нитраты

- У пациентов с ОКСбпST не рекомендуется рутинное применение органических нитратов из-за отсутствия доказательств положительного влияния на прогноз [117, 118].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

- Для уменьшения симптомов, связанных с ишемией миокарда, пациентам с ОКСбпST рекомендуется сублингвальный прием быстродействующих органических нитратов [119].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

Комментарии: Рекомендуется положить под язык таблетку нитроглицерина**, содержащую 0,3-0,5 мг действующего вещества, при необходимости повторно дважды с интервалом в 5 мин. (возможно также использование нитроглицерина** или изосорбида динитрата** в виде дозированного спрея в аналогичных дозах). После этого следует оценить целесообразность начала внутривенной инфузии органических нитратов.

Органические нитраты не рекомендуются при артериальной гипотонии, ИМ правого желудочка, а также после недавнего приема силденафила или варденафила в предыдущие 24 ч., тадалафила - в предыдущие 48 ч. из-за высокого риска осложнений

- При сохранении или возобновлении ишемии миокарда, неконтролируемой артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности, для уменьшения их выраженности у пациентов с ОКСбпST рекомендуется внутривенная инфузия органических нитратов, если к препаратам этой группы нет противопоказаний [120, 121, 122].

ЕОК IC (УУР B, УДД 3)

Комментарии: При внутривенном введении доза органических нитратов титруется под контролем АД до исчезновения или хотя бы существенного уменьшения симптомов (стенокардия, одышка) или снижения систолического АД на 10-15% при исходно нормальном АД и на 25-30% при АГ (но не ниже 100 мм рт. ст.). Обычная начальная скорость введения нитроглицерина** составляет 10 мкг/мин. При ее неэффективности скорость инфузии увеличивается на 10-15 мкг/мин. каждые 5-10 мин., пока не будет достигнут желаемый эффект. Если достичь целевого уровня снижения АД не удастся, даже увеличив скорость инфузии нитроглицерина** до 200 мкг/мин., то дальнейшее увеличение дозы не имеет смысла. Оптимальная продолжительность инфузии органических нитратов составляет не более 24-48 ч., поскольку в дальнейшем часто

развивается толерантность. При развитии артериальной гипотонии обычно достаточно прекратить инфузию, реже приходится проводить стандартные мероприятия по увеличению притока крови к сердцу.

Органические нитраты не рекомендуются при артериальной гипотонии, ИМ правого желудочка, а также после недавнего приема силденафила или варденафила в предыдущие 24 ч., тадалафила - в предыдущие 48 ч. из-за высокого риска осложнений

- У пациентов с ОКСбпСТ и сохраняющейся стенокардией рекомендуется длительный пероральный прием органических нитратов для устранения симптомов ишемии миокарда [123].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

Комментарии: У пациентов с ОКСбпСТ и сохраняющейся стенокардией органические нитраты рекомендуется использовать при недостаточной эффективности или противопоказаниях к применению бета-адреноблокаторов или верапамила/дилтиазема. Для профилактики толерантности при пероральном приеме органические нитраты рекомендуется назначать прерывисто, когда промежуток времени между последним приемом препарата и первым приемом на следующий день составляет не менее 12 ч. (оптимально 16 ч.).

- У пациентов с ОКСбпСТ рекомендуется применение органических нитратов при подозрении на вазоспастический механизм развития ОКС, а также при доказанной вазоспастической стенокардии, для купирования и профилактики приступов стенокардии [120-122].

ЕОК IIa B (УУР B, УДД 2)

3.1.4. Бета-адреноблокаторы

- У пациентов с ОКСбпСТ при сохраняющейся ишемии миокарда рекомендуется скорейшее начало использования бета-адреноблокаторов для уменьшения выраженности ишемии миокарда и профилактики связанных с ней осложнений, если к препаратам этой группы нет противопоказаний [124-130].

ЕОК IV (УУР B, УДД 1)

Комментарии: Дополнительные основания для раннего начала применения бета-адреноблокаторов - АГ, тахикардия, тахиаритмии.

За редким исключением начинать лечение бета-адреноблокаторами не рекомендуется при выраженной сердечной недостаточности (включая свидетельства низкого сердечного выброса), признаках, указывающих на повышенную опасность развития кардиогенного шока (сочетание возраста > 70 лет, ЧСС > 110 мин⁻¹ и/или систолическое АД < 120 мм рт. ст.), продолжительности интервала PQ > 0,24 с, АВ-блокадах 2-й или 3-й степени без установленного ЭКС***, сохраняющемся бронхоспазме, подозрении на спазм КА, подозрении на предшествующее использование кокаина. Хроническая обструктивная болезнь легких без сохраняющегося бронхоспазма не является абсолютными противопоказаниями к бета-адреноблокаторам (в этих случаях следует использовать кардиоселективные препараты, начиная лечение с низких доз).

Перед началом использования бета-адреноблокаторов рекомендуется оценить сократительную функцию ЛЖ, особенно в случаях, когда тахикардия сохраняется после купирования болевого синдрома. Если нет данных о сократимости миокарда, раннего назначения бета-адреноблокаторов следует избегать.

У пациентов, ранее получавших бета-адреноблокаторы, их использование следует продолжить, если нет тяжелой сердечной недостаточности (III или IV классы по Killip) и других

противопоказаний.

При необходимости быстрого эффекта первая доза бета-адреноблокаторов может быть введена внутривенно. Рекомендуется использовать бета-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности.

- При ОКСбпST длительный пероральный прием бета-адреноблокаторов рекомендуется у пациентов с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ \leq 40% для снижения риска смерти, если к препаратам этой группы нет противопоказаний [66, 131-136].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии: У данной категории пациентов рекомендуется продолжить или начать применение одного из трех бета-адреноблокаторов с доказанным положительным влиянием на смертность при хронической сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ (метопролола** с замедленным высвобождением действующего вещества**, карведилол** или бисопролол**) или ИМ с сердечной недостаточностью со сниженной ФВ ЛЖ (карведилол**) и при хорошей переносимости стремиться достичь целевых доз, обеспечивающих благоприятное влияние на прогноз (Приложение Г10).

Данные о целесообразности применения бета-адреноблокаторов для улучшения прогноза после ОКСбпST с ФВ ЛЖ $>$ 40% неоднозначны. Не исключена польза у пациентов, перенесших ИМбпST, по крайней мере в течение ближайшего 1 года.

3.1.5. Блокаторы кальциевых каналов

- У пациентов с ОКСбпST не рекомендуется рутинное применение блокаторов кальциевых каналов из-за отсутствия доказательств положительного влияния на прогноз [137-149].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии: При ОКСбпST не рекомендуются препараты нифедипина** короткого действия.

- У пациентов с ОКСбпST, возобновляющейся ишемией миокарда и противопоказаниями к бета-адреноблокаторам для устранения симптомов рекомендуются верапамил** или дилтиазем, если нет клинически значимой сократительной дисфункции ЛЖ, повышенного риска кардиогенного шока, продолжительности интервала PQ $>$ 0,24 с, АВ-блокад 2-й или 3-й степени без установленного ЭКС*** [150-155].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

Комментарии: Дилтиазем, верапамил** или длительно действующие дигидропиридиновые производные (в частности, амлодипин**) могут применяться при невозможности контролировать артериальную гипертензию другими средствами. Дилтиазем или верапамил** могут быть рассмотрены для контроля сердечного ритма при фибрилляции/трепетании предсердий при невозможности использовать бета-адреноблокаторы, а также для купирования суправентрикулярных тахикардий.

У пациентов с сохраняющейся ишемией миокарда при недостаточной эффективности бета-адреноблокаторов можно рассмотреть добавление длительно действующих дигидропиридиновых производных; совместный прием верапамила** и дилтиазема с бета-адреноблокаторами в целом нежелателен из-за суммирования рисков побочных эффектов.

Применение длительно действующих дигидропиридиновых производных можно рассматривать у пациентов с сохраняющейся ишемией миокарда, когда бета-адреноблокаторы

противопоказаны, оказались неэффективными или дают неприемлемые осложнения.

- У пациентов с ОКСбпST при подозрении на вазоспастический генез ОКС или доказанной вазоспастической стенокардии рекомендуются верапамил**, дилтиазем или длительно действующие дигидропиридиновые производные для устранения симптомов и профилактики возникновения ишемии миокарда [156].

ЕОК IIaB (УУР C, УДД 4)

3.1.6. Ингибиторы АПФ, ангиотензина II антагонисты, антагонисты минералкортикоидных рецепторов

- У пациентов с ОКСбпST при ФВ ЛЖ \leq 40%, АГ, сахарном диабете, хронической болезни почек (ХБП) рекомендуются ингибиторы АПФ для предотвращения дисфункции ЛЖ, сердечной недостаточности и смерти, если к препаратам этой группы нет противопоказаний [157-167].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

Комментарии: У пациентов с острым ИМ титрование дозы ингибиторов АПФ следует начать в первые 24 ч. от начала лечения после стабилизации гемодинамики. У больных с ИМ и/или ФВ ЛЖ \leq 40% рекомендуется использовать целевые дозы ингибиторов АПФ с доказанным положительным влиянием на прогноз, дозу которых следует постепенно увеличивая до рекомендуемой (целевой) а если это невозможно, до максимально переносимой (Приложение Г10). Противопоказания для начала использования ингибиторов АПФ: систолическое АД < 100 мм рт. ст., выраженная почечная недостаточность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, беременность, индивидуальная непереносимость.

Длительное применение ингибиторов АПФ можно также рассматривать у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

- У пациентов с ОКСбпST при непереносимости ингибиторов АПФ рекомендуется использовать ангиотензина II антагонисты для предотвращения дисфункции ЛЖ, сердечной недостаточности и смерти, если к препаратам этой группы нет противопоказаний [168-170].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

Комментарии: У пациентов с острым ИМ в сочетании со сниженной ФВ ЛЖ и/или признаками сердечной недостаточности изучено применение валсартана, который не уступал по эффективности ингибитору АПФ.

- У пациентов с ИМбпST при ФВ ЛЖ \leq 40% в сочетании с сердечной недостаточностью или СД, а также у пациентов с ОКСбпST и сохраняющейся сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов по NYHA при ФВ ЛЖ \leq 35%, не имеющих существенного снижения функции почек (уровень креатинина в крови > 221 мкмоль/л у мужчин или > 177 мкмоль/л у женщин) и гиперкалиемии (если уровень калия в крови > 5,0 ммоль/л), к терапевтическим дозам ингибиторов АПФ и бета-адреноблокаторов рекомендуется добавить антагонист минералкортикоидных рецепторов (предпочтительно эплеренон) для предотвращения сердечной недостаточности и смерти [171-173].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

3.1.7. Липидснижающая терапия

- У всех пациентов с ОКСбпST в период госпитализации рекомендуется начать или продолжить лечение высокими дозами ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы вне зависимости от исходного уровня холестерина в крови, если к ним нет противопоказаний и высокая доза

ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы хорошо переносится, с целью снижения риска повторных ишемических событий [174-178].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии: Рекомендуются применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с наиболее выраженным гиполипидемическим действием, в частности аторвастатина** в суточной дозе 40-80 мг или розувастатина в суточной дозе 20-40 мг.

- После ОКСбпST рекомендуется поддерживать уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л и добиваться его снижения как минимум на 50% от исходных значений ХС ЛНП с помощью ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы или его сочетания с эзетимибом/алирокумаб** или эволокумаб** для обеспечения максимального эффекта по снижению риска повторных ишемических событий [179-183].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии: Необходимо определить уровень ХС ЛНП в крови через 4-6 недель после начала лечения для оценки эффективности терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, определения необходимости увеличения его дозы и/или добавления гиполипидемических препаратов с другим механизмом действия (эзетимиб и/или алирокумаб** или эволокумаб**).

- Если у пациента после ОКСбпST при использовании максимально переносимой дозы ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы концентрация ХС ЛПН в крови остается повышенной, рекомендуется добавить к ингибитору ГМГ-КоА-редуктазы эзетимиб для дополнительного снижения уровня ХС ЛПН в крови и риска ишемических событий [179].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

- Если у пациента после ОКСбпST при использовании максимально переносимой дозы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с эзетимибом концентрация ХС ЛПН в крови остается повышенной, рекомендуется добавить алирокумаб** или эволокумаб** для дополнительного снижения уровня ХС ЛПН в крови и риска ишемических событий [180-183].

ЕОК IB (УУР А, УДД 1)

Комментарии: Если на фоне терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в максимально переносимых дозах уровень ХС ЛНП остается значительно повышенным (> 2,5 ммоль/л), можно рассмотреть добавление алирокумаба** или эволокумаба** без предварительного применения эзетимиба.

- У пациентов после ОКСбпST с непереносимостью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для достижения целевых значений ХС ЛНП в крови рекомендуется использовать эзетимиб и/или алирокумаб** или эволокумаб** [54].

ЕОК IIbB (УУР С, УДД 5)

3.1.8. Антитромботическая терапия

У пациентов с ОКСбпST в начале лечения рекомендуется тройная антитромботическая терапия (сочетание АСК**, ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов и антикоагулянта) с последующим переходом на сочетание АСК** с ингибитором P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) или на сочетание апиксабана**, дабигатрана этексилата**, ривароксабана** или непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) с одним или двумя антиагрегантами [184-219].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии: Особенности антитромботической терапии при ОКСбпST у различных категорий пациентов, при разных стратегиях лечения в стационаре, изложены ниже и схематично представлены в [Приложении Б2](#).

Показания к длительному применению антикоагулянтов - ФП в сочетании с умеренным/тяжелым митральным стенозом; механические протезы клапанов сердца***; неклапанная ФП с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc \geq 2 у мужчин или \geq 3 у женщин; ТГВ/ТЭЛА, требующие лечения антикоагулянтами; тромб в ЛЖ.

Антиагреганты (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) у пациентов, не имеющих показаний к длительному пероральному приему антикоагулянтов

- Длительный (неопределенно долгий) прием АСК** рекомендуется всем пациентам с ОКСбпСТ, не имеющим противопоказаний, вне зависимости от стратегии лечения, для снижения риска суммы случаев смерти и ИМ [184-189].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии: У пациентов, в последнюю неделю регулярно не принимавших АСК**, рекомендуется начальная (нагрузочная) доза 150-325 мг (таблетку разжевать и проглотить); постоянная поддерживающая доза АСК** 75-100 мг внутрь 1 раз в сутки. При непереносимости АСК** вместо монотерапии АСК** рекомендуется клопидогрел** в дозе 75 мг 1 раз в сутки [190].

- Всем пациентам с ОКСбпСТ, не имеющим высокого риска кровотечений, в добавление к АСК** рекомендуются ингибиторы P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) для снижения риска неблагоприятных исходов [191-193].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

- Прасугрел (нагрузочная доза 60 мг, ежедневная поддерживающая доза 10 мг внутрь) в добавление к АСК** рекомендуется при коронарном стентировании у пациентов с ОКСбпСТ, не получавших других ингибиторов P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС), если к нему нет противопоказаний (внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, ишемический инсульт/ТИА в анамнезе, продолжающееся кровотечение, тяжелая печеночная недостаточность), с целью снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта; тромбоз стента для коронарных артерий***) [192].

ЕОК IB (УУР A, УДД 2)

Комментарии: При ОКСбпСТ прасугрел не рекомендуется использовать до получения результатов КГ и принятия решения о стентировании КА. У пациентов в возрасте ³ 75 лет, с массой тела < 60 кг прасугрел в целом не рекомендуется; если решено назначить прасугрел такому пациенту, после приема нагрузочной дозы необходимо снизить суточную дозу до 5 мг.

- Тикагрелор** (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая 90 мг 2 раза в сутки внутрь) в добавление к АСК** рекомендуется пациентам с ОКСбпСТ со средним и высоким риском неблагоприятных исходов вне зависимости от начальной стратегии лечения и предшествующего использования клопидогрела**, если к нему нет противопоказаний (внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, продолжающееся кровотечение), с целью снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта; тромбоз стента для коронарных артерий***) [193].

ЕОК IB (УУР A, УДД 2)

- Пациентам с ОКСбпСТ, которые не могут получать прасугрел или тикагрелор**, или нуждаются в пероральном приеме антикоагулянтов, в добавление к АСК** рекомендуется клопидогрел** (нагрузочная доза 300 или #600 мг, поддерживающая 75 мг 1 раз в сутки внутрь) с целью снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта) [191, 194, 195].

ЕОК IB (УУР A, УДД 2)

Комментарии: Если выполняется ЧКВ, рекомендуется нагрузочная доза клопидогрела** #600

мг; в остальных случаях рекомендуется нагрузочная доза 300 мг.

Для прогнозирования пониженной лабораторной чувствительности к клопидогрелу** возможно проведение фармакогенетического тестирования по CYP2C19.

- У пациентов с ОКСбпST, высоким риском ишемических и низким риском геморрагических осложнений, не переносивших в прошлом инсульт или ТИА, после прекращения парентерального введения антикоагулянтов к сочетанию АСК** и клопидогрела** рекомендуется рассмотреть возможность добавления ривароксабана** в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки сроком на 12 месяцев (в отдельных случаях - вплоть до 24 месяцев) с целью снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта; тромбоз стентов для коронарных артерий***) [196].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии: Прием ривароксабана** в дозе 2,5 мг 2 раза в добавление к сочетанию АСК** и клопидогрела** рекомендуется начинать в первую неделю после начала лечения ОКСбпST, после выполнения процедур реваскуляризации миокарда (если к ним были показания) и прекращения парентерального введения антикоагулянтов. Добавление ривароксабана** в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки не изучено в комбинации с двойной антитромбоцитарной терапией, в состав которой входят прасугрел или тикагрелор**. Данный подход не может использоваться у пациентов, нуждающихся в использовании более высоких доз антикоагулянтов (в частности, при наличии ФП).

- Начинать использование ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) рекомендуется после подтверждения диагноза ОКСбпST, чтобы уменьшить риск геморрагических осложнений в случаях, когда подозрение на ОКС не подтвердится [18].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: Единой точки зрения о целесообразности применения ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) клопидогрела** или тикагрелора** до диагностической КГ в случаях, когда планируется раннее инвазивное лечение ОКСбпST, нет.

- При ОКСбпST прасугрел не рекомендуется использовать до диагностической КГ и принятия решения о ЧКВ, поскольку такой подход не способствует приросту клинической эффективности и сопряжен с увеличением риска кровотечений [220].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

- У пациентов с ОКСбпST рекомендуется продолжать двойную антитромбоцитарную терапию (сочетание АСК** с ингибитором P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов) на протяжении 12 месяцев вне зависимости от тактики лечения и типа установленного стента для коронарных артерий***, если нет высокого риска кровотечений, с целью уменьшить риск ишемических осложнений [191-194].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

- При высоком риске кровотечений у пациентов с ОКСбпST рекомендуется рассмотреть целесообразность уменьшения длительности двойной антитромбоцитарной терапии (сочетание АСК** с ингибитором P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов) до 6 месяцев с целью обеспечить наилучший баланс эффективности и безопасности антитромботического лечения [221-233].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии: Преждевременное прекращение двойной антитромбоцитарной терапии после ОКС способствует увеличению частоты коронарных осложнений.

Если прерывание двойной антитромбоцитарной терапии является абсолютно необходимым, следует иметь в виду, что альтернативного более безопасного варианта профилактики тромбоза стента для коронарных артерий*** нет. Рекомендуемая минимальная длительность двойной антитромбоцитарной терапии после установки СБЛП*** составляет 1 месяц, после установки современных типов СВЛ*** - 3 месяца [18, 232, 233]. При отсутствии возможности выдержать даже эти сроки решение об оперативном лечении следует принимать консилиумом врачей разных специальностей, который должен оценить риски кровотечения и отмены двойной антитромбоцитарной терапии, а также учесть тип хирургического вмешательства, риск рецидива ишемии миокарда, степень поражения коронарных артерий, время, прошедшее от начала ОКС и ЧКВ, а также тип установленных стентов для коронарных артерий***. Тикагрелор** следует отменить как минимум за 3 дня, клопидогрел** - как минимум за 5 дней, прасугрел - как минимум за 7 дней до планового хирургического вмешательства [232, 233]. По мере возможности АСК** следует продолжить, так как отмена обоих препаратов еще больше повышает риск тромбоза стента для коронарных артерий***. При хирургических вмешательствах с низким риском кровотечения не следует досрочно прерывать двойную антитромбоцитарную терапию.

При необходимости экстренной хирургической операции или серьезном кровотечении лечение ингибиторами P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов следует прекратить и возобновить при первой возможности после устранения причин кровотечения. В подобных ситуациях оперативное лечение следует проводить в многопрофильных стационарах с возможностью проведения ЧКВ в случаях возникновения периоперационного ИМ.

- У пациентов с ОКСбпST, высоким риском коронарных осложнений и низким риском кровотечений, рекомендуется рассмотреть возможность продления двойной антитромбоцитарной терапии (сочетание АСК** с ингибитором P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов) на более длительный срок для дополнительного снижения риска неблагоприятных исходов. При этом соотношение пользы и риска продления двойной антитромбоцитарной терапии должно регулярно пересматриваться [106, 234-238].

ЕОК IIa (УУР В, УДД 1)

Комментарии: О высоком риске кровотечений свидетельствуют внутричерепное кровотечение, ишемический инсульт или другая внутричерепная патология в анамнезе, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия из-за потери крови через желудочно-кишечный тракт, другая патология желудочно-кишечного тракта с повышенным риском кровотечений, печеночная недостаточность, геморрагический диатез или коагулопатия, старческий возраст или старческая хрупкость, хроническая болезнь почек (ХБП), требующая диализа или при рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

- У пациентов, перенесших ИМбпST, с высоким риском коронарных осложнений, не имевших кровотечений в первый год двойной антитромбоцитарной терапии (сочетание АСК** с ингибитором P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов - тикагрелором** в дозе 90 мг 2 раза в сутки, прасугрелом или клопидогрелом**), рекомендуется рассмотреть возможность ее продления в виде сочетания АСК** с уменьшенной дозой тикагрелора** (60 мг 2 раза в сутки внутрь) на дополнительные 36 месяцев с целью дополнительного снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта) [239].

ЕОК IIa B (УУР В, УДД 2)

Комментарии: К пациентам, перенесшим ИМбпST, имеющим высокий риск коронарных осложнений, относят лиц ³ 50 лет в сочетании как минимум с одним из следующих факторов риска: возраст ³ 65 лет, наличие требующего медикаментозного лечения сахарного диабета (СД), двух и более перенесенных ИМ, многососудистого коронарного атеросклероза, ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

- Через 12 месяцев после ОКСбпST у пациентов с высоким риском тромботических осложнений атеросклероза и невысоким риском кровотечений рекомендуется рассмотреть возможность перехода на длительное использование сочетания АСК** с ривароксабаном** в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки внутрь с целью дополнительного снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта) [240].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии: К пациентам с высоким риском тромботических осложнений атеросклероза рекомендуется относить лиц, перенесших ИМбпST или имеющих многососудистый коронарный атеросклероз с гемодинамически значимыми стенозами в случаях, когда возраст составляет ³ 65 лет или имеется атеросклеротическое поражение других сосудистых бассейнов, или имеются как минимум два из следующих факторов риска: курение, СД, нетяжелая хроническая сердечная недостаточность (ФВ ЛЖ > 30% и класс по NYHA I-II), нелакунарный ишемический инсульт в анамнезе (более месяца до назначения ривароксабана**), ХБП с рСКФ 15-60 мл/мин/1,73 м². Не подходят для длительного совместного использования АСК** и низкой дозы ривароксабана** пациенты с высоким риском кровотечения, инсультом в ближайший 1 месяц, геморрагическим или лакунарным инсультом в анамнезе, с тяжелой сердечной недостаточностью (ФВ ЛЖ < 30% или класс по NYHA III-IV), с рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м², нуждающиеся в двойной антитромбоцитарной терапии, лечении антиагрегантом, отличным от АСК**, или в использовании лечебных доз антикоагулянтов по другим показаниям.

- У пациентов с ОКСбпST во время двойной антитромбоцитарной терапии рекомендуется использовать ингибиторы протонного насоса для снижения риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [241-245].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии: Применение ингибиторов протонного насоса возможно как у всех пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, так и более избирательно, у пациентов с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений (язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, хроническое использование нестероидных противовоспалительных средств или кортикостероидов, как минимум 2 из следующих признаков - возраст ³ 65 лет, диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, инфицирование Helicobacter Pylori, хроническое употребление алкоголя).

Возможность ослабления антитромбоцитарного эффекта клопидогрела** продемонстрирована при его сочетании с омепразолом** или эзомепразолом**, но не с пантопразолом или рабепразолом. Нет доказательств, что эти лекарственные взаимодействия оказывают неблагоприятное влияние на клинические результаты лечения.

- В некоторых случаях в первые 12 месяцев после ОКСбпST у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию с использованием сочетания АСК** с прасугрелом или тикагрелором**, рекомендуется рассмотреть возможность перехода на сочетание АСК** с клопидогрелом** с целью уменьшения риска кровотечений, сохранения приверженности к двойной антитромбоцитарной терапии или изменения состава антитромботической терапии из-за возникновения показаний к длительному применению антикоагулянтов [246-248].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 2)

Комментарии: Возможные основания для перехода с прасугрела или тикагрелора** на клопидогрел** в первые 12 месяцев после ОКСбпST: появление или повторение клинически значимых кровотечений, причину которых невозможно выявить или устранить; небольшие повторяющиеся ("надоедливые") кровотечения, источник которых устранить не удастся, сказывающиеся на приверженности к лечению; побочные эффекты тикагрелора** (одышка, клинические проявления гиперурикемии); возникновение показаний к длительному лечению

антикоагулянтами (ФП, ТГВ/ТЭЛА, тромб в полости левого желудочка, имплантация искусственного клапана сердца); возникновение ишемического инсульта или ТИА у получающих прасугрел; желание пациента уменьшить кратность приема препарата (перехода с тикагрелора** на клопидогрел**) и число принимаемых таблеток (переход с тикагрелора** или прасугрела на фиксированную комбинацию АСК** с клопидогрелом**) с целью улучшения приверженности к лечению; ограниченная доступность прасугрела или тикагрелора**, не позволяющая обеспечить их регулярный прием.

С учетом риска возникновения тромботических осложнений при ОКС и/или ЧКВ при изменении интенсивности двойной антитромбоцитарной терапии выделяют "острый" период (первые 24 часа), ранний период (со 2-х по 30-е сутки), поздний (от 31-х суток до 12 месяцев) и очень поздний период (более 1 года). Переход с прасугрела или тикагрелора** на клопидогрел** в острый и ранний периоды нежелателен.

Предлагаемые способы перехода с тикагрелора** или прасугрела на клопидогрел**:

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

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

Парентеральное введение антиагрегантов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС)

- У пациентов с ОКСбпST в условиях широкого применения двойной антитромбоцитарной терапии парентеральное введение ингибиторов гликопротеинов (ГП) IIb/IIIa тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) рекомендуется только как спасительное средство при возникновении тромботических осложнений или феномена slow/no-reflow во время ЧКВ с целью уменьшить последствия осложнений ЧКВ [18, 233].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: Ингибиторы ГП IIb/IIIa тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) были изучены преимущественно до начала широкого применения ингибиторов P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС). Помимо осложнений во время КГ введение ингибитора ГП IIb/IIIa может рассматриваться при ЧКВ высокого риска у пациентов, не получавших P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов. Основным осложнением, ограничивающим применение ингибиторов P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов, являются кровотечения. Кроме того, препараты этой группы могут вызывать выраженную тромбоцитопению.

Ингибиторы ГП IIb/IIIa тромбоцитов должны использоваться вместе с парентеральным введением антикоагулянтов.

- При ОКСбпST применение ингибиторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) у пациентов с неизвестной коронарной анатомией не рекомендуется из-за отсутствия доказательств преимущества такого подхода и увеличения риска кровотечений [249, 250].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Парентеральное введение антикоагулянтов

- У пациентов с подтвержденным диагнозом ОКСбпСТ рекомендуется парентеральное введение антикоагулянтов, если к ним нет противопоказаний, с целью снижения риска неблагоприятного исхода (сумма случаев смерти и ИМ) [197, 198, 251-257].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии: При выборе антикоагулянта у пациентов с ОКСбпСТ следует учитывать риск ишемических осложнений и кровотечений, а также профиль эффективности и безопасности конкретного антикоагулянта. Антикоагулянты должны использоваться в сочетании с антиагрегантами.

Парентеральное введение антикоагулянтов при ОКСбпСТ рекомендуется вплоть до 8-х суток с более ранней отменой после успешного ЧКВ или при быстрой выписке, если нет иных показаний к продленной антикоагулянтной терапии. У пациентов, получающих непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К), рекомендуется не использовать парентеральное введение антикоагулянтов (в том числе во время ЧКВ) при условии, что поддерживаются значения МНО ³ 2,0 (при ЧКВ ³ 2,5). У пациентов, получающих прямые пероральные антикоагулянты, рекомендуется переход на парентеральное введение антикоагулянтов в дозах, рекомендуемых для лечения ОКС (в срок перорального приема очередной дозы антикоагулянта или безотносительно ко времени последнего перорального приема антикоагулянта при срочном ЧКВ).

- При ОКСбпСТ вне зависимости от стратегии лечения рекомендуется фондапаринукс натрия (2,5 мг подкожно ежедневно) как имеющий наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности, если к нему нет противопоказаний [198, 199].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

Комментарии: Пациенту, получающему фондапаринукс натрия, во время ЧКВ следует внутривенно вводить нефракционированный гепарин (гепарин натрия**) (НФГ**) - первоначальный болюс в дозе 85 МЕ/кг; необходимость повторных болюсов определяется величиной активированного времени свертывания крови. Фондапаринукс натрия противопоказан при выраженной почечной недостаточности (рСКФ ниже 20 мл/мин/1,73 м²).

- У пациентов с ОКСбпСТ эноксапарин натрия** (подкожно 1 мг/кг каждые 12 часов) вызывает больше кровотечений, чем фондапаринукс натрия, поэтому его рекомендуется использовать, когда фондапаринукс натрия недоступен [197, 198].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

Комментарии: У пациентов с рСКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м² рекомендуемая доза эноксапарина натрия** составляет 1 мг/кг каждые 24 часа, при рСКФ ниже 15 мл/мин/1,73 м² использовать эноксапарин натрия** не рекомендуется.

- Если пациент с ОКСбпСТ получал эноксапарин натрия** до ЧКВ, его следует продолжить и во время процедуры, чтобы исключить смену антикоагулянта во время вмешательства [200, 201].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 2)

- При ОКСбпСТ переход с внутривенного введения НФГ** на эноксапарин натрия** и с эноксапарина натрия** на внутривенное введение НФГ** не рекомендуется, поскольку это повышает риск кровотечений [200, 201].

ЕОК IB (УУР В, УДД 2)

- При ОКСбпСТ внутривенное введение НФГ** рекомендуется в случаях, когда

фондапаринукс натрия и эноксапарин натрия** противопоказаны (в частности, из-за выраженной почечной недостаточности), или во время ЧКВ у пациентов, которым до этого не вводились лечебные дозы антикоагулянтов, или при ЧКВ на фоне начатого лечения фондапаринуксом натрия [199-202, 252].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

Комментарии: Внутривенная инфузия НФГ** должна осуществляться в дозе, обеспечивающей удлинение активированного частичного тромбoplastинного времени в 1,5-2,5 раза выше контрольного для данной лаборатории. При использовании НФГ** во время ЧКВ рекомендуется ввести внутривенно болюсом 70-100 МЕ/кг; необходимость повторных болюсов определяется величиной активированного времени свертывания крови. Аналогичные подходы рекомендуется использовать при срочном ЧКВ у пациентов, получающих апиксабан**, дабигатрана этексилат** или ривароксабан**. Если ЧКВ выполняется на фоне начатой внутривенной инфузии НФГ**, во время процедуры рекомендуется рассмотреть дополнительное внутривенное введение болюсов НФГ** под контролем активированного времени свертывания крови.

- При ОКСбпST бивалирудин (внутривенно болюс 0,75 мг/кг и инфузия 1,75 мг/кг/час) рекомендуется использовать в качестве альтернативы НФГ** для антитромботической поддержки ЧКВ. Инфузию рекомендуется начать одновременно с ЧКВ и продолжать до 4 часов после его завершения [203-206, 253-256].

ЕОК IVa (УУР В, УДД 1)

Комментарии: Рекомендация использовать бивалирудин как альтернативу сочетанию НФГ** с ингибиторами ГП IIb/IIIa тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) во время ЧКВ у пациентов с ОКСбпST утратила актуальность, поскольку в условиях широкого распространения двойной антитромбоцитарной терапии применение ингибиторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) в основном ограничивается случаями возникновения тромботических осложнений во время ЧКВ. Бивалирудин в той же дозе может использоваться при срочном ЧКВ у пациентов, получавших апиксабан**, дабигатрана этексилат** или ривароксабан**.

Антитромботическая терапия у пациентов с ОКСбпST, нуждающихся в длительном пероральном приеме антикоагулянтов

- При необходимости в длительном использовании антикоагулянтов у пациентов с ОКСбпST, подвергнутых стентированию КА, рекомендуется сочетание перорального приема антикоагулянта с АСК** и клопидогрелом** (тройная антитромботическая терапия) длительностью от 1 до 3 месяцев с переходом на сочетание перорального приема антикоагулянта с клопидогрелом** или АСК** (двойная антитромботическая терапия) вплоть до 12-го месяца и последующей отменой антитромбоцитарных препаратов для снижения риска коронарных и тромбоэмболических осложнений [207-219].

ЕОК IVaB (УУР А, УДД 2)

Комментарии: Показания к длительному применению антикоагулянтов - ФП в сочетании с умеренным/тяжелым митральным стенозом; механические протезы клапанов сердца***; неклапанная ФП с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 у мужчин или ≥ 3 у женщин; ТГВ/ТЭЛА, требующие лечения антикоагулянтами; тромб в ЛЖ.

Продление тройной антитромботической терапии вплоть до 3 (реже до 6) месяцев можно рассматривать у пациентов с низким риском кровотечений и высоким риском коронарных осложнений, связанным с наличием ОКС, а также анатомических особенностей и возможных осложнений процедуры ЧКВ (тромбоз стента для коронарных артерий*** в анамнезе, возникший

на адекватной антитромбоцитарной терапии; имплантация СВЛ*** первого поколения; стентирование единственной оставшейся КА; диффузное многососудистое поражение у пациентов СД; рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²; одновременная имплантация ≥ 3 стентов для коронарных артерий***; одновременное вмешательство на 3-х и более стенозах; бифуркационное стентирование и с установкой двух стентов для коронарных артерий***; длина стентированных сегментов > 60 мм; вмешательство на хронических окклюзиях; ИМ с подъемом сегмента ST в анамнезе).

У пациентов с низким риском кровотечений и сохраняющимся высоким риском коронарных осложнений может быть рассмотрено продление двойной антитромботической терапии (сочетание перорального приема антикоагулянта с клопидогрелом** или АСК**) более, чем на 12 месяцев.

В составе двойной антитромботической терапии больше оснований предпочесть клопидогрел**, а не АСК**. Данные о применении тикагрелора** ограничены. Его использование в целом не рекомендуется, но может быть рассмотрено у отдельных пациентов с ФП, подвергнутых ЧКВ, имеющих очень высокий риск коронарных осложнений и низкий риск кровотечений.

- При необходимости в длительном использовании антикоагулянтов у пациентов с ОКСбпST, подвергнутых стентированию КА, в случаях, когда опасность кровотечений превосходит риск коронарных осложнений, рекомендуется ранний переход на двойную антитромботическую терапию, состоящую из сочетания перорального приема антикоагулянта с клопидогрелом**, для снижения риска кровотечений [209-216].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии: Показания к длительному применению антикоагулянтов - ФП в сочетании с умеренным/тяжелым митральным стенозом; механические протезы клапанов сердца***; неклапанная ФП с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 у мужчин или ≥ 3 у женщин; ТГВ/ТЭЛА, требующие лечения антикоагулянтами; тромб в ЛЖ.

Переход на двойную антитромботическую терапию (отмена АСК**, продолжение перорального приема антикоагулянта в сочетании с клопидогрелом**) рекомендуется в первую неделю после стентирования КА, обычно при выписке из стационара. Данные о безопасности раннего перехода на двойную антитромботическую терапию у всех пациентов с ОКСбпST, постоянно принимающих антикоагулянты, особенно у пациентов с наиболее высоким риском коронарных осложнений, ограничены.

- У пациентов с ОКСбпST, нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов, которым не выполнялось стентирование КА, рекомендуется пероральный прием антикоагулянта в сочетании с одним антиагрегантом (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, B01AC) для снижения риска кровотечений [213].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии: В качестве антиагреганта в составе двойной антитромботической терапии рекомендуется использовать АСК** или клопидогрел**. У пациентов с ОКСбпST, которым не выполнялось стентирование КА, тройная антитромботическая терапия дольше первой недели от начала лечения в целом не рекомендуется из-за высокой частоты кровотечений, но может быть рассмотрена в индивидуальном порядке у пациентов с низким риском кровотечений и высоким риском коронарных осложнений.

- У пациентов с ОКСбпST и неклапанной ФП, нуждающихся в сочетании антикоагулянтов и антиагрегантов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, B01AC), апиксабан**, дабигатрана этексилат** или ривароксабан** рекомендуется предпочесть непрямым антикоагулянтам

(антагонистам витамина К), если к этим лекарственным средствам нет противопоказаний, с целью снижения риска кровотечений [211-219].

ЕОК IV (УУР А, УДД 1)

Комментарии: Данные о сравнительной эффективности апиксабана**, дабигатрана этексилата**, ривароксабана** и непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) при ОКС ограничены анализом подгрупп в рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с неклапанной ФП.

Целевые значения МНО при использовании непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) в сочетании с антитромбоцитарными препаратами составляют 2,0-2,5 и могут быть выше в некоторых клинических ситуациях (у пациентов с механическими протезами клапанов сердца***, при тромбоэмболических осложнениях на фоне указанных значений МНО). При применении непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) рекомендуется поддерживать время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне не менее 70%, для сохранения надлежащей эффективности и снижения риска кровотечений.

- У пациентов с ОКСбпST и неклапанной ФП, нуждающихся в сочетании антикоагулянтов и антиагрегантов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС), рекомендуется апиксабан** в дозах, предназначенных для пациентов с неклапанной ФП (5 мг 2 раза в сутки; при наличии как минимум двух из указанных факторов - возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин в крови ≥ 133 мкмоль/л - 2,5 мг 2 раза в сутки), если к нему нет противопоказаний, с целью снижения риска кардиоэмболических и коронарных осложнений [213].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии: По имеющимся данным апиксабан** безопаснее непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) в составе двойной и тройной антитромботической терапии при сходной с непрямыми антикоагулянтами (антагонистами витамина К) частоте коронарных осложнений. Апиксабан** изучен как на пациентах с ОКС, подвергнутых стентированию КА, так и при неинвазивном лечении ОКС.

- У пациентов с ОКСбпST и неклапанной ФП, подвергнутых стентированию КА, нуждающихся в сочетании антикоагулянтов и антиагрегантов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС), рекомендуется дабигатрана этексилат** в дозах 150 мг 2 раза в сутки или 110 мг 2 раза в сутки, если к нему нет противопоказаний, с целью снижения риска кардиоэмболических и коронарных осложнений [212].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии: Дабигатрана этексилат** в дозах 110 или 150 мг 2 раза в сутки в составе двойной антитромбоцитарной терапии (в сочетании преимущественно с клопидогрелом**) у пациентов, подвергнутых стентированию КА, безопаснее тройной антитромботической терапии (сочетание варфарина**, преимущественно клопидогрела** и АСК**). При этом отмечена тенденция к большей частоте коронарных осложнений на дозе дабигатрана этексилата** 110 мг 2 раза в сутки. Поэтому в составе двойной антитромботической терапии (в комбинации с клопидогрелом**) после стентирования КА рекомендуется использовать дабигатрана этексилат** в дозе 150 мг 2 раза в сутки; дозу 110 мг 2 раза в сутки в составе двойной антитромботической терапии можно предпочесть у пациентов с преобладающим риском кровотечений. В составе тройной антитромботической терапии при неклапанной ФП предпочтительнее доза 110 мг 2 раза в сутки.

- У пациентов с ОКСбпST и неклапанной ФП, подвергнутых коронарному стентированию, нуждающихся в сочетании антикоагулянтов и антиагрегантов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС), рекомендуется ривароксабан** в дозах 20 мг 1 раз в сутки (при клиренсе

креатинина 30-50 мл/мин - 15 мг 1 раз в сутки) или 15 мг 1 раз в сутки (у пациентов с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин - 10 мг 1 раз в сутки), если к нему нет противопоказаний, с целью снижения риска кардиоэмболических и коронарных осложнений [211].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии: Ривароксабан** в дозе 15 мг 1 раз в сутки (при клиренсе креатинина 30-50 мл/мин - 10 мг 1 раз в сутки) в сочетании с преимущественно клопидогрелом** у пациентов, подвергнутых коронарному стентированию, безопаснее тройной антитромботической терапии (сочетание препарата из группы непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К), преимущественно клопидогрела** и АСК**). Если риск коронарных и кардиоэмболических осложнений превышает опасность кровотечений, может быть рассмотрено применение стандартных доз ривароксабана**, рекомендованных для пациентов с неклапанной ФП (20 мг 1 раз в сутки, при клиренсе креатинина 30-50 мл/мин - 15 мг 1 раз в сутки).

- При планируемом раннем инвазивном лечении ОКСбпST у пациентов, продолжающих пероральный прием антикоагулянтов, не рекомендуется применять ингибиторы P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) до получения результатов КГ из-за высокого риска кровотечений [18].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: При ЧКВ у пациентов с ОКСбпST, получающих апиксабан**, дабигатрана этексилат**, ривароксабан** или непрямой антикоагулянт (антагонист витамина К), рекомендуется использовать сочетание АСК** и клопидогрела**. Данные о применении тикагрелора** ограничены. Его использование в целом не рекомендуется, но может быть рассмотрено у отдельных пациентов с ФП, подвергнутых ЧКВ, имеющих очень высокий риск коронарных осложнений и низкий риск кровотечений.

- У пациентов с ОКСбпST на период тройной антитромботической терапии (сочетание перорального приема антикоагулянта с клопидогрелом** и АСК**) рекомендуется использовать ингибиторы протонового насоса для снижения риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [241, 258-260].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

Комментарии: Возможность ослабления антитромботического эффекта клопидогрела** продемонстрирована при его сочетании с омепразолом** или эзомепразолом**, но не с пантопразолом или рабепразолом. Вместе с тем, нет доказательств, что эти лекарственные взаимодействия оказывают неблагоприятное влияние на клинические результаты лечения.

3.1.9. Иное медикаментозное лечение

- У пациентов с ОКСбпST при концентрации глюкозы в крови выше 10 ммоль/л рекомендуется использование сахароснижающих лекарственных средств для контроля уровня гликемии [261-265].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 2)

Комментарии: Целевой уровень глюкозы в крови и гликированного гемоглобина при лечении ОКСбпST не определен и должен выбираться с учетом сопутствующих заболеваний. Следует избегать гипогликемии.

Для достижения целевого уровня гликемии у пациентов с ОКСбпST рекомендуется индивидуализированный подход к выбору сахароснижающих лекарственных средств. Наличие у пациента с ОКСбпST СД 2 типа не является обязательным показанием к переводу на инсулинотерапию; многие могут продолжать прием пероральных сахароснижающих препаратов. Если у пациента с СД 2 типа возникла необходимость в использовании инсулинов, после

стабилизации состояния рекомендуется переход на пероральные сахароснижающие средства.

Пациенты с ОКСбпST без нарушения сознания и других серьезных осложнений, способные самостоятельно принимать пищу, могут находиться на подкожной инсулинотерапии при условии, что она позволяет поддерживать целевой диапазон гликемии и избегать гипогликемии. Методом выбора для быстрого и управляемого достижения компенсации углеводного обмена является непрерывная внутривенная инфузия инсулинов и аналогов быстрого действия, при необходимости - в сочетании с внутривенной инфузией декстрозы** (Приложение Г12).

- У пациентов с ОКСбпST (с СД и без него) не рекомендуется использовать одновременную инфузию инсулинов и декстрозы**, одновременную инфузию инсулинов, декстрозы** и калия хлорида** из-за отсутствия доказательств положительного влияния на смертность и частоту не фатальных осложнений [266].

ЕОК ШС (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ОКСбпST не рекомендуется использовать нестероидные противовоспалительные средства (за исключением низких доз АСК** в качестве антиагреганта) из-за неблагоприятного влияния на прогноз [267, 268].

ЕОК ШВ (УУР А, УДД 1)

Комментарии: Рекомендуется отменить нестероидные противовоспалительные средства и/или не начинать их использование при госпитализации с ОКСбпST.

- У пациентов с ОКСбпST и анемией, не имеющих признаков продолжающегося кровотечения и гемодинамической нестабильности, целесообразность гемотрансфузии рекомендуется рассматривать при снижении уровня гематокрита менее 25% и/или гемоглобина менее 70 г/л для уменьшения риска осложнений, связанных с гемотрансфузией, и возможного неблагоприятного влияния гемотрансфузий на прогноз [18].

ЕОК ШС (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ОКСбпST и устойчивыми суправентрикулярными или желудочковыми тахикардиями с ишемией миокарда, острой сердечной недостаточностью или остановкой кровообращения рекомендуется немедленное проведение наружной электрической кардиоверсии для предотвращения прогрессирования осложнений и смерти [269-271].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии: Рекомендуется использовать оборудование, обеспечивающее синхронизированные бифазные разряды.

- Пациентам с ОКСбпST, у которых были зарегистрированы желудочковые тахикардии, рекомендуется коррекция гипокалиемии, гипомagneмии и применение бета-адреноблокаторов для уменьшения риска утяжеления желудочковых аритмий и аритмической смерти [272, 273].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии: При отсутствии противопоказаний следует рассмотреть возможность внутривенного введения бета-адреноблокаторов. При недостаточной эффективности или невозможности применения бета-адреноблокаторов для устранения симптомных эпизодов суправентрикулярных и желудочковых аритмий может быть использован амиодарон**. У пациентов с неустойчивыми, бессимптомными и гемодинамически незначимыми желудочковыми аритмиями назначение антиаритмических препаратов до проведения реваскуляризации миокарда, а также профилактическое применение антиаритмических препаратов нецелесообразно.

3.2. Инвазивное лечение

3.2.1. Выбор стратегии лечения пациента с ОКСбпST в стационаре

- У пациентов с ОКСбпST на основании оценки риска неблагоприятного исхода рекомендуется выбрать и реализовать одну из стратегий лечения в стационаре (КГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда (транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование КА или операция КШ в первые 2-72 часа после госпитализации или первоначальное неинвазивное лечение) с целью улучшить прогноз и обеспечить контроль симптомов заболевания [274-283].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии: К критериям очень высокого риска относятся: нестабильность гемодинамики или кардиогенный шок; продолжающаяся или повторяющаяся боль в грудной клетке, рефрактерная к медикаментозному лечению; угрожающие жизни аритмии или остановка кровообращения; механические осложнения острого ИМ (разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв межжелудочковой перегородки, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана); острая сердечная недостаточность с сохраняющимися стенокардией или смещениями сегмента ST на ЭКГ; повторные динамические смещения сегмента ST или изменения зубца T, особенно преходящий подъем сегмента ST. Неотложная инвазивная стратегия должна быть реализована у таких пациентов независимо от уровня сердечных биомаркеров в крови, изменений на ЭКГ и количества баллов по различным шкалам риска. Стационары без возможности выполнить экстренное ЧКВ должны немедленно переводить таких пациентов в инвазивные центры. Пациенты, пришедшие в сознание после устранения остановки кровообращения, должны подвергнуться немедленной КГ. Пациентам в коме, сохраняющейся несмотря на восстановление кровообращения, требуется мультидисциплинарное консультирование и дообследование, если это возможно, с целью исключения некоронарных причин остановки кровообращения. Сразу вслед за этим, при отсутствии явных некоронарных причин, им следует выполнить КГ. Для большинства пациентов может быть достаточно ЧКВ в области симптом-связанного стеноза.

Если ОКСбпST развился в стационаре, отсчет времени до КГ рекомендуется начать с момента обращения пациента за помощью.

- У пациентов с ОКСбпST и признаками очень высокого риска неблагоприятного исхода рекомендуется проведение КГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда в первые 2 часа после госпитализации с целью снижения риска рецидива ишемии миокарда и улучшения прогноза [18, 233].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии: К критериям очень высокого риска относятся: нестабильность гемодинамики или кардиогенный шок; продолжающаяся или повторяющаяся боль в грудной клетке, рефрактерная к медикаментозному лечению; угрожающие жизни аритмии или остановка кровообращения; механические осложнения острого ИМ (разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв межжелудочковой перегородки, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана); острая сердечная недостаточность с сохраняющимися стенокардией или смещениями сегмента ST на ЭКГ; повторные динамические смещения сегмента ST или изменения зубца T, особенно преходящий подъем сегмента ST. Неотложная инвазивная стратегия должна быть реализована у таких пациентов независимо от уровня сердечных биомаркеров в крови, изменений на ЭКГ и количества баллов по различным шкалам риска. Стационары без возможности выполнить экстренное ЧКВ должны немедленно переводить таких пациентов в инвазивные центры. Пациенты, пришедшие в сознание после устранения остановки кровообращения, должны подвергнуться немедленной КГ. Пациентам в коме, сохраняющейся несмотря на восстановление кровообращения, требуется мультидисциплинарное консультирование и дообследование, если это возможно, с целью исключения некоронарных причин остановки кровообращения. Сразу вслед за

этим, при отсутствии явных некоронарных причин, им следует выполнить КГ. Для большинства пациентов может быть достаточно ЧКВ в области симптом-связанного стеноза.

Если ОКСбпST развился в стационаре, отсчет времени до КГ рекомендуется начать с момента обращения пациента за помощью.

- У пациентов с ОКСбпST и признаками высокого риска неблагоприятного исхода рекомендуется проведение КГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда в первые 24 ч. после госпитализации с целью снижения риска рецидива ишемии миокарда, сокращения длительности госпитализации и улучшения прогноза (уменьшения риска суммы случаев смерти, ИМ или инсульта) [275-281].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии: К критериям высокого риска относятся подъем или снижение концентрации сердечного тропонина в крови, соответствующие критериям ИМ; динамические смещения сегмента ST или изменения зубца T (с симптомами или бессимптомные); риск по шкале GRACE > 140 баллов. У пациентов данной категории не должно быть признаков очень высокого риска при поступлении или в ходе наблюдения в стационаре, когда КГ должна быть выполнена в неотложном порядке. Стационары без возможностей для выполнения ЧКВ должны срочно переводить таких пациентов в инвазивные центры.

Если ОКСбпST развился в стационаре, отсчет времени до КГ рекомендуется начать с момента обращения пациента за помощью.

- У пациентов с ОКСбпST и признаками умеренного (промежуточного) риска неблагоприятного исхода рекомендуется проведение КГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда, которую можно отсрочить до 72 ч. после госпитализации, с целью снижения риска рецидива ишемии миокарда [282, 283].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии: К критериям умеренного (промежуточного) риска относятся СД; почечная недостаточность ($\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$); ФВ ЛЖ ниже 40% или застойная сердечная недостаточность; ранняя постинфарктная стенокардия; недавнее ЧКВ; операция КШ в анамнезе; риск по шкале GRACE от 109 до 140 баллов; ишемия миокарда при неинвазивных стресс-тестах. Это время не может быть превышено даже тогда, когда для проведения КГ (и последующего вмешательства) требуется перевод в другой стационар.

Если ОКСбпST развился в стационаре, отсчет времени до КГ рекомендуется начать с момента обращения пациента за помощью.

- У пациентов с ОКСбпST без повторения симптомов ишемии и без критериев очень высокого, высокого и умеренного рисков неблагоприятного исхода для решения о целесообразности инвазивного лечения (КГ до выписки из стационара и возможная реваскуляризация по ее итогам) и более точной оценки риска неблагоприятного течения заболевания рекомендуется выполнить стресс-тест, оптимально с визуализацией миокарда или с оценкой его сократимости [244-286].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

3.2.2. Способы инвазивного лечения

У большинства пациентов с однососудистым поражением рекомендуется выполнять ЧКВ на симптом-связанном стенозе (окклюзии) сразу после КГ с целью снижения риска развития повторного ИМ. У пациентов с многососудистым поражением выбор метода реваскуляризации

требует специального обсуждения с учетом клинического состояния пациента, его предпочтений, распространенности и особенностей коронарного атеросклероза, наличия сопутствующих заболеваний, возможности длительно использовать двойную антитромбоцитарную терапию, потребности в длительном использовании антикоагулянтов. При выборе метода реваскуляризации рекомендуется использовать индекс SYNTAX и те же принципы, что используются для пациентов со стабильной ИБС [18, 233].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии: Вопрос о выполнении полной или частичной, одномоментной или поэтапной реваскуляризации у каждого пациента решается индивидуально на основе оценки клинического состояния с учетом сопутствующих заболеваний, особенностей коронарной анатомии, функции ЛЖ, возможностей конкретного учреждения и предпочтений пациента.

- При ОКСбпST стентирование КА рекомендуется предпочесть транслюминальной баллонной ангиопластике с целью снижения риска развития повторного ИМ и повторных реваскуляризаций [287].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

- При ОКСбпST рекомендуется использовать современные типы СВЛ***, а не СБЛП***, с целью снижения риска повторных реваскуляризаций [288-295].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

- При ОКСбпST у пациентов с планируемой непродолжительной двойной антитромбоцитарной терапией (в течение 1 месяца) из-за высокого риска кровотечений современные типы СВЛ*** рекомендуется предпочесть СБЛП*** [296-298].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

Комментарии: Безопасность прекращения двойной антитромбоцитарной терапии через 1 месяц после имплантации СВЛ*** у пациентов ОКС изучена недостаточно и оценена не для всех современных типов СВЛ***.

- При ОКСбпST в качестве предпочтительного для КГ и ЧКВ рекомендуется доступ через лучевую артерию с целью снижения риска развития кровотечений, смерти, крупных сердечно-сосудистых осложнений и осложнений в месте пункции при условии освоения этого доступа в учреждении, оказывающем помощь пациентам с ОКСбпST [299, 300].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

- При наличии показаний к реваскуляризации миокарда и невозможности выполнить ЧКВ у пациентов с ОКСбпST рекомендуется рассматривать выполнение операции КШ, которая является методом выбора при отсутствии подходящей для ЧКВ анатомии или наличии механических осложнений ИМ (разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв межжелудочковой перегородки, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана) [301, 302].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

- Если принято решение об операции КШ у пациентов с ОКСбпST и нестабильностью гемодинамики, продолжающейся ишемией миокарда и поражением коронарных артерий с очень высоким риском неблагоприятного исхода, ее рекомендуется выполнить как можно скорее, не дожидаясь восстановления функции тромбоцитов после отмены ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, B01AC) [303].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

- Если принято решение об операции КШ у пациентов с ОКСбпST без нестабильности гемодинамики, продолжающейся ишемии миокарда и поражения коронарных артерий с очень

высоким риском неблагоприятного исхода, ее рекомендуется выполнить через несколько дней на фоне относительной стабилизации и отмены ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) с целью снижения риска кровотечений [304-311].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

Комментарии: В отсутствие данных рандомизированных исследований оптимальный временной интервал между диагностической КГ и выполнением неэкстренного КШ при ОКСбпST выбирается индивидуально. У пациентов без признаков продолжающейся ишемии миокарда и нестабильности гемодинамики операцию КШ желательно выполнять как минимум через 3 суток после отмены тикагрелора**, 5 суток после отмены клопидогрела** и 7 суток после отмены прасугрела.

- При необходимости укорочения временного интервала между отменой ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) и операцией КШ для определения наиболее безопасного времени вмешательства рекомендуется рассмотреть возможность оценки функции тромбоцитов [312-316].

ЕОК IIbB (УУР С, УДД 4)

Комментарии: Универсальных показателей остаточной реактивности тромбоцитов, при которых безопасно выполнять операцию КШ, нет; каждый метод оценки функции тромбоцитов имеет свои пороговые значения [317].

- У пациентов с ОКСбпST прием АСК** рекомендуется продолжать до операции КШ с целью снижения риска рецидива ишемии миокарда [318, 319].

ЕОК IV (УУР В, УДД 1)

Комментарии: Исключение составляют пациенты с особенно высоким риском тяжелой периоперационной кровопотери, например, с повторным КШ или с комбинированными, сложными операциями. Сюда же следует отнести пациентов, отказывающихся от переливания препаратов крови. Таким пациентам нужно прервать прием АСК** за 3-5 суток до операции.

- У пациентов с ОКСбпST лечение АСК** рекомендуется возобновить через 6-24 ч. после окончания операции КШ с целью снижения смертности и риска повторного ИМ [319-322].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии: У пациентов с непереносимостью АСК** в эти сроки рекомендуется дать клопидогрел** в нагрузочной дозе 300 мг.

- У пациентов с ОКСбпST рекомендуется возобновить прием ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС), как только это станет возможно, исходя из риска послеоперационных кровотечений для снижения риска повторных ишемических событий [323-325].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

3.2.3. Особенности инвазивного лечения ОКСбпST у пациентов с сахарным диабетом

У пациентов с ОКСбпST и сахарным диабетом рекомендуется инвазивная стратегия лечения с целью снижения риска смертельных исходов и повторного ИМ [326-328].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

- У стабилизированных пациентов с ОКСбпST и сахарным диабетом, имеющих многососудистое поражение и приемлемый хирургический риск, операция КШ предпочтительнее ЧКВ для снижения риска повторного ИМ и реваскуляризации миокарда [329, 330].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

- У пациентов с ОКСбпСТ и сахарным диабетом при ЧКВ рекомендуется использовать современные СВЛ*** с целью снижения риска повторных реваскуляризаций миокарда [331-333].

ЕОК IA (УУР В, УДД 2)

Комментарии: Наилучшие результаты (сопоставимые, по некоторым данным, с результатами КШ) получены при использовании современных типов СВЛ***.

- У пациентов с ОКСбпСТ и сахарным диабетом рекомендуется принимать во внимание более высокий риск развития контраст-индуцированной нефропатии, что необходимо учитывать при определении показаний к проведению исследований с введением рентгеноконтрастных препаратов, выборе их объема, а также при принятии решения об использовании активной профилактики (гидратация), когда это позволяет состояние пациента [334].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии: Если пациент получает метформин** и/или ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, после КГ/ЧКВ можно ожидать ухудшения функции почек. Поэтому до КГ/ЧКВ метформин** рекомендуется отменить, а в случаях, когда вмешательства нельзя отсрочить, тщательно мониторировать функцию почек.

3.2.4. Особенности инвазивного лечения ОКСбпСТ у пациентов с хронической болезнью почек

- У пациентов с ОКСбпСТ и хронической болезнью почек (ХБП), многососудистым поражением коронарного русла, приемлемым хирургическим риском и ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года операция КШ предпочтительнее ЧКВ с целью снижения риска повторного ИМ и повторных реваскуляризаций миокарда [335, 336].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

- У пациентов с ОКСбпСТ и ХБП, многососудистым поражением коронарного русла, высоким хирургическим риском и ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года ЧКВ предпочтительнее операции КШ [18].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ОКСбпСТ и ХБП КГ и ЧКВ рекомендуются после тщательной оценки соотношения риска и пользы, с учетом выраженности нарушения функции почек [337].

ЕОК IB (УУР В, УДД 4)

- У пациентов с ОКСбпСТ и ХБП при ЧКВ рекомендуется предпочесть современные типы СВЛ***, а не СБЛП***, с целью снижения риска повторного ИМ и повторных реваскуляризаций миокарда [338, 339].

ЕОК IB (УУР В, УДД 3)

- У пациентов с ХБП при инвазивной стратегии лечения ОКСбпСТ рекомендуется гидратация изотоническим раствором натрия хлорида** и применение низко- или изоосмолярного контрастного вещества (в минимальном объеме) для профилактики острого повреждения почек [340-348].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии: У пациентов с умеренной или тяжелой ХБП (рСКФ 15-44 мл/мин/1,73 м²) рекомендуется ограничить объем вводимого контрастного вещества (соотношение объема контраста к рСКФ < 3,7). Если ожидаемый объем контрастного вещества во время КГ/ЧКВ превышает 100 мл, рекомендуется гидратация с использованием изотонического раствора натрия хлорида** - внутривенная инфузия со скоростью 1 мл/кг/час за 12 часов до процедуры и как

минимум 24 часа после ее окончания (для пациентов с ФВ ЛЖ \leq 35% или хронической сердечной недостаточностью более 2 функционального класса по NYHA - 0,5 мл/кг/ч). Возможно также использование методик с гидратацией под контролем центрального венозного давления или внутривенным введением фуросемида** с восполнением объема потерянной жидкости изотоническим раствором натрия хлорида**.

У пациентов с тяжелой ХБП (pСКФ 15-29 мл/мин/1,73 м²) может быть рассмотрена целесообразность профилактической гемофильтрации за 6 часов до ЧКВ с замещением жидкости со скоростью 1000 мл/час без ее потери и гидратация как минимум 24 часа после процедуры.

3.2.5. Особенности инвазивного лечения ОКСбпST при кардиогенном шоке

- У пациентов с ОКСбпST и кардиогенным шоком рекомендуется предпочесть ЧКВ с восстановлением кровотока по симптом-связанной артерии независимо от времени возникновения симптомов [349-354].

ЕОК IV (УУР В, УДД 2)

Комментарии: В рамках первичной процедуры рутинное вмешательство на остальных артериях не рекомендуется из-за опасности увеличения смертности и развития острого повреждения почек. У пациентов с многососудистым поражением и ИМ при кардиогенном шоке продемонстрировано преимущество стратегии ЧКВ только симптом-связанной артерии с возможной поэтапной реваскуляризацией по сравнению со стратегией одноэтапного многососудистого ЧКВ.

- У пациентов с ОКСбпST и кардиогенным шоком экстренная операция КИШ рекомендуется в случаях, когда коронарная анатомия не подходит для ЧКВ [350, 355].

ЕОК IV (УУР В, УДД 3)

- У пациентов с ОКСбпST и кардиогенным шоком рутинное использование баллонной внутриаортальной контрпульсации не рекомендуется [356-361].

ЕОК IIIВ (УУР В, УДД 1)

- У отдельных пациентов с механическими осложнениями ОКСбпST (разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв межжелудочковой перегородки, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана) и нестабильностью гемодинамики/кардиогенным шоком рекомендуется рассмотреть использование баллонной внутриаортальной контрпульсации с целью повышения выживаемости [360].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- У отдельных пациентов с ОКСбпST и кардиогенным шоком рекомендуется рассмотреть возможность кратковременного использования экстракорпоральной мембранной оксигенации, а также устройств механической поддержки кровообращения (комплексов универсальных для механической поддержки насосной функции левого и правого желудочков сердца) с целью повышения выживаемости [360].

ЕОК IIIС (УУР С, УДД 4)

- При механических осложнениях ИМ (разрыв межжелудочковой перегородки, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана) с нестабильностью гемодинамики у пациентов с ОКСбпST рекомендуется проведение экстренного консилиума с участием врача - сердечно-сосудистого хирурга (в том числе и использованием телемедицинских технологий) на предмет возможности проведения хирургической коррекции возникшего дефекта. При разрыве

свободной стенки ЛЖ рекомендуется экстренное хирургическое вмешательство с целью повышения выживаемости [361].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

4. Реабилитация

- Всех пациентов, перенесших ОКСбпST, рекомендуется включить в программы кардиореабилитации (КР), нацеленные на изменение образа жизни, коррекцию факторов риска ИБС, улучшение качества жизни и повышение приверженности к лечению, с целью замедлить прогрессирование заболевания и улучшить прогноз [362-376].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии: Программу КР рекомендуется осуществлять мультидисциплинарной командой и включать три этапа: стационарный в блоке интенсивного наблюдения, стационарный в отделении реабилитации и амбулаторный. Всех пациентов с ОКСбпST следует направлять на ранние этапы КР до выписки из стационара. Все амбулаторные пациенты, перенесшие ОКСбпST в течение последнего года и не участвовавшие в ранних программах КР, должны направляться на амбулаторные программы КР.

Программа КР длится не менее 8-12 недель. Ее ключевыми компонентами являются: физическая реабилитация, обучение и консультирование пациентов, управление факторами риска ИБС посредством адекватного назначения кардиопротективной терапии и мероприятий по повышению приверженности пациентов.

Физическая реабилитация после перенесенного ОКСбпST реализуется посредством персонализированной программы физических тренировок, основанной на оценке физической работоспособности пациентов по данным нагрузочных проб и включающей регулярные аэробные физические нагрузки умеренной интенсивности общей длительностью не менее 2,5 часов в неделю с возможным последующим присоединением силовых нагрузок.

Обучение пациентов рекомендуется проводить в групповом формате (Школы для пациентов). Обучение пациентов, консультирование по имеющимся факторам риска и психологическое консультирование основываются на принципах когнитивной поведенческой терапии.

В рамках программ КР рекомендуется скрининг тревожной и депрессивной симптоматики с помощью стандартизированных опросников с последующим проведением психологического консультирования и, при необходимости, консультации врача-психотерапевта/врача-психиатра и назначения психофармакотерапии.

- Для реализации программы КР пациентов, перенесших ОКСбпST, рекомендуется сформировать мультидисциплинарную команду специалистов (врачи-кардиологи, врач-терапевт/врач общей практики, врач-диетолог, врач/инструктор по лечебной физкультуре, медицинский психолог, медицинские сестры) [363, 365, 366, 377-388].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

- Всем пациентам после ОКСбпST рекомендуется участие в реабилитационной программе, включающей дозированные физические нагрузки, для улучшения кардиореспираторной работоспособности и функциональных возможностей, благоприятного влияния на факторы риска ИБС, снижения риска нефатальных ишемических событий и смертности [387, 389-395].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

- После ОКСбпST рекомендуются: умеренные аэробные тренировки на выносливость, реализуемые в первые 2-6 недель в контролируемых условиях; тренировки не менее 3 раз в неделю (оптимально - ежедневно) продолжительностью не менее 30 минут; постоянный уровень нагрузки в течение всей основной фазы тренировки (однако для очень детренированных пациентов и пациентов с сердечной недостаточностью более подходящими могут быть интервальные тренировки низкой интенсивности) [396-398].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии: В качестве контроля за состоянием пациентов во время тренировок рекомендуется непрерывный или прерывистый контроль за ЧСС (и АД). Для оценки функционального статуса пациента и выбора уровня дозированных нагрузок рекомендуется использовать стресс-тест (на велоэргометре или тредмиле) с непрерывной оценкой ритма сердца и ишемии миокарда по ЭКГ или, при его доступности, кардиопульмональный нагрузочный тест (особенно у пациентов с сердечной недостаточностью).

5. Профилактика

5.1. Профилактика

Помимо продолжения медикаментозной терапии, начатой в ранние сроки лечения ОКСбпST (раздел 3.1), рекомендуются вмешательства по контролю сердечно-сосудистых факторов риска и предупреждению внезапной сердечной смерти.

- Среди пациентов, перенесших ОКСбпST, рекомендуются выявление курильщиков и регулярные вмешательства, направленные на полный отказ от курения, включая пассивное курение, с целью снижения смертности [399-409].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии: Мероприятия по отказу от курения рекомендуется начинать на госпитальном этапе и продолжить после выписки. Рекомендуются поведенческие и фармакологические вмешательства (никотин-заместительная терапия или варениклин).

- Всем пациентам, перенесшим ОКСбпST, рекомендуется придерживаться принципов здорового питания для снижения риска ишемических событий [410-417].

ЕОК IA (УУР B, УДД 2)

Комментарии: Ключевые характеристики здорового питания: ограничение потребления насыщенных жиров и трансизомеров жирных кислот до < 10% и < 1% от общей калорийности суточного рациона, соответственно; поваренной соли до 5 г в сутки; легкоусваиваемых углеводов; потребление большого количества фруктов (≥ 250 г в сутки), овощей (≥ 250 г в сутки) и цельнозерновых продуктов. Рекомендуется потребление рыбы 1-2 раза в неделю (хотя бы 1 раз в неделю - жирной рыбы), а также молочных продуктов с низкой жирностью, постного мяса и птицы, бобовых и несоленых орехов в количестве 30 г в день. Суточное потребление алкоголя не должно превышать 1 стандартную дозу у женщин и 1-2 стандартных дозы у мужчин (1 стандартная доза - 40 мл крепких спиртных напитков или 120 мл сухого вина или 330 мл пива).

- Всем пациентам, перенесшим ОКСбпST, рекомендуется нормализация массы тела для снижения риска ишемических событий [418-420].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

Комментарии: Целевые значения индекса массы тела составляют 20-25 кг/м², окружности талии - менее 80 см для женщин и менее 94 см для мужчин.

- Всем пациентам, перенесшим ОКСбпST, рекомендуется поддержание АД на целевом

уровне для снижения риска ишемических событий и смерти [421-423].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии: Целевой уровень АД у пациентов после ОКС - ниже 140/90 мм рт. ст. При хорошей переносимости следует рассмотреть снижение АД до 130/80 мм рт. ст. и ниже. Для контроля АД после ОКС предпочтительны бета-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ.

- У пациентов с СД, перенесших ОКСбпST, рекомендуется проводить лечение, направленное на поддержание выбранного совместно с врачом-эндокринологом индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (у большинства пациентов - ниже 7,0%) для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений СД [424-426].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

Комментарии: У пациентов с СД 2 типа перспективно использование антагонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, способствующих снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким сердечно-сосудистым риском.

- У пациентов, перенесших ОКСбпST, с высоким уровнем стресса, тревожной и депрессивной симптоматикой рекомендуются психологическое консультирование (мультимодальные поведенческие вмешательства), психотерапия и психофармакотерапия для улучшения психологического статуса, снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смерти [427-430].

ЕОК IA (УУР В, УДД 1)

- У пациентов, перенесших ОКСбпST, рекомендуется использовать фиксированные комбинации препаратов для увеличения приверженности к лечению [431, 432].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 2)

- Всем пациентам, перенесшим ОКСбпST, рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти [433-438].

ЕОК IB (УУР В, УДД 2)

- После ОКСбпST у пациентов с сердечной недостаточностью, сохраняющейся на фоне оптимальной медикаментозной терапии, и ФВ ЛЖ \leq 35% как минимум через 40 дней от начала заболевания, которые не подходят для процедур реваскуляризации миокарда, рекомендуется имплантация кардиовертера-дефибриллятора*** (или прибора для ресинхронизирующей терапии с функцией кардиовертера-дефибриллятора*** при наличии показаний) для профилактики внезапной сердечной смерти [439, 440].

ЕОК IA (УУР В, УДД 2)

Комментарии: У пациентов с ОКСбпST, ФВ ЛЖ \leq 35% и сохраняющейся ишемией миокарда (включая выявленную при нагрузочных тестах) до принятия решения о профилактической имплантации кардиовертера-дефибриллятора*** (или прибора для ресинхронизирующей терапии с функцией кардиовертера-дефибриллятора***) рекомендуется рассмотреть реваскуляризацию миокарда и повторно определить ФВ ЛЖ как минимум через 6 месяцев.

5.2. Диспансерное наблюдение

- После выписки из стационара рекомендуется диспансерное наблюдение за пациентами, перенесшими ОКСбпST (ИМбпST или НС) для реализации комплекса мер по профилактике и

лечению сердечно-сосудистых осложнений, своевременной коррекции терапии и повышения приверженности к лечению [441, 442].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии: В соответствии с [приказом](#) Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (с изменениями и дополнениями от 22 февраля 2019 г.) и [приказом](#) Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. N 173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми", диспансерное наблюдение пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в течение 12 месяцев после оказания медицинской помощи в стационарных условиях медицинских организаций, осуществляется врачом-кардиологом. Минимальная периодичность диспансерных приемов - не реже 2 раз в год. Контролируемые показатели здоровья включают измерение АД, измерение ЧСС, определение ХС ЛНП. По медицинским показаниям могут быть назначены дополнительные профилактические, диагностические, лечебные и реабилитационные мероприятия. В дальнейшем пожизненное диспансерное наблюдение осуществляется врачом-терапевтом, прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога осуществляется по медицинским показаниям при направлении врача-терапевта участкового (семейного врача).

У пациентов, перенесших ОКСбпST с осложненным течением заболевания, а также у нуждающихся в титровании доз лекарственных средств (гиполипидемических, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ/ангиотензина II антагонистов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, пероральных антикоагулянтов и др.) частота диспансерных приемов должна определяться клинической необходимостью. В частности, подбор гиполипидемической терапии требует оценки ХС ЛНП каждые 4-6 недель, пока не будут достигнуты целевые значения показателя.

Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации

Всех пациентов с подозрением на ОКСбпST рекомендуется срочно госпитализировать, предпочтительно в стационар, специализирующийся на лечении пациентов с ОКС, предпочтительно в лечебное учреждение, где возможно инвазивное лечение ОКС. Поскольку многим пациентам с подозрением на ОКСбпST может потребоваться углубленная дифференциальная диагностика, их оптимально госпитализировать в многопрофильный стационар с возможностью экстренной диагностики и лечения острой коронарной и иной патологий. Пациент с признаками высокого риска неблагоприятного исхода должен быть госпитализирован в стационар с возможностью инвазивного лечения ОКС.

У пациентов с подозрением на ОКСбпST на догоспитальном этапе не рекомендуется проведение лабораторно-инструментальных исследований, кроме ЭКГ, направленных на подтверждение или исключение диагноза. Диагноз ОКС клинический и никаких его подтверждений на догоспитальном этапе не требуется. Регистрация ЭКГ нужна для определения патогенетического варианта ОКС (ОКСпST или ОКСбпST) и, соответственно, необходимости срочного реперфузионного лечения. Любые догоспитальные диагностические мероприятия, которые могут задержать госпитализацию, неприемлемы.

При показаниях к инвазивной стратегии лечения ОКСбпST пациент, госпитализированный в стационар, не располагающий такими возможностями, должен быть своевременно переведен в лечебное учреждение, где реализуется программа реваскуляризации при ОКС. В зависимости от

риска неблагоприятного исхода сроки КГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда составляют от 2 до 72 часов после госпитализации.

В каждом регионе рекомендуется разработать региональный протокол маршрутизации пациентов с ОКС с учетом рекомендаций по лечению ОКСбпST и особенностей региона.

В каждом регионе рекомендуется выделить специализированное кардиохирургическое отделение для проведения экстренных операций коронарного шунтирования у пациентов с ОКС, а также разработать региональные правила экстренного перевода таких пациентов.

Показания к выписке пациента из стационара

После исключения диагноза ОКСбпST пациента рекомендуется перевести в профильное отделение стационара или выписать.

Пациентов с ОКСбпST рекомендуется выписывать при условии клинической стабилизации, завершения стратификации риска неблагоприятного исхода (включая КГ и/или неинвазивные стресс-тесты в случаях, когда это показано) и реализации выбранной стратегии лечения. При подтверждении предварительного диагноза ОКСбпST должен быть сформулирован окончательный диагноз - ИМбпST или НС.

Иные организационные технологии

При подозрении на ОКСбпST рекомендуется интенсивное наблюдение за пациентами в блоке (палате) интенсивной терапии с дистанционным наблюдением за электрокардиографическими данными (мониторированием ЭКГ) для контроля ритма сердца, пока не будет подтверждено или отвергнуто наличие ОКСбпST, определен риск неблагоприятного исхода, выбрана стратегия ведения пациента и исключены другие угрожающие жизни заболевания и осложнения.

При неосложненном ИМбпST у пациентов, не имеющих признаков, указывающих на повышенный риск возникновения аритмий, рекомендуется интенсивное наблюдение в блоке (палате) интенсивной терапии с дистанционным наблюдением за электрокардиографическими данными (мониторированием ЭКГ) для контроля ритма сердца продолжительностью до 24 ч. или до успешного ЧКВ, если оно было выполнено в первые сутки после госпитализации. В остальных случаях интенсивное наблюдение с дистанционным наблюдением за электрокардиографическими данными (мониторированием ЭКГ) для контроля ритма сердца рекомендуется продлить до клинической стабилизации.

Дистанционное наблюдение за электрокардиографическими данными (мониторированием ЭКГ) для контроля ритма сердца рекомендуется продлить при повышенном риске возникновения аритмий (нестабильность гемодинамики, имевшиеся серьезные аритмии, ФВ ЛЖ < 40%, безуспешные попытки реперфузионного лечения, сохраняющиеся критические стенозы в крупных коронарных артериях, осложнения при ЧКВ, сумма баллов по шкале GRACE > 140). У пациентов, не имеющих признаков продолжающейся ишемии миокарда, продление дистанционного наблюдения за электрокардиографическими данными (мониторирования ЭКГ) для контроля ритма сердца возможно при подозрении на спазм коронарных артерий, а также при наличии симптомов, не позволяющих исключить аритмию.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Дополнительная информация представлена в [Приложениях Б1-Б3](#) и [Г1-Г12](#).

Критерии оценки качества медицинской помощи

N	Критерий качества	ЕОК Класс и уровень	УДД	УУР
1	Пациент с подозрением на ОКС срочно госпитализирован, предпочтительно в стационар, специализирующийся на лечении пациентов с ОКС, предпочтительно в лечебное учреждение, где возможно инвазивное лечение ОКС.	IC	C	5
2	У пациента с подозрением на ОКСбпСТ определен уровень биохимических маркеров повреждения кардиомиоцитов в крови, предпочтительно исследование уровня сердечного тропонина I или T.	IA	A	1
3	У пациента с подозрением на ОКСбпСТ выполнена ЭхоКГ с обязательной оценкой ФВ ЛЖ.	IC	B	3
4	У пациента с ОКСбпСТ на основании оценки риска неблагоприятного исхода выбрана и реализована одна из стратегий лечения в стационаре (КГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда в первые 2-72 часа после госпитализации или первоначальное неинвазивное лечение).	IA	A	1
5	У пациента с ОКСбпСТ в начале лечения использовалась тройная антитромботическая терапия (сочетание АСК**, ингибитора P2Y ₁₂ -рецептора тромбоцитов и антикоагулянта) с последующим переходом на сочетание АСК** с ингибитором P2Y ₁₂ -рецептора тромбоцитов или, для пациентов с показаниями к длительному применению антикоагулянтов, на сочетание перорального антикоагулянта с одним или двумя антиагрегантами (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, B01AC).	IA	A	1
6	У пациента с ОКСбпСТ и ФВ ЛЖ \leq 40% назначен пероральный бета-адреноблокатор, если к препаратам этой группы нет противопоказаний.	IA	B	2

7	У пациента с ОКСбпST при ФВ ЛЖ \leq 40%, АГ, сахарном диабете, хронической болезни почек (ХБП) назначен ингибитор АПФ, если к препаратам этой группы нет противопоказаний.	IA	A	1
8	У пациента с ОКСбпST в период госпитализации начато или продолжено лечение высокими дозами ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы вне зависимости от исходного уровня холестерина в крови, если к ним нет противопоказаний и высокая доза ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы хорошо переносится.	IA	A	1
9	Пациент, перенесший ОКСбпST, включен в программы КР, нацеленные на изменение образа жизни, коррекцию факторов риска ИБС, улучшение качества жизни и повышение приверженности к лечению.	IA	A	1
10	Пациент, перенесший ОКСбпST (ИМбпST или НС), после выписки из стационара взят на диспансерное наблюдение.	IC	C	5

Список литературы

1. Howick J.H. The Philosophy of Evidence-based Medicine. Wiley. p. 15. ISBN 978-1-4443-4266-6.
2. Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996; 312: 71 - 72.
3. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".
4. Эпидемиологический словарь, 4-е издание. Под редакцией Джона М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. Москва, 2009, 316 стр.
5. Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005.
6. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об обращении лекарственных средств".
7. Малая медицинская энциклопедия. - М.: Медицинская энциклопедия. 1991 - 96 гг. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/28878/Синдром.
8. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. - 2012. - N. 4. - С. 10 - 24.
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J 2019; 40: 237 - 269.
10. Данные Росстата www.gsk.ru на 22.06.2019.

11. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V, OerteltPrigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A, Maas AH, Kautzky-Willer A, Knappe-Wegner D, Kintscher U, Ladwig KH, Schenck Gustafsson K, Stangl V. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J* 2016; 37: 24 - 34.
12. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е. и др. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7: 158 - 166.
13. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011; 124: 40 - 47.
14. Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. и др. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология* 2013; 12: 4 - 14.
15. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010; 31: 2755 - 2764.
16. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015; 131: 861 - 870.
17. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J* 2015; 36: 475 - 481.
18. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267 - 315.
19. Amsterdam E.A., Wenger N., Brindis R.G., et al. 2014 AHA/ACC Guidelines for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2014; 130: e344 - e426.
20. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K, Kurz S, Stelzig C, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S, Mueller C. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med* 2012; 125: 1205 - 1213.
21. Chapman AR, Lee KK, McAllister DA, Cullen L, Greenslade JH, Parsonage W, Worster A, Kavsak PA, Blankenberg S, Neumann J, Sorensen NA, Westermann D, Buijs MM, Verdel GJE, Pickering JW, Than MP, Twerenbold R, Badertscher P, Sabti Z, Mueller C, Anand A, Adamson P, Strachan FE, Ferry A, Sandeman D, Gray A, Body R, Keevil B, Carlton E, Greaves K, Korley FK, Metkus TS, Sandoval Y, Apple FS, Newby DE, Shah ASV, Mills NL. Association of High-Sensitivity Cardiac Troponin I Concentration With Cardiac Outcomes in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *JAMA* 2017; 318: 1913 - 1924.
22. Mueller C, Giannitsis E, Mockel M, Huber K, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS, Lindahl B, Biomarker Study Group of the ESC ACCA. Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel biomarker-based strategies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017; 6: 218 - 222.
23. Pickering JW, Than MP, Cullen L, Aldous S, Ter Avest E, Body R, Carlton EW, Collinson P, Dupuy AM, Ekelund U, Eggers KM, Florkowski CM, Freund Y, George P, Goodacre S, Greenslade JH, Jaffe AS, Lord SJ, Mokhtari A, Mueller C, Munro A, Mustapha S, Parsonage W, Peacock WF, Pemberton C, Richards AM, Sanchis J, Staub LP, Troughton R, Twerenbold R, Wildi K, Young J. Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction With a Single High-Sensitivity Cardiac Troponin T Measurement Below the Limit of Detection: A Collaborative Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017; 166: 715 - 724.
24. Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV, Chapman AR, Gallacher P, Lee KK, Farrah T,

Halbesma N, Blackmur JP, Newby DE, Mills NL, Dhaun N. High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Risk Stratification of Patients With Renal Impairment Presenting With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2018; 137: 425 - 435.

25. Giannitsis E., Becker M., Kurz K., Hess G., Zdunek D. et al. 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. *Clinical chemistry* 2010; 56: 642 - 650.

26. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, Bassetti S, Steuer S, Winkler K, Peter F, Meissner J, Haaf P, Potocki M, Drexler B, Osswald S, Mueller C. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124: 136 - 45.

27. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, Lee KK, Chapman AR, Sandeman D, Stables CL, Adamson PD, Andrews JPM, Anwar MS, Hung J, Moss AJ, O'Brien R, Berry C, Findlay I, Walker S, Cruickshank A, Reid A, Gray A, Collinson PO, Apple FS, McAllister DA, Maguire D, Fox KAA, Newby DE, Tuck C, Harkess R, Parker RA, Keerie C, Weir CJ, Mills NL, High SI. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 919 - 928.

28. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, Moehring B, Ziller R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Haaf P, Potocki M, Wildi K, Balmelli C, Freese M, Stelzig C, Freidank H, Osswald S, Mueller C. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1211 - 8.

29. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N, Balmelli C, Rubini Gimenez M, Hoeller R, Sakarikos K, Drexler B, Haaf P, Osswald S, Mueller C. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J* 2013; 165: 371 - 378.

30. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, Lee KK, Smith SW, Adamson PD, Chapman AR, Langdon T, Sandeman D, Vaswani A, Strachan FE, Ferry A, Stirzaker AG, Reid A, Gray AJ, Collinson PO, McAllister DA, Apple FS, Newby DE, Mills NL, High Si. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet* 2015; 386: 2481 - 1488.

31. Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Reichlin T, Giménez MR, Puelacher C, Jaeger C, Grimm K, Sabti Z, Hillinger P, Kozhuharov N, du Fay de Lavallaz J, Pinck F, Lopez B, Salgado E, Miró Ò, Bingisser R, Lohrmann J, Osswald S, Mueller C. Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0h/1h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2016; 207: 238 - 245.

32. Neumann JT, Sorensen NA, Schwemer T, Ojeda F, Bourry R, Sciacca V, Schaefer S, Waldeyer C, Sinning C, Renne T, Than M, Parsonage W, Wildi K, Makarova N, Schnabel RB, Landmesser U, Mueller C, Cullen L, Greenslade J, Zeller T, Blankenberg S, Karakas M, Westermann D. Diagnosis of Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I 1-Hour Algorithm. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 397 - 404.

33. Boeddinghaus J, Reichlin T, Cullen L, Greenslade JH, Parsonage WA, Hammett C, Pickering JW, Hawkins T, Aldous S, Twerenbold R, Wildi K, Nestelberger T, Grimm K, Rubini-Gimenez M, Puelacher C, Kern V, Rentsch K, Than M, Mueller C. Two-Hour Algorithm for Triage toward Rule-Out and Rule-In of Acute Myocardial Infarction by Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Clin Chem* 2016; 62: 494 - 504.

34. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordonez-Llanos J, deFilippi C, McCord J, Body R, Panteghini M, Jernberg T, Plebani M, Verschuren F, French J, Christenson R, Weiser S, Bendig G, Dilba P, Lindahl B, Investigators T-A. Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Ann Emerg Med* 2016; 68: 76 - 87

е4.

35. Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J, Ferry AV, Sandeman D, Adamson PD, Andrews J, Tan S, Cheng SF, D'Souza M, Orme K, Strachan FE, Nestelberger T, Twerenbold R, Badertscher P, Reichlin T, Gray A, Shah ASV, Mueller C, Newby DE, Mills NL. Comparison of the efficacy and safety of early rule-out pathways for acute myocardial infarction. *Circulation* 2017; 135: 1586 - 1596.

36. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Cupa J, Bürge T, Mächler P, Corbière S, Grimm K, Giménez MR, Puelacher C, Shrestha S, Flores Widmer D, Fuhrmann J, Hillinger P, Sabti Z, Honegger U, Schaerli N, Kozhuharov N, Rentsch K, Miró Ò, López B, Martin-Sanchez FJ, Rodriguez-Adrada E, Morawiec B, Kawecki D, Ganovská E, Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller DI, Osswald S, Reichlin T, Mueller C. Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Circulation* 2017; 135: 1597 - 1611.

37. Wildi K, Cullen L, Twerenbold R, Greenslade JH, Parsonage W, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Sabti Z, Rubini-Gimenez M, Puelacher C, Cupa J, Schumacher L, Badertscher P, Grimm K, Kozhuharov N, Stelzig C, Freese M, Rentsch K, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Reichlin T, Pickering JW, Than M, Mueller C. Direct Comparison of 2 Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction: 2-h Accelerated Diagnostic Protocol vs 2-h Algorithm. *Clin Chem* 2017; 63: 1227 - 1236.

38. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Neumann JT, Lindahl B, Giannitsis E, Sorensen NA, Badertscher P, Jann JE, Wussler D, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Wildi K, Strebel I, Du Fay de Lavallaz J, Selman F, Sabti Z, Kozhuharov N, Potlukova E, Rentsch K, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller DI, Osswald S, Reichlin T, Westermann D, Blankenberg S, Mueller C, Apace B, Investigators T-A. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018; 39: 3780 - 3794.

39. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Badertscher P, Wildi K, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Keser E, Rubini Gimenez M, Wussler D, Kozhuharov N, Rentsch K, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Stefanelli S, Geigy N, Keller DI, Reichlin T, Mueller C, Investigators A. Clinical Validation of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2018; 64: 1347 - 1360.

40. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Puelacher C, Sabti Z, Rubini Gimenez M, Tschirky S, du Fay de Lavallaz J, Kozhuharov N, Sazgary L, Mueller D, Breidhardt T, Strebel I, Flores Widmer D, Shrestha S, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Geigy N, Keller DI, Rentsch K, von Eckardstein A, Osswald S, Reichlin T, Mueller C. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation* 2018; 137: 436 - 451.

41. Twerenbold R, Neumann JT, Sorensen NA, Ojeda F, Karakas M, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Wildi K, Kozhuharov N, Breitenbuecher D, Biskup E, du Fay de Lavallaz J, Flores D, Wussler D, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Geigy N, Keller DI, Zeller T, Reichlin T, Blankenberg S, Westermann D, Mueller C. Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 620 - 632.

42. Greenslade J, Cho E, Van Hise C, Hawkins T, Parsonage W, Ungerer J, Tate J, Pretorius C, Than M, Cullen L. Evaluating Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay at Presentation. *Clin Chem* 2018; 64: 820 - 3364 829.

43. Neumann J.T., Twerenbold R., Ojeda F., Sörensen N.A., Chapman A.R., Shah A.S.V., Anand A., Boeddinghaus J., Nestelberger T., Badertscher P., Mokhtari A., Pickering J.W., Troughton R.W., Greenslade J., Parsonage W., Mueller-Hennessen M., Gori T., Jernberg T., Morris N., Liebetrau C., Hamm C., Katus H.A., Münzel T., Landmesser U., Salomaa V., Iacoviello L., Ferrario M.M.,

Giampaoli S., Kee F., Thorand B., Peters A., Borchini R., Jørgensen T., Söderberg S., Sans S., Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., **Renné T.**, Lackner K.J., Worster A., Body R., Ekelund U., Kavsak P.A., Keller T., Lindahl B., Wild P., Giannitsis E., Than M., Cullen L.A., Mills N.L., Mueller C., Zeller T., Westermann D., Blankenberg S. Application of High-Sensitivity Troponin in Suspected Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019; 380: 2529 - 2540.

44. Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamén N, Ojeda F, Schock A, Seddighizadeh P, Zeller T, Westermann D, Blankenberg S. Evaluation of a new ultra-sensitivity troponin I assay in patients with suspected myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019; 283: 35 - 40.

45. Chapman AR, Fujisawa T, Lee KK, Andrews JP, Anand A, Sandeman D, Ferry AV, Stewart S, Marshall L, Strachan FE, Gray A, Newby DE, Shah ASV, Mills NL. Novel high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome. *Heart* 2019; 105: 616 - 622.

46. Wildi K, Nelles B, Twerenbold R, Rubini Gimenez M, Reichlin T, Singeisen H, Druey S, Haaf P, Sabti Z, Hillinger P, Jaeger C, Campodarve I, Kreutzinger P, Puelacher C, Moreno Weidmann Z, Gugala M, Pretre G, Doerflinger S, Wagener M, Stallone F, Freese M, Stelzig C, Rentsch K, Bassetti S, Bingisser R, Osswald S, Mueller C. Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. *Am Heart J* 2016; 181: 16 - 25.

47. Badertscher P, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Wildi K, Wussler D, Schwarz J, Puelacher C, **Giménez MR**, Kozhuharov N, de Lavallaz JF, Cerminara SE, Potlukova E, Rentsch K, **Miró Ò**, **López B**, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Muzyk P, Keller DI., Reichlin T, Mueller C; for the APACE Investigators. Direct Comparison of the 0/1h and 0/3h Algorithms for Early Rule-Out of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2018; 137: 2536 - 2538.

48. D'Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Moretti C., Bollati M., Omede P. et al: TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemporary clinical trials* 2012; 33: 507 - 514.

49. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y., Gage B.F., Rao S.V. et al: 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.

50. Бражник В.А., Минушкина Л.О., Гулиев Р.Р., Аверкова А.О., Рогожина А.А., Королева О.С., Зубова Е.А., Карманчикова Е.А., Хасанов Н.Р., Чичкова М.А., Боева О.И., Галявич А.С., Затейщиков Д.А. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24: 7 - 16.

51. Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, Dalby AJ, Prabhakaran D, Brogan GX Jr, Giugliano RP, James SK, Tanguay JF, Pollack CV Jr, Harrington RA, Braunwald E, Newby LK. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2013; 165: 918 - 925.

52. Hao Y, Lu Q, Li T, Yang G, Hu P, Ma A. Admission hyperglycemia and adverse outcomes in diabetic and non-diabetic patients with non-ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovascular Disorders* 2017; 17: 6.

53. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2-year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005; 26: 1255 - 1261.

54. Mach F, Baigent C, Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020; 41: 111 - 188.

55. Rouan G.W., Lee T.H., Cook E.F., Brand D.A., Weisberg M.C. et al. Clinical characteristics and

outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *The American journal of cardiology* 1989; 64: 1087 - 1092.

56. McCarthy B.D., Wong J.B., Selker H.P. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990; 5: 365 - 373.

57. Savonitto S., Ardissino D., Granger C.B., Morando G., Prando M.D. et al: Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707 - 713.

58. 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 minutes 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.

59. Zalenski RJ, Rydman RJ, Sloan EP, et al. Value of posterior and right ventricular leads in comparison to the standard 12-lead electrocardiogram in evaluation of ST-segment elevation in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1579 - 1585.

60. Matetzky S, Freimark D, Feinberg MS, et al. Acute myocardial infarction with isolated ST-segment elevation in posterior chest leads V7 - 9: "hidden" ST-segment elevations revealing acute posterior infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 748 - 753.

61. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, et al. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 3 - 11.

62. Drew BJ, Califf RM, Funk M, Kaufman ES, Krucoff MW, Laks MM, Macfarlane PW, Sommargren C, Swiryn S, Van Hare GF. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: an American Heart Association scientific statement from the councils on cardiovascular nursing, clinical cardiology, and cardiovascular disease in the young: endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Circulation* 2004; 110: 2721 - 2746.

63. Brueckmann M, Collinson P, Comaniciu D, Crea F, Dinh W, Ducrocq G, Flachskampf, Katus H, Ziegler A, Ekinici O, Giannitsis E, Stough WG, Achenbach S, Blankenberg S, Fox KAA, Friedrich MG, Hebert KA, Himmelmann A, Hlatky M, Lautsch D, Lindahl B, Lindholm D, Mills NL, Minotti G, Mockel M, Omland T, Semjonow V. Early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2017; 38: 3049 - 3055.

64. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015; 4: 3 - 5.

65. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575 - 1581.

66. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385 - 1390.

67. 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.

68. Goldschlager R, Roth H, Solomon J, Robson S, Green J, Green S, Spanger M, Gunn R, Cameron P. Validation of a clinical decision rule: chest X-ray in patients with chest pain and possible acute coronary syndrome. *Emerg Radiol* 2014; 21: 367 - 372.

69. Claeys MJ, Ahrens I, Sinnaeve P, Diletti R, Rossini R, Goldstein P, Czerwińska K., Bueno H, Lettino M, Münzel T, Zeymer U. The organization of chest pain units: Position statement of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J: Acute Cardiovasc Care* 2017; 6: 203 - 211.
70. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011; 32: 32-40.
71. Elgendy IY, Mahmoud AN, Wen X, Bavry AA. Meta-Analysis of Randomized Trials of Long-Term All-Cause Mortality in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Managed With Routine Invasive Versus Selective Invasive Strategies. *Am J Cardiol* 2017; 119: 560 - 564.
72. Trippi JA, Lee KS. Dobutamine stress tele-echocardiography as a clinical service in the emergency department to evaluate patients with chest pain. *Echocardiography* 1999; 16: 179 - 185.
73. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, et al. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 251 - 256.
74. Bholasingh R, Cornel JH, Kamp O, et al. Prognostic value of predischARGE dobutamine stress echocardiography in chest pain patients with a negative cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 596 - 602.
75. Gaibazzi N, Reverberi C, Badano L. Usefulness of contrast stress-echocardiography or 3458 exercise-electrocardiography to predict long-term acute coronary syndromes in patients presenting with chest pain without electrocardiographic abnormalities or 12-hour troponin levation. *Am J Cardiol* 2011; 107: 161 - 167.
76. Lim SH, Anantharaman V, Sundram F, Chan ES, Ang ES, Yo SL, Jacob E, Goh A, Tan SB, Chua T. Stress myocardial perfusion imaging for the evaluation and triage of chest pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol* 2013; 20: 1002 - 1012.
77. Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy IS, Ahmadvazir S, Senior R. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc maging* 2013; 6: 202 - 209.
78. Nabi F, Kassi M, Muhyieddeen K, Chang SM, Xu J, Peterson LE, Wray NP, Shirkey BA, Ashton CM, Mahmarian JJ. Optimizing Evaluation of Patients with Low-to-Intermediate-Risk Acute Chest Pain: A Randomized Study Comparing Stress Myocardial Perfusion Tomography Incorporating Stress-Only Imaging Versus Cardiac CT. *J Nucl Med* 2016; 57: 378 - 384.
79. Kim HW, Faraneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 55: 1 - 16.
80. Beek AM, van Rossum AC. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2010; 96: 237 - 243.
81. Kontos MC, Jesse RL, Schmidt KL, et al. Value of acute rest sestamibi perfusion imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 976 - 982.
82. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2693 - 2700.
83. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 863 - 871.
84. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, et al. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 1642 - 1650.
85. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, Hoffmann U, Lesser JR, Mikati IA, O'Neil BJ, Shaw LJ, Shen MY, Valeti US, Raff GL, Investigators C-S. The CT-

STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1414 - 1422.

86. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, Pieper K, Patel MR, Simel DL, Douglas PS. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol* 2012; 19: 364 - 376.

87. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, Pope JH, Hauser TH, White CS, Weiner SG, Kalanjan S, Mullins ME, Mikati I, Peacock WF, Zakrofsky P, Hayden D, Goehler A, Lee H, Gazelle GS, Wiviott SD, Fleg JL, Udelson JE, Investigators R-I. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med* 2012; 367: 299 - 308.

88. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, Leaming JM, Gavin LJ, Pacella CB, Hollander JE. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1393 - 1403.

89. Hulsten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, Blankstein R. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 880 - 892.

90. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, Lammers J, Lamfers EJ, Rensing BJ, Braam RL, Nathoe HM, Post JC, Nielen T, Beelen D, le Cocq d'Armandville MC, Rood PP, Schultz CJ, Moelker A, Ouhlous M, Boersma E, Nieman K. Coronary CT Angiography for Suspected ACS in the Era of High-Sensitivity Troponins: Randomized Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 16 - 26.

91. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O., Pieper K.S., Eagle K.A. et al: Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Archives of internal medicine* 2003; 163: 2345 - 2353.

92. Savonitto S., Ardissino D., Granger C.B., Morando G., Prando M.D. et al: Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707 - 713.

93. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835 - 842.

94. D'Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Moretti C., Bollati M., Omede P. et al: TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemporary clinical trials* 2012; 33: 507 - 514.

95. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K, Kurz S, Stelzig C, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S, Mueller C. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med* 2012; 125: 1205 - 1213.

96. Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Zellweger C, Moehring B, Fischer C, Meller B, Wildi K, Freese M, Stelzig C, Mosimann T, Reiter M, Mueller M, Hochgruber T, Sou SM, Murray K, Minners J, Freidank H, Osswald S, Mueller C. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2014; 35: 365 - 375.

97. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835 - 842.

98. D'Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Moretti C., Bollati M., Omede P. et al: TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemporary clinical trials* 2012; 33: 507 - 514.

99. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA, Global Registry of Acute Coronary Events I. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2345 - 253.

100. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA, Investigators G. A validated

prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291: 2727 - 2733.

101. Meune C, Drexler B, Haaf P, Reichlin T, Reiter M, Meissner J, Twerenbold R, Stelzig C, Freese M, Winkler K, Mueller C. The GRACE score's performance in predicting in-hospital and 1-year outcome in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays and B-type natriuretic peptide. *Heart* 2011; 97: 1479 - 1483.

102. 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.

103. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Gabriel Steg P, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open* 2014; 4: e004425.

104. Simms AD, Reynolds S, Pieper K, Baxter PD, Cattle BA, Batin PD, Wilson JJ, Deanfield JE, West RM, Fox KA, Hall AS, Gale CP. Evaluation of the NICE mini-GRACE risk scores for acute myocardial infarction using the Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP) 2003 - 2009: National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart* 2013; 99: 35 - 40.

105. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandio P, Gironde M, Rodriguez-Cordero M, Pereira-Lopez E, Romani SG, Gonzalez-Cambeiro C, Alvarez-Alvarez B, Garcia-Acuna JM, Gonzalez-Juanatey JR. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012; 1: 222 - 231.

106. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: A pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389: 1025 - 1034.

107. Бражник В.А., Минушкина Л.О., Гулиев Р.Р., Аверкова А.О., Рогожина А.А., Королева О.С., Зубова Е.А., Карманчикова Е.А., Хасанов Н.Р., Чичкова М.А., Боева О.И., Галявич А.С., Затейщиков Д.А. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24: 7 - 16.

108. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J*. 2005; 149: 1043 - 1049.

109. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, et al. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Card Care* 2011; 13:7 6 - 80.

110. Duarte GS, Nunes-Ferreira A, Rodrigues FB, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J, Caldeira D. Morphine in acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9: e025232.

111. Ghadban R, Enezate T, Payne J, Allaham H, Halawa A, Fong HK, Abdullah O, Aggarwal K. The safety of morphine use in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Heart Asia* 2019; 11: e011142.

112. Farquhar H, Weatherall M, Wijesinghe M, et al. Systematic review of studies of the effect of hyperoxia on coronary blood flow. *Am Heart J*. 2009; 158: 371 - 377.

113. Moradkhan R, Sinoway LI. Revisiting the role of oxygen therapy in cardiac patients. *JACC* 2010; 56: 1013 - 1016.

114. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger B, Ellims AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015; 131: 2143 - 2150.

115. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss SE, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: CD007160.

116. Hofmann R, James SK, Jernberg T, Lindahl B, David Erlinge, Witt N, Arefalk G, Frick M, Alfredsson J., Nilsson L., Ravn-Fischer A, Omerovic E, Kellerth T, Sparv D., Ekelund U, Linder R, Ekström M, Lauermann J, Haaga U, Pernow J, Östlund O, Herlitz J, Svensson L, for the DETO2X-SWEDEHEART Investigators Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *E Engl J Med* 2017; 377: 1240 - 1249.

117. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669 - 685.

118. 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.

119. Shry EA, Dacus J, Van De Graaff E, Hjelkrem M, Stajduhar KC, Steinhubl SR. Usefulness of the Response to Sublingual Nitroglycerin as a Predictor of Ischemic Chest Pain in the Emergency Department. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1264 - 1266.

120. Kaplan K, Davison R, Parker M, et al. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 694 - 698.

121. Melandri G, Branzi A, Tartagni F, et al. Haemodynamic effects of metoprolol and intravenous nitroglycerin versus metoprolol alone in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1987; 8: 592 - 596.

122. Karlberg KE, Saldeen T, Wallin R, et al. Intravenous nitroglycerin reduces ischaemia in unstable angina pectoris: a double-blind placebo-controlled study. *J Intern Med* 1998; 243: 25 - 31.

123. Kojima S, Matsui K, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Yamagishi M, Tei C, Hiraoka H, Sonoda M, Tsuchihashi K, Shimoyama N, Honda T, Ogata Y, Ogawa H; on behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Long-term nitrate therapy after acute myocardial infarction does not improve or aggravate prognosis. *Circ J* 2007; 71: 301 - 307.

124. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730 - 1737.

125. Ellis K, Tcheng JE, Sapp S, Topol E, Lincoff M. Mortality benefit of beta-blockade in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary intervention: pooled results from Epic, Epilog, Capture and Rapport trials. *J Intervent Cardiol* 2003; 16: 299 - 305.

126. 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.

127. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, Mukherjee D. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome - a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2013; 168: 915 - 921.

128. Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD, Boothroyd DB, Hlatky MA. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 247 - 252.

129. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD., DiNicolantonio JJ., Devereaux PJ., Alexander KP., Wetterslev J, Messerli FH. Clinical Outcomes with b-Blockers for Myocardial Infarction: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Med* 2014; 127: 939 - 953.

130. Puymirat E, Riant E, Aissoui Na, Soria A, Ducrocq G, Coste P, Cottin Y, Aupetit JF, Bonnefoy E, Blanchard D, Cattan S, Steg G, Schiele F, Ferrières J, Juillière Y, Simon T, Danchin N. b blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016; 354: i4801.

131. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730 - 1737.
132. CIBIS-II Investigators. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9 - 13.
133. MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001 - 2007.
134. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651 - 1658.
135. 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.
136. de Peuter OR, Lussana F, Peters RJ, et al. A systematic review of selective and non-selective beta blockers for prevention of vascular events in patients with acute coronary syndrome or heart failure. *Neth J Med* 2009; 67: 284 - 294.
137. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med*. 1986; 315: 423 - 429.
138. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. Report of the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. *Br Heart J* 1986; 56: 400 - 413.
139. 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.
140. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989; 299: 1187 - 1192.
141. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol*. 1990; 66: 779 - 785.
142. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1295 - 1297.
143. Moss AJ, Oakes D, Rubison M, et al. 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.
144. Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, Zion M, Mandelzweig L, Kaplinsky E. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study. *Arch Intern Med* 1993; 153: 345 - 353.
145. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326 - 1331.
146. Rengo F, Carbonin P, Pahor M, et al. A controlled trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the calcium antagonist reinfarction Italian study (CRIS). *Am J Cardiol*. 1996; 77: 365 - 369.
147. Hansen JF, Hagerup L, Sigurd B, et al. Cardiac event rates after acute myocardial infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT) Study Group. *Am J Cardiol*. 1997; 79: 738 - 741.
148. Pepine CJ, Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: an overview of randomized trials. *Clin Cardiol*. 1998; 21: 633 - 641.
149. Smith NL, Reiber GE, Psaty BM, et al. Health outcomes associated with beta-blocker and

diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 1305 - 1311.

150. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med* 1986; 315: 423 - 429.

151. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779 - 785.

152. Moss AJ, Oakes D, Rubison M, et al. 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.

153. Rengo F, Carbonin P, Pahor M, et al. A controlled trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the calcium antagonist reinfarction Italian study (CRIS). *Am J Cardiol* 1996; 77: 365 - 369.

154. Pepine CJ, Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: an overview of randomized trials. *Clin Cardiol* 1998; 21: 633 - 641.

155. Smith NL, Reiber GE, Psaty BM, et al. Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1305 - 1311.

156. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). The Who, What, Why, When, How and Where of Vasospastic Angina. *Circ J* 2016; 80: 289 - 298..

157. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145 - 153.

158. Fox KM; European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782 - 788.

159. 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.

160. Bangalore S, Fakhri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2017; 356: j4.

161. 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, SAVE Investigators. 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.

162. Ball SG, Hall AS, Murray GD. ACE inhibition, atherosclerosis and myocardial infarction - the AIRE Study in practice. Acute Infarction Ramipril Efficacy Study. *Eur Heart J* 1994; 15(Suppl B): 20 - 25.

163. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669 - 685.

164. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, Glynn RJ, LaMotte FS, Lee RT, Menapace FJ, Jr, Rapaport E, Ridker PM, Rouleau JL, Solomon SD, Hennekens CH. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation* 1997; 95: 2643 - 2651.

165. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97: 2202 - 2212.

166. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moyé L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575 - 1581.

167. Borghi C, Omboni S, Reggiardo G, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E, on behalf of the SMILE Working Project. Efficacy of Zofenopril Compared With Placebo and Other Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors in Patients With Acute Myocardial Infarction and Previous Cardiovascular Risk Factors: A Pooled Individual Data Analysis of 4 Randomized, Double-blind, Controlled, Prospective Studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017; 69: 48 - 54.

168. 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 in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893 - 1906.

169. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in 5685 patients at high risk for vascular events. *New Eng J Med* 2008; 358: 1547 - 1559.

170. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan 5688 in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to 5689 angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003; 362: 772 - 776.

171. Pitt B., Remme W., Zannad F., Neaton J., Martinez F., Roniker B., Bittman R., Hurley S., Kleiman J., Gatlin M., for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309 - 1321.

172. 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.

173. Bossard M, Binbraik Y, Beygui F, Pitt B, Zannad F, Montalescot G, Jolly SS. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients with Acute Myocardial Infarction - A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Am Heart J* 2018; 195: 60 - 69.

174. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF., Waters D, Zeiher A, Chaitman BR., Leslie S, Stern T, for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes. The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285: 1711 - 1718.

175. 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.

176. Hultén 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.

177. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670 - 1681.

178. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397 - 1405

179. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis

BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzylo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387 - 2397.

180. Sabatine MS., Giugliano RP., Keech AC., Honarpour N., Wiviott SD., Murphy SA., Kuder JF., Wang H, Liu T, Wasserman SM., Sever PS., Pedersen TR., for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713 - 1722.

181. Schwartz GG., Steg PG, Szarek M, Bhatt DL., Bittner VA., Diaz R, Edelberg JM., Goodman SG., Hanotin C., Harrington RA., Jukema JW, Lecorps G., et al., for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097 - 2107.

182. Sabatine MS., De Ferrari GM., Giugliano RP., Huber K, Lewis BS., Ferreira J., Kuder JF, Murphy SA., Wiviott SD., Kurtz CE., Honarpour N, Keech AC., Sever PS., Pedersen TR. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: An Analysis from FOURIER. *Circulation* 2018; 138: 756 - 766.

183. Turgeon RiD., Tsuyuki RT., Gyenes GT., Pearson GJ. Cardiovascular Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibitors: Systematic Review and Meta-analysis Including the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *CJC* 2018; 34: 1600 - 1605.

184. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE 3rd, Schnaper HW, LeWinter MM, Linares E, Pouget JM, Sabharwal SC, Chesler E, DeMots H. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396 - 403.

185. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, Jablonsky G, Kostuk WJ, Melendez LJ, Myers MG, Sackett DL, Sealey BJ, Tanser PH. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369 - 1375.

186. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, deGuise P, Pelletier GB, Rinzler D, Waters DD. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105 - 1111.

187. The RISC group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827 - 830.

188. Antithrombotic Trialists" Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71 - 86.

189. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. 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.

190. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329 - 1339.

191. 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.

192. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzylo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001 - 2015.

193. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045 - 1057.

194. 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 therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527 - 533.

195. 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, for CURRENT-OASIS Trial Investigators. 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.

196. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruno N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM, ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9 - 19.

197. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: A meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 1936 - 1942.

198. 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.

199. 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.

200. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C Jr, Cohen M, Zeymer U, Huber K, Goldstein P, Cayla G, Collet JP, Vicaut E, Montalescot G. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e553.

201. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K, Pollack CV, Antman EM, Hoekstra J, Goodman SG, Langer A, Col JJ, White HD, Califf RM, Ferguson JJ, on behalf of the SYNERGY Trial Investigators. A Subgroup Analysis of the Impact of Prerandomization Antithrombin Therapy on Outcomes in the SYNERGY Trial Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *JACC* 2006; 48: 1346 - 1354.

202. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, Afzal R, Rush B, Peters RJ, Natarajan MK, Velianou JL, Goodhart DM, Labinaz 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.

203. Cassese S, Byrne RA, Laugwitz KL, Schunkert H, Berger PB, Kastrati A. Bivalirudin versus heparin in patients treated with percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention* 2015; 11: 196 - 203.

204. Zhang S, Gao W, Li H, Zou M, Sun S, Ba Y, Liu Y, Cheng G. Efficacy and safety of bivalirudin versus heparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016; 209: 87 - 95.

205. Erlinge D, Omerovic E, Frobert O, Linder R, Danielewicz M, Hamid M, Swahn E, Henareh L, Wagner H, Hardhammar P, Sjogren I, Stewart J, Grimfjard P, Jensen J, Aasa 3912 M, Robertsson L, Lindroos P, Haupt J, Wikstrom H, Ulvenstam A, Bhiladvala P, Lindvall B, Lundin A, Todt T, Ioanes D, Ramunddal T, Kellerth T, Zagozdzon L, Gotberg M, Andersson J, Angeras O, Ostlund O, Lagerqvist B, Held C, Wallentin L, Schersten F, Eriksson P, Koul S, James S. Bivalirudin versus Heparin Monotherapy in Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2017; 377: 1132 - 1142.

206. Nuhrenberg TG, Hochholzer W, Mashayekhi K, Ferenc M, Neumann FJ. Efficacy and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol* 2018; 107: 807 - 815.

207. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikkelsen A, Christensen CB, Lip GY, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 981 - 989.

208. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: The ISAR-TRIPLER trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1619 - 1629.

209. Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, Verheugt FW, De Smet BJ, Adriaenssens T, Vrolix M, Brueren GB, Van Mieghem C, Cornelis K, Vos J, Breet NJ, ten Berg JM. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention* 2015; 11: 381 - 390.

210. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van't Hof AW, ten Berg JM: WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107 - 1115.

211. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423 - 2434.

212. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL Steering Committee PCI and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513 - 1524.

213. Lopes RD., Heizer G, Aronson R, Vora AN., Massaro T, Mehran R, Goodman SG., Windecker S, Darius H, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey F, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB., Alexander JH., for the AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation *NEJM* 2019; 380: 1509 - 1524.

214. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, Valgimigli M. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019; 40: 3757 - 3767.

215. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, Granger CB, Verheugt FWA, Li J, ten Berg JM, Sarafoff N, Vranckx P, Goette A, Gibson CM, Alexander JH. Optimal Antithrombotic Regimes for Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. An Updated Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2020; doi: 10.1001/jamacardio.2019.6175.

216. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012; 126: 1185 - 1193.

217. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013; 127: 634 - 640.

218. Kopin D, Jones WS, Sherwood MW, Wojdyla DM, Wallentin L, Lewis BS, Verheugt FWA, Vinereanu D, Bahit MC, Halvorsen S, Huber K, Parkhomenko A, Granger CB, Lopes RD, Alexander JH. Percutaneous coronary intervention and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J* 2018; 197: 133 - 141.

219. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955 - 962.

220. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angioli P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013; 369: 999 - 1010.

221. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Reggiani LB, Feres F, Abizaid A, Gilard M, Morice M, Valgimigli M, Hong M, Kim B, Jang Y, Kim H, Park KW, Colombo A, Chieffo A, Sangiorgi D, Biondi-Zoccai G, Genereux P, Angelini GD, White, Bhatt DL, Stone GW. Three, six or twelve months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with or without acute coronary syndromes: An individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11,473 patients. *Eur Heart J* 2017; 38: 1034 - 1043.

222. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: A pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389: 1025 - 1034.

223. Hahn J-Y, Song YBin, Oh J-H, Cho D-K, Lee JB, Doh J-H, Kim S-H, Jeong J-O, Bae J-H, Kim B-O, Cho JH, Suh I-W, Kim D-il, Park H-K, Park J-S, Choi WG, Lee WS, Kim J, Choi KH, Park TK, Lee JM, Yang JH, Choi J-H, Choi S-H, Gwon H-C, for the SMART-DATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1274 - 1284.

224. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, Bjursten H, Dreifaldt M, Holmgren A, Ivert T, Nozohoor S, Barbu M, Svedjeholm R, Jeppsson A. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: A nationwide study. *Eur Heart J* 2016; 37: 189 - 197.

225. Tomsic A, Schotborgh MA, Manshanden JS, Li WW, de Mol BA. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 849 - 856.

226. Gherli R, Mariscalco G, Dalen M, Onorati F, Perrotti A, Chocron S, Verhoye JP, Gulbins H, Reichart D, Svenarud P, Faggian G, Santarpino G, Fischlein T, Maselli D, Dominici C, Musumeci F, Rubino AS, Mignosa C, De Feo M, Bancone C, Gatti G, Maschietto L, Santini F, Nicolini F, Gherli T, Zanobini M, Kinnunen EM, Ruggieri VG, Rosato S, Biancari F. Safety of preoperative use of ticagrelor with or without aspirin compared with aspirin alone in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass grafting. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 921 - 928.

227. Nijjer SS, Watson G, Athanasiou T, Malik IS. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J* 2011; 32: 2970 - 2888.

228. Held C, Åsenblad N, Bassand J-P, Becker RC., Claeys MJ., Harrington RA., Horrow J, Husted S, James SK., Mahaffey KW., Nicolau JC., Scirica BM., Storey RF., Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. Results From the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes)

Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 672 - 684.

229. Smith PK., Goodnough LT., Levy JH., Poston RS., Short MA., Weerakkody GJ., LeNarz LA. Mortality Benefit With Prasugrel in the TRITON-TIMI 38 Coronary Artery Bypass Grafting Cohort. Risk-Adjusted Retrospective Data Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 388 - 389.

230. Hansson C, Rexius H, Dellborg M, Albertsson P, Jeppsson A. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in real-life acute coronary syndrome patients treated with clopidogrel or ticagrelor. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2014; 46: 699 - 705.

231. Mohammad WA, Ashraf Z, Sayed HF. Urgent versus elective coronary artery bypass grafting in acute coronary artery syndrome. *J Egypt Soc Cardio-Thoracic Surg* 2018; 26: 17 - 23.

232. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213 - 260.

233. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87 - 165.

234. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 2155 - 2266.

235. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791 - 1800.

236. Costa F, Adamo M, Ariotti S, Navarese EP, Biondi-Zoccai G, Valgimigli M. Impact of greater than 12-month dual antiplatelet therapy duration on mortality: Drug-specific or a class-effect? A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 201: 179 - 181.

237. Hermiller JB, Krucoff MW, Kereiakes DJ, Windecker S, Steg PG, Yeh RW, Cohen DJ, Cutlip DE, Massaro JM, Hsieh WH, Mauri L; DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended dual antiplatelet therapy after everolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 138 - 147.

238. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L, Valgimigli M, Park SJ, Montalescot G, Sabatine MS, Braunwald E, Bhatt DL. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016; 37: 390 - 399.

239. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, Oude Ophuis T, Budaj A, Goto S, Lopez-Sendon J, Diaz R, Dalby A, Van de Werf F, Ardissino D, Montalescot G, Aylward P, Magnani G, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y₁₂ inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: Insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2016; 37: 1133 - 1142.

240. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ,

Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf S, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S, Investigators C. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319 - 1330.

241. 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., for the COGENT Investigators. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909 - 1917.

242. Kwok CShing, Jeevanantham V, Dawn B, Loke YK. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: Meta-analysis. *Int J Cardiol* 2012; 167: 965 - 974.

243. Huang B, Huang Y, Li Y, Yao H, Jing X, Huang H, Li J. Adverse Cardiovascular Effects of Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel in Patients with Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Medical Research* 2012; 43: 212 - 224.

244. Melloni C, Washam JB., Jones WS, Halim SA., Hasselblad V, Mayer SB., Heidenfelder BL., Dolor RJ. Conflicting Results Between Randomized Trials and Observational Studies on the Impact of Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Events When Coadministered With Dual Antiplatelet Therapy. Systematic Review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015; 8: 47 - 55.

245. Sehested TS.G., Carlson N, Hansen PW., Gerds TA., Charlot MG., Torp-Pedersen C, Køber L, Gislason GH., Hlatky MA., Fosbøl EL. Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2019; 40: 1963 - 1970.

246. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, Rasmussen L, Storey RF, Nielsen T, Eikelboom JW, Sabe-Affaki G, Husted S, Kereiakes DJ, Henderson D, Patel DV, Tantry US. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010; 121: 1188 - 1199.

247. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW., Deffarges S, Bassez C, Bonnet G, Fourcade L, Mouret JP, Lambert, Verdier V, Morange PE, Alessi MC, Bonnet JL. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *European Heart Journal* 2017; 38: 3070 - 3078.

248. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, Orban M, Hadamitzky M, Merkely B, Kiss RG, Komócsi A, Dézsi CA, Holdt L, Felix SB, Parma R, Klopotoski M, Schwinger RHG, Rieber J, Huber K, Neumann F-J, Koltowski Mehilli J, Huczek Z, Massberg S, on behalf of the TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017; 390: 1747 - 1757.

249. 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 ACUITY timing trial. *JAMA* 2007; 297: 591 - 602.

250. 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, Califf RM, Newby LK. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2176 - 2190.

251. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 276: 811 - 815.

252. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A,

Blazing MA, Le-Moigne-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.

253. 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; AQUIITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203 - 2216.

254. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, Laugwitz KL, Pache J, Ott I, Hausleiter J, Seyfarth M, Gick M, Antoniucci D, Schomig A, Berger PB, Mehilli J; ISAR-REACT 4 Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011; 365: 1980 - 1989.

255. Cavender MA, Sabatine MS. Bivalirudin versus heparin in patients planned for 3902 percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 384: 599 - 606.

256. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbuhler M, Gagnor A, Calabro P, Garducci S, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Garbo R, Sganzerla P, Russo F, Lupi A, Cortese B, Ausiello A, Ierna S, Esposito G, Presbitero P, Santarelli A, Sardella G, Varbella F, Tresoldi S, de Cesare N, Rigattieri S, Zingarelli A, Tosi P, van 't Hof A, Boccuzzi G, Omerovic E, Sabate M, Heg D, Juni P, Vranckx P; MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 373: 997 - 1009.

257. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM; WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107 - 1115.

258. Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation* 2012; 125: 375 - 380.

259. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, Biscaglia S, Campo G, Esposito G, Leonardi S, Vranckx P, Windecker S, Valgimigli M. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: Insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study trial. *Am Heart J* 2016; 174: 95 - 102.

260. Fortuna LA, Pawloski PA, Parker ED, Trower NK, Kottke TE. Proton pump inhibitor use by aspirin-treated coronary artery disease patients is not associated with increased risk of cardiovascular events. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016; 2: 13 - 19.

261. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283 - 1297.

262. Investigators N-SS, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283 - 1297.

263. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57 - 65. 4750

264. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314: 1512 - 1515.

265. Malmberg K, Ryden L, Wedel H., et al., for the DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI

2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650 - 656.

266. Mamas M.A., Neyses L., Fath-Ordoubadi F. A meta-analysis of glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Exp Clin Cardiol* 2010; 15: e20 - e24.

267. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. 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.

268. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302 - 1308.

269. Roth A, Elkayam I, Shapira I, Sander J, Malov N, Kehati M et al. Effectiveness of prehospital synchronous direct-current cardioversion for supraventricular tachyarrhythmias causing unstable hemodynamic states. *Am J Cardiol* 2003; 91: 489 - 491.

270. Zafari AM, Zarter SK, Heggen V, Wilson P, Taylor RA, Reddy K et al. A program encouraging early defibrillation results in improved in-hospital resuscitation efficacy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 846 - 852.

271. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T, Sandroni C, Skrifvars MB, Smith GB, Sunde K, Deakin CD. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015; 95: 100 - 147.

272. Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, Rouleau JL, White HD, Aylward PE et al. Relation of mortality to failure to prescribe beta-blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the VALsartan In Acute myocardial iNfarction trial [VALIANT] Registry). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1427 - 1432.

273. Solomon RJ. Ventricular arrhythmias in patients with myocardial infarction and ischaemia. Relationship to serum potassium and magnesium. *Drugs* 1984; 28 (Suppl 1): 66 - 76.

274. Kolte D, Khera S, Dabhadkar KC, Agarwal S, Aronow WS, Timmermans R, Jain D, Cooper HA, Frishman WH, Menon V, Bhatt DL, Abbott JD, Fonarow GC, Panza JA. Trends in coronary angiography, revascularization, and outcomes of cardiogenic shock complicating non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2016; 117: 1 - 9.

275. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2165 - 2175.

276. 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* 2011; 32: 32 - 40.

277. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong YH, Kozinski M, Engstrom T, Di Pasquale G, Kochman W, Ardissino D, Kedhi E, Stone GW, Kubica J. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 158: 261 - 70.

278. Milasinovic D, Milosevic A, Marinkovic J, Vukcevic V, Ristic A, Asanin M, Stankovic G. Timing of invasive strategy in NSTEMI-ACS patients and effect on clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2015; 241: 48 - 54.

279. Bonello L, Laine M, Puymirat E, Lemesle G, Thuny F, Paganelli F, Michelet P, Roch A, Kerbaul F, Boyer L. Timing of Coronary Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes and Clinical Outcomes: An Updated Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 2267 - 2276.

280. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut E, Van't Hof AWJ, Badings EA, Neumann FJ, Kastrati A, Sciahbasi A, Reuter PG, Lapostolle F, Milosevic A, Stankovic G, Milasinovic D, Vonthein R, Desch S, Thiele H. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute

coronary syndrome: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2017; 390: 737 - 746.

281. Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Hofsten D, Klovgaard L, Holmvang L, Helqvist S, Jorgensen E, Galatius S, Pedersen F, Bang L, Saunamaki K, Clemmensen P, Linde JJ, Heitmann M, Wendelboe Nielsen O, Raymond IE, Kristiansen OP, Svendsen IH, Bech J, Dominguez Vall-Lamora MH, Kragelund C, Hansen TF, Dahlgaard Hove J, Jorgensen T, Fornitz GG, Steffensen R, Jurlander B, Abdulla J, Lyngbaek S, Elming H, Therkelsen SK, Abildgaard U, Jensen JS, Gislason G, Kober LV, Engstrom T. Early Versus Standard Care Invasive Examination and Treatment of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2018; 138: 2741 - 2750.

282. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: A meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1319 - 1325.

283. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L, FIR Collaboration. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2435 - 2445.

284. 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.

285. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 251 - 256.

286. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, Salanti G, Windecker S. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018; 360: k504.

287. Nordmann AJ., Hengstler P., Leimenstoll BM., Harr T., Young J., C Bucher H. Clinical outcomes of stents versus balloon angioplasty in non-acute coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2004; 25: 69 - 80.

288. Moses JW, Mehran R, Nikolsky E, Lasala JM, Corey W, Albin G, Hirsch C, Leon MB, Russell ME, Ellis SG, Stone GW. Outcomes with the paclitaxel-eluting stent in patients with acute coronary syndromes: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1165 - 1171.

289. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park SJ, Perry R, Racz M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009; 119: 3198 - 3206.

290. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, Pedrazzini G, Hornig B, Bertel O, Bonetti P, De Servi S, Brunner-La Rocca HP, Ricard I, Pfisterer M. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010; 363: 2310 - 2319.

291. 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.

292. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tuller D, von Birgelen C, Roffi M, Moschovitis A, Khattab AA, Wenaweser P, Bonvini R, Pedrazzini G, Kornowski R, Weber K, Trelle S, Luscher TF, Taniwaki M, Matter CM, Meier B, Juni P, Windecker S. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012; 308: 777 - 787.

293. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, Bhatt DL, Slater J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012; 125: 2873 - 2891.

294. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan EL, Faxon DP, Feit F. Bare

metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f6625.

295. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, Vranckx P, Campo G, Tumscitz C, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Marchesini J, Parrinello G. Two-year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia study). *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 20 - 28.

296. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Airolidi F, Ferlini M, Liistro F, Dellavalle A, Vranckx P, Briguori C; ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 805 - 815.

297. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al.; LEADERS FREE Investigators. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2015; 373: 2038 - 2047.

298. Garot P, Morice MC, Tresukosol D³, et al.; LEADERS FREE Investigators. 2-Year Outcomes of High Bleeding Risk Patients After Polymer-Free Drug-Coated Stents. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 162 - 171.

299. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuhler M, Vranckx P, Juni P. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015; 385: 2465 - 2476.

300. Nardin M, Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A, Suryapranata H, De Luca G. Radial vs Femoral Approach in Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Curr Vasc Pharmacol* 2017; 16: 79 - 92.

301. Ranasinghe I, Alprandi-Costa B, Chow V, Elliott JM, Waites J, Counsell JT, Lopez-Sendon J, Avezum A, Goodman SG, Granger CB, Brieger D. Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999 - 2007. *Am J Cardiol* 2011; 108: 617 - 624.

302. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 1577 - 1583.

303. Davierwala PM., Verevkin A, Leontyev S, Misfeld M, Borger MA., Mohr FW. Does Timing of Coronary Artery Bypass Surgery Affect Early and Long-Term Outcomes in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction? *Circulation* 2015; 132: 731 - 740.

304. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, Bjursten H, Dreifaldt M, Holmgren A, Ivert T, Nozohoor S, Barbu M, Svedjeholm R, Jeppsson A. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: A nationwide study. *Eur Heart J* 2016; 37: 189 - 197.

305. Tomsic A, Schotborgh MA, Manshanden JS, Li WW, de Mol BA. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 849 - 856.

306. Gherli R, Mariscalco G, Dalen M, Onorati F, Perrotti A, Chocron S, Verhoye JP, Gulbins H, Reichart D, Svenarud P, Faggian G, Santarpino G, Fischlein T, Maselli D, Dominici C, Musumeci F, Rubino AS, Mignosa C, De Feo M, Bancone C, Gatti G, Maschietto L, Santini F, Nicolini F, Gherli T, Zanobini M, Kinnunen EM, Ruggieri VG, Rosato S, Biancari F. Safety of preoperative use of ticagrelor with or without aspirin compared with aspirin alone in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass grafting. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 921 - 928.

307. Nijjer SS, Watson G, Athanasiou T, Malik IS. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J* 2011; 32: 2970 - 2888.

308. Held C, senblad N, Bassand J-P, Becker RC., Cannon CP., Claeys MJ., Harrington RA., Horrow J, Husted S, James SK., Mahaffey KW., Nicolau JC., Scirica BM., Storey RF., Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. Results From the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011 57: 672 - 684.
309. Smith PK., Goodnough LT., Levy JH., Poston RS., Short MA., Weerakkody GJ., LeNarz LA. Mortality Benefit With Prasugrel in the TRITON-TIMI 38 Coronary Artery Bypass Grafting Cohort. Risk-Adjusted Retrospective Data Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 388 - 389.
310. Hansson C, Rexusius H, Dellborg M, Albertsson P, Jeppsson A. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in real-life acute coronary syndrome patients treated with clopidogrel or ticagrelor. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2014; 46: 699 - 705.
311. Mohammad WA, Ashraf Z, Sayed HF. Urgent versus elective coronary artery bypass grafting in acute coronary artery syndrome. *J Egypt Soc Cardio-Thoracic Surg* 2018; 26: 17 - 23.
312. Malm CJ, Hansson EC, Akesson J, Andersson M, Hesse C, Shams Hakimi C, Jeppsson A. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: A prospective observational study. *Br J Anaesth* 2016; 117: 309 - 315.
313. Kwak YL, Kim JC, Choi YS, Yoo KJ, Song Y, Shim JK. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1994 - 2002.
314. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, Ballotta A, De Benedetti D, Conti D; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 123 - 129.
315. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ, Cho P, Sell J, Fan J, Antonino MJ, Tantry US, Gurbel PA. Platelet function measurement based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 261 - 269.
316. Ranucci M, Colella D, Baryshnikova E, Di Dedda U; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Effect of preoperative P2Y₁₂ and thrombin platelet receptor inhibition on bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2014; 113: 970 - 976.
317. Vries MJ, Bouman HJ, Olie RH, Veenstra LF, Zwaveling S, Verhezen PW, Ten Cate-Hoek AJ, Ten Cate H, Henskens YM, van der Meijden PE. Determinants of agreement between proposed therapeutic windows of platelet function tests in vulnerable patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3: 11 - 17.
318. Solo K, Lavi S, Choudhury T, et al. Pre-operative use of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a systematic review and updated meta-analysis. *J Thorac Dis* 2018; 10: 3444 - 3459.
319. Hwang D, Lee JM, Rhee TM, et al. The effects of preoperative aspirin on coronary artery bypass surgery: a systematic meta-analysis. *Korean Circ J* 2019; 49: 498 - 510.
320. Lim E, Ali Z, Ali A, Routledge T, Edmonds L, Altman DG, Large S. Indirect comparison meta-analysis of aspirin therapy after coronary surgery. *BMJ* 2003; 327: 1309.
321. Gavaghan TP, Gebiski V, Baron DW. Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery. A placebo-controlled, randomized study. *Circulation* 1991; 83: 1526 - 1533.
322. Chakos A, Jbara D, Singh K, Yan TD., Tian D. Network meta-analysis of antiplatelet therapy following coronary artery bypass grafting (CABG): none versus one versus two antiplatelet agents. *Ann Cardiothorac Surg* 2018; 7: 577 - 585.
323. Fox KA.A., 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.

324. Sørensen R, Abildstrøm SZ, Hansen PR, Hvelplund A, Andersson C, Charlot M, Fosbøl EL, Køber L, Madsen JK, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Efficacy of Post-Operative Clopidogrel Treatment in Patients Revascularized With Coronary Artery Bypass Grafting After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1202 - 1209.

325. Bomb R, Oliphant CS, Khouzam RN. Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Artery Bypass Grafting in the Setting of Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2015; 116: 148 - 154.

326. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004; 25: 190 - 198.

327. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfredsson J, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Windhausen F, Sabatine MS. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 106 - 111.

328. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2375 - 2384.

329. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, Oldroyd KG, Flather M, Roughton M, Nihoyannopoulos P, Bagger JP, Morgan K, Beatt KJ. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDIA (Coronary Artery Revascularization in DIAbetes) trial. *JACC* 2010; 55: 432 - 440.

330. Verma S, Farkouh ME, Yanagawa B, Fitchett DH, Ahsan MR, Ruel M, Sud S, Gupta M, Singh S, Gupta N, Cheema AN, Leiter LA, Fedak PW, Teoh H, Latter DA, Fuster V, Friedrich JO. Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 317 - 328.

331. 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, Schlij 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.

332. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, Williams DO, Slater J, Cutlip DE, Feit F. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ* 2012; 345: e5170.

333. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N, Imani F, de Jaegere PP, Sianos G, van Domburg RT, Serruys PW. The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2007; 28: 26 - 32.

334. 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.

335. Chang TI, Shilane D, Kazi DS, Montez-Rath ME, Hlatky MA, Winkelmayer WC. Multivessel coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 2042 - 2049.

336. Zheng H, Xue S, Lian F, Huang RT, Hu ZL, Wang YY. Meta-analysis of clinical studies

comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43: 459 - 467.

337. 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.

338. Tsai TT, Messenger JC, Brennan JM, Patel UD, Dai D, Piana RN, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Dokholyan RS, Peterson ED, Douglas PS. Safety and efficacy of drug-eluting stents in older patients with chronic kidney disease: a report from the linked CathPCI Registry-CMS claims database. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1859 - 1869.

339. Shenoy C, Boura J, Orshaw P, Harjai KJ. Drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease: a prospective registry study. *PLoS One* 2010; 5: e15070.

340. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491 - 499.

341. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328 - 2334.

342. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Joo GW, Chae IH, Choi DJ, Oh BH, Lee MM, Park YB, Kim HS. Renal toxicity evaluation and comparison between Visipaque (iodixanol) and Hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 924 - 930.

343. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, Gelormini JL, Labinaz M, Moreyra AE. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007; 115: 3189 - 3196.

344. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, Ree M, Shah AI, Burchette RJ. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1038 - 1046.

345. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Micheletti C, Bellandi F. Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 456 - 462.

346. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, Ommen VV, Wildberger JE. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 389: 1312 - 1322.

347. Giacoppo D, Gargiulo G, Buccheri S, Aruta P, Byrne RA, Cassese S, Dangas G, Kastrati A, Mehran R, Tamburino C, Capodanno D. Preventive Strategies for Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Procedures: Evidence From a Hierarchical Bayesian Network Meta-Analysis of 124 Trials and 28 240 Patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2017; 10: doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004383.

348. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, Conner TA, Chertow GM, Bhatt DL, Shunk K, Parikh CR, McFalls EO, Brophy M, Ferguson R, Wu H, Androsenko M, Myles J, Kaufman J, Palevsky PM, Group PT. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med* 2018; 378: 603 - 614.

349. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625 - 634.

350. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625 - 634.

351. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, Col J, White HD; SHOCK Investigators. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006; 295: 2511 - 2515.

352. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U; CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2017; 377: 2419 - 2432.

353. Thiele H, Akin I, Sandri M, de Waha-Thiele S, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Jobs A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Hunziker L, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Zeymer U, Desch S, Investigators C-S. One-Year Outcomes after PCI Strategies in Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2018; 379: 1699 - 1710.

354. Gaşior P, Desperak P, Gierlaszyńska K, et al. Percutaneous coronary intervention in treatment of multivessel coronary artery disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej* 2013; 9: 136 - 145.

355. Smilowitz NR, Alviar CL, Katz SD, Hochman JS. Coronary Artery Bypass Grafting Versus Percutaneous Coronary Intervention for Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Am Heart J* 2020; doi: 10.1016/j.ahj.2020.01.020.

356. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K, Investigators I-SIT. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012; 367: 1287 - 1296.

357. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G, Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013; 382: 1638 - 1645.

358. Unverzagt S, Buerke M, de Waha A, Haerting J, Pietzner D, Seyfarth M, Thiele H, Werdan K, Zeymer U, Prondzinsky R. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3: CD007398.

359. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann FJ, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Hambrecht R, Bohm M, Werdan K, Felix SB, Hennersdorf M, Schneider S, Ouarrak T, Desch S, de Waha-Thiele S, Investigators IIT. Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Long-Term 6-Year Outcome of the Randomized IABP-SHOCK II Trial. *Circulation* 2018.

360. Hajjar, L.A., Teboul, J. Mechanical Circulatory Support Devices for Cardiogenic Shock: State of the Art. *Crit Care* 2019; 23: 76. doi:10.1186/s13054-019-2368-y.

361. Elbadawi A, Elgendy IY, Mahmoud K, et al. Temporal Trends and Outcomes of Mechanical Complications in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 1825 - 1836.

362. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290: 86 - 97.

363. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease:

- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 682 - 692.
364. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 659 - 672.
365. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, van Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation* 2005; 112: 924 - 934.
366. Taylor RS, Una IB, Critchley JA, Capewell IS. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 369 - 374.
367. 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.
368. Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O'Halloran PD. Psychoeducational rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011; 31: 273 - 281.
369. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD001800.
370. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20: 620 - 640.
371. Booth JN, 3rd, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol* 2014; 113: 933 - 940.
372. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1 - 12.
373. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, Voller H, Jensen K, Schmid JP, Cardiac Rehabilitation Section EAoPCicwtIoMB, Informatics DoMBUoH, the Cochrane M, Endocrine Disorders Group IoGPH-HUDG. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 1914 - 1939.
374. Cheng W, Zhang Z, Cheng W, Yang C, Diao L, Liu W. Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 1864 - 1872.
375. Lahtinen M, Toukola T, Junttila MJ, Piira OP, Lepojarvi S, Kaariainen M, Huikuri HV, Tulppo MP, Kiviniemi AM. Effect of Changes in Physical Activity on Risk for Cardiac Death in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2018; 12: 143 - 148.
376. Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, et al. Psychosocial Aspects in Cardiac Rehabilitation: From Theory to Practice. A Position Paper From the Cardiac Rehabilitation Section of The European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology* 2015; 22: 1290 - 1306.
377. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 659 - 672.
378. Lamotte M, Niset G, van de Borne P. The effect of different intensity modalities of resistance training on beat-to-beat blood pressure in cardiac patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 12 - 17.
379. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D,

Collier T, De Backer G, Faergeman O, Group ES. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1999 - 2012

380. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D, Investigators G. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2194 - 2204.

381. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial. *Br J Gen Pract* 2010; 60: 40 - 46.

382. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation* 2010; 121: 63 - 70.

383. 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.

384. Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O'Halloran PD. Psychoeducational rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011; 31: 273 - 281.

385. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD001800.

386. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20: 620 - 640.

387. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, Voller H, Jensen K, Schmid JP, Cardiac Rehabilitation Section EAoPCicwtIoMB, Informatics DoMBUoH, the Cochrane M, Endocrine Disorders Group IoGPH-HUDG. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 1914 - 1939.

388. Fidalgo ASF, Farinatti P, Borges JP, de Paula T, Monteiro W. Institutional Guidelines for Resistance Exercise Training in Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Sports Med* 2019; 49: 463 - 475.

389. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training. *Eur Heart J* 2010; 31: 1967 - 1976.

390. Lawler, PR, Filion, KB, Eisenberg, MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2011; 162: 571 - 584.

391. Booth JN, 3rd, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol* 2014; 113: 933 - 940.

392. Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; 57: 443 - 453.

393. de Vries H, Kemps HM, van Engen-Verheul MM, Kraaijenhagen RA, Peek N. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. *Eur Heart J* 2015; 36: 1519 - 1528.

394. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1 - 12.
395. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, Hagstrom E, Hochman JS, Koenig W, Lonn E, Nicolau JC, Steg PG, Vedin O, Wallentin L, White HD, Investigators S. Physical Activity and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1689 - 1700.
396. Piepoli MF, Corra U, Dendale P, et al. Challenges in secondary prevention after acute myocardial infarction: A call for action. *European Journal of Preventive Cardiology* 2016; 23: 1994 - 2006.
397. Mezzani A., Hamm L.F., Jones A.M., McBride P.E., Moholdt T., Stone J.A., Williams M.A. et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *European Journal of Preventive Cardiology* 2013; 20: 442 - 467.
398. Piepoli M.F., Corrà U., Adamopoulos S., Benzer W., Bjarnason-Wehrens B., Cupples M., Giannuzzi P. et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: A Policy Statement from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology* 2014; 21: 664 - 681.
399. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290: 86 - 97.
400. Thomson CC, Rigotti NA. Hospital- and clinic-based smoking cessation interventions for smokers with cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45: 459 - 479.
401. Meine T.J., Richard P. et al. Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban: before and after study. *BMJ* 2004; 328: 977 - 980.
402. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD000031.
403. 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.
404. Rigotti NA, Clair C, Munafo MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD001837.
405. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD006103.
406. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD009329.
407. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014; 129: 28 - 41.
408. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD008286.
409. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 4. Art. No.: CD013308. DOI: 10.1002/14651858.CD013308.
410. Trichopoulou A., Bamia C., Norat T. et al. Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction: the EPIC-Elderly Study. *Eur J Epidemiol* 2007; 22: 871 - 881.
411. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the

Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1189 - 1196.

412. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Investigators PS. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279 - 1290.

413. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014; 349: g4490.

414. Freeman AM, Morris PB, Barnard N, Esselstyn CB, Ros E, Agatston A, Devries S, O'Keefe J, Miller M, Ornish D, Williams K, Kris-Etherton P. Trending Cardiovascular Nutrition Controversies. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1172 - 1187.

415. Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, Dagenais G, Gupta R, Mohan V, Lear S, Bangdiwala SI, Schutte AE, Wentzel-Viljoen E, Avezum A, Altuntas Y, Yusoff K, Ismail N, Peer N, Chifamba J, Diaz R, Rahman O, Mohammadifard N, Lana F, Zatonska K, Wielgosz A, Yusufali A, Iqbal R, Lopez-Jaramillo P, Khatib R, Rosengren A, Kutty VR, Li W, Liu J, Liu X, Yin L, Teo K, Anand S, Yusuf S, Prospective Urban Rural Epidemiology study i. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017; 390: 2037 - 2049.

416. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG, 2nd, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Gioni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulou A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kauhanen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knudman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J, Emerging Risk Factors Collaboration E-CVDUKBASG. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018; 39: 1513 - 1523.

417. Collaborators GBDA. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990 - 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 392: 1015 - 1035.

418. Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, Ades PA, West CP, Somers VK, Lopez-Jimenez F. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1368 - 1377.

419. Jackson Ch L, Joshy G, Lewington S et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016; 388: 776 - 786.

420. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, Sweis RN, Lloyd-Jones DM. Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 280 - 287.

421. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2285 - 2295.

422. SPRINT Research Group, Wright JT, Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC, Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103 - 2116.

423. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957 - 967.

424. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O., Buse J., Deedwania P., Gale E.A.M., Howard B.V., Kirkman M. S., Kosiborod M., Reaven P., Sherwin R.S. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care* 2009; 32: 187 - 192.

425. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* Jan 2019; 42 (Supplement 1): S61 - S70.

426. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* Jan 2019; 42 (Supplement 1): S90 - S102.

427. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(9): CD008012.

428. Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2013; 75: 335 - 349.

429. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Liu Z, West R, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 247 - 259.

430. Pogossova N, Saner H, Pedersen SS, et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 1290 - 1306.

431. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, Grobbee DE, Bots ML, Reddy KS, Cidambi R, Bompont S, Billot L, Rodgers A, UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 918 - 929.

432. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, Bansilal S, Fernandez-Ortiz A, Alvarez L, Guzman L, Linares JC, Garcia F, D'Aniello F, Arnaiz JA, Varea S, Martinez F, Lorenzatti A, Imaz I, Sanchez-Gomez LM, Roncaglioni MC, Baviera M, Smith SC, Jr, Taubert K, Pocock S, Brotons C, Farkouh ME, Fuster V. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2071 - 2082.

433. Gurfinkel E., Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) study. *Eur Heart J* 2004; 25: 25 - 31.

434. Ciczewski A., Bilinska Z.T. et al. Inf luenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD Study. *Eur Heart J* 2008; 29: 1350 - 1358.

435. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(5): CD005050.

436. Caldeira D, Costa J, Vaz-Carneiro A. [Analysis of the Cochrane Review: Influenza Vaccines for Preventing Cardiovascular Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5: CD005050]. *Acta Med Port* 2015; 28: 424 - 426.

437. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart* 2016; 102: 1953 - 1956.

438. Caldeira D, Ferreira JJ, Costa J. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease

mortality. Lancet 2018; 391: 426 - 427.

439. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346: 877 - 883.

440. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 225 - 237.

441. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (с изменениями и дополнениями от 22 февраля 2019 г.).

442. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. N 173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми".

443. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. New Engl J Med 1999; 341: 709 - 717.

Приложение А1

Состав рабочей группы

Президиум рабочей группы:

член-корр. РАН, проф. Барбараш О.Л. (Кемерово)

проф. Дупляков Д.В. (Самара)

проф. Затейщиков Д.А. (Москва)

проф. Панченко Е.П. (Москва)

д.м.н. Шахнович Р.М. (Москва)

д.м.н. Явелов И.С. (Москва)

к.м.н. Яковлев А.Н. (Санкт-Петербург)

Другие члены рабочей группы:

проф. Абугов С.А. (Москва)

академик РАН, проф. Алекян Б.Г. (Москва)

проф. Архипов М.В. (Екатеринбург)

проф. Васильева Е.Ю. (Москва)

проф. Галявич А.С. (Казань)

проф. Ганюков В.И. (Кемерово)

проф. Гиляревский С.Р. (Москва)

к.м.н. Голубев Е.П. (Москва)

академик РАН, проф. Голухова Е.З. (Москва)

проф. Грацианский Н.А. (Москва)

проф. Карпов Ю.А. (Москва)

проф. Космачева Е.Д. (Краснодар)

проф. Лопатин Ю.М. (Волгоград)

проф. Марков В.А. (Томск)

проф. Никулина Н.Н. (Рязань)

к.м.н. Певзнер Д.В. (Москва)
проф. Погосова Н.В. (Москва)
проф. Протопопов А.В. (Красноярск)
проф. Скрыпник Д. В (Москва)
проф. Терещенко С.Н. (Москва)
проф. Устюгов С.А. (Красноярск)
д.м.н. Хрипун А.В. (Ростов-на-Дону)
проф. Шалаев С.В. (Тюмень)
проф. Шпектор А.В. (Москва)
проф. Якушин С.С. (Рязань).

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение А2

Методология разработки клинических рекомендаций

В основе рекомендаций лежат результаты крупных кооперативных исследований, метаанализов, регистров, которые являются основой и для других национальных и международных клинических рекомендаций. Учтены основные положения рекомендаций по диагностике и лечению ОКСбпСТ Европейского кардиологического общества (2015 год) и Американских Коллегии кардиологов/Ассоциации сердца (2014 год), рекомендаций Европейского кардиологического общества по реваскуляризации миокарда (2018 год), рекомендации Европейского кардиологического общества по двойной антитромбоцитарной терапии (2017 год), рекомендаций Европейского кардиологического общества по хроническим коронарным синдромам (2019 год), а также обновленных версий рекомендаций указанных профессиональных сообществ по антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий (2016-2019 годы). При этом учитывались отличия и особенности оказания медицинской помощи пациентам с ОКС в Российской Федерации.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог.
2. Врач-анестезиолог-реаниматолог.
3. Фельдшер скорой медицинской помощи.
4. Врач скорой медицинской помощи.
5. Врач-терапевт.
6. Врач-терапевт участковый.
7. Врач общей практики (семейный врач).
8. Врач - сердечно-сосудистый хирург.
9. Врач по рентгеноваскулярным методам диагностики и лечения.

Шкала оценки классов рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК)

Вследствие того, что члены Российского кардиологического общества входят в состав Европейского общества кардиологов и также являются его членами, все рекомендации

Европейского общества кардиологов (ЕОК) формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами европейских рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов. В связи с этим формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающих доступность медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций (Таблицы 1, 2, 3, 4, 5).

Таблица 1. Классы показаний согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов (ЕОК)

Класс рекомендаций ЕОК	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/ показано
II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/не эффективны, а в ряде случаев могут приносить вред.	Не рекомендуется применять

Таблица 2. Уровни достоверности доказательств согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов (ЕОК)

	Уровни достоверности доказательств ЕОК
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований

С	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров
---	---

Таблица 3. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 4. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 5. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических,

диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию - не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3

Связанные документы

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (с изменениями и дополнениями от 22 февраля 2019 г.).

2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2015 г. N 405ан "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы)".

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 июля 2016 г. N 520н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи".

4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. N 173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми".

5. "Методические рекомендации по оценке достоверности доказательств и убедительности

рекомендаций" ФГБУ "ЦЭКМП" Минздрава России, 2018.

Приложение Б

Алгоритмы ведения пациента

Приложение Б1

Выбор стратегии ведения пациента с ОКСбпST



Примечание: КГ - коронарная ангиография с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда.

Приложение Б2

Выбор пероральных антитромботических препаратов для лечения ОКСбпST



<*> Предпочтительнее сочетания АСК** с клопидогрелом** у пациентов с ОКСбпST, подвергнутых стентированию КА, не имеющих высокого риска кровотечений и противопоказаний.

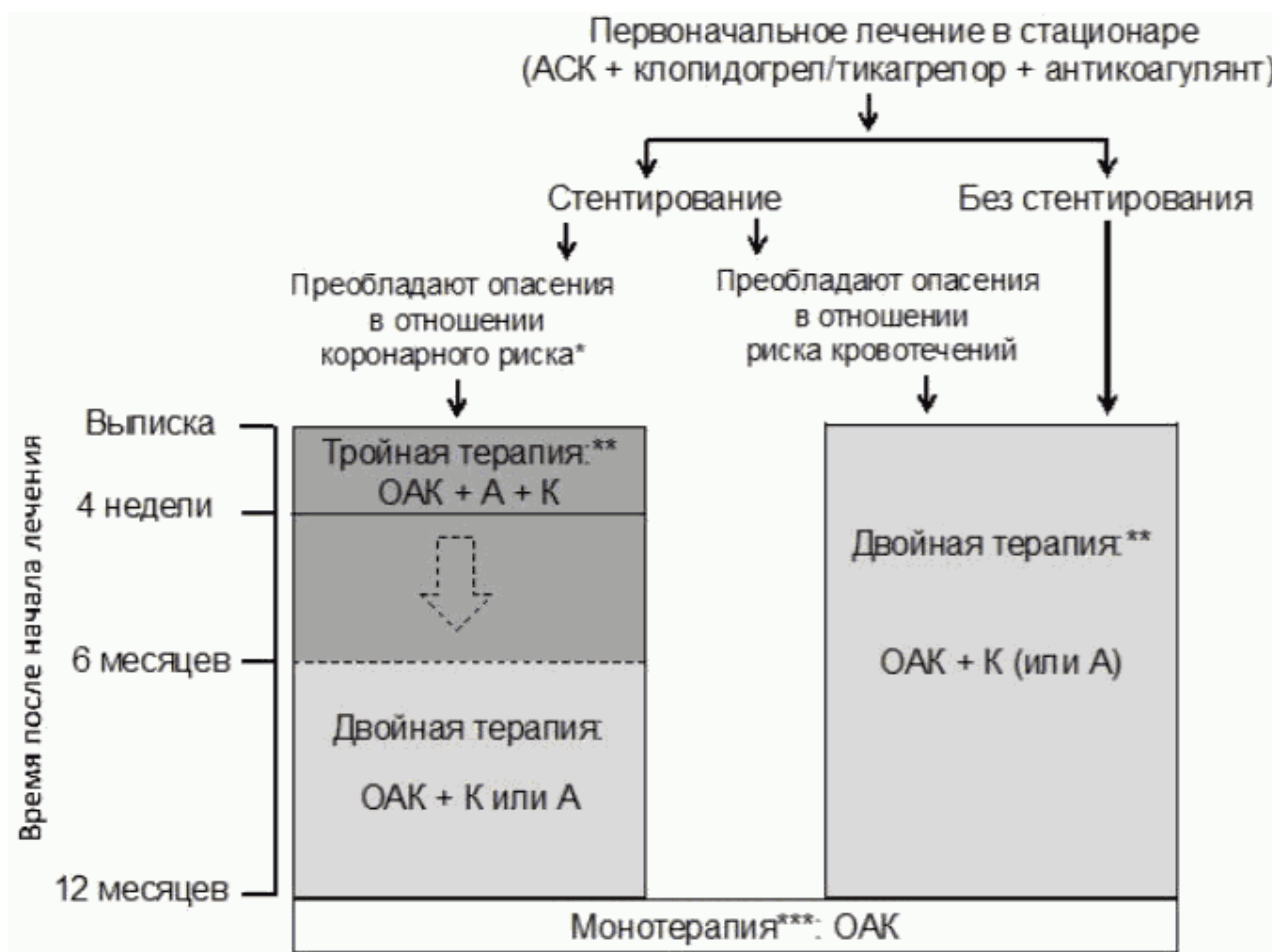
<***> Предпочтительнее сочетания АСК** с клопидогрелом** у пациентов с умеренным или высоким коронарным риском, не имеющих высокого риска кровотечений и противопоказаний.

Примечания: АСК** - ацетилсалициловая кислота**; ОАК - антикоагулянты для приема внутрь (апиксабан**, дабигатрана этексилат**, ривароксабан** или препарат из группы непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К)).

В начале лечения осуществляется парентеральное введение антикоагулянта вплоть до 8-х суток с более ранней отменой после успешного ЧКВ или при быстрой выписке; начинать применение апиксабана**, дабигатрана этексилата**, ривароксабана** рекомендуется после прекращения парентерального введения лечебных доз антикоагулянтов; терапевтическая доза препарата из группы непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) должна быть подобрана до отмены парентерального антикоагулянта. У пациентов, получавших непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К) до возникновения ОКСбпST, вместо парентерального введения антикоагулянтов предпочтительно продолжить пероральный прием препарата из группы непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) при условии поддержания значений МНО не ниже 2,0 (при ЧКВ не ниже 2,5).

Приложение Б3

Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с ОКСбпST, нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов



<*> ОКС, а также особенности коронарной анатомии/ЧКВ, способные повысить риск ИМ (тромбоз стента для коронарных артерий*** в анамнезе, возникший на адекватной антитромбоцитарной терапии; имплантация СВЛ*** первого поколения; стентирование единственной оставшейся КА; диффузное многососудистое поражение у пациентов с СД; скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²; одновременная имплантация ≥ 3 стентов для коронарных артерий***; одновременное вмешательство на 3-х и более стенозах; бифуркационное стентирование и установка двух стентов для коронарных артерий***; длина стентированных сегментов > 60 мм; вмешательство на хронических окклюзиях; ИМ с подъемом сегмента ST в анамнезе).

<**> При очень высоком коронарном риске тройная антитромботическая терапия может быть продлена.

<***> При очень высоком коронарном риске двойная антитромботическая терапия может быть продолжена более 12 месяцев.

Примечания: АСК** - ацетилсалициловая кислота** в дозе 75-100 мг 1 раз в сутки; К - клопидогрел** в дозе 75 мг 1 раз в сутки; ОАК - антикоагулянты для приема внутрь (апиксабан**, дабигатрана этексилат**, ривароксабан** или препарат из группы непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К)).

Информация для пациентов

Острый коронарный синдром - период обострения ишемической болезни сердца, когда наиболее велика вероятность возникновения инфаркта миокарда и смерти. Наиболее частое проявление ишемии миокарда - ощущение боли или дискомфорта за грудиной. В случаях, когда эти ощущения недавно появились, участились или утяжелились - особенно если они стали возникать в покое, при незначительной физической нагрузке или носить затяжной характер - необходимо срочно обратиться за медицинской помощью (оптимально - вызвать бригаду Скорой медицинской помощи). В подобной ситуации важно оценить выраженность проявлений болезни, опасность осложнений и своевременно обнаружить другие заболевания, способствующие возникновению острого коронарного синдрома, усугубляющие его тяжесть или похожие на него по своим проявлениям. Все это может сделать только врач. Если наличие острого коронарного синдрома подтвердится, врач выберет оптимальный способ лечения, который наряду с лекарственными препаратами в виде таблеток, инъекций и инфузий может включать рентгеновское исследование сосудов сердца, откладывая которое во многих случаях нельзя. По результатам этого исследования станет ясно, есть ли необходимость в восстановлении проходимости коронарных сосудов, и если есть - как и насколько срочно это надо делать.

Важно понимать, что в большинстве случаев острого коронарного синдрома - проявление прогрессирования атеросклероза, который развивается во всех артериях человека. Поэтому после выписки повышенная угроза повторного возникновения осложнений, связанных с нарушением целостности атеросклеротических бляшек, приводящим к тромбозу, будет сохраняться долго. Поэтому очень важно не прекращать лечение, начатое в стационаре, и сосредоточить усилия на устранении факторов, способствующих прогрессированию атеросклероза (бросить курить, обеспечить регулярную физическую активность, соблюдение диеты, разработанной для таких случаев, избавиться от избыточной массы тела, поддерживать низкие значения холестерина в крови, обеспечить стойкую нормализацию АД при наличии артериальной гипертонии, поддерживать нормальный уровень сахара в крови при наличии сахарного диабета). Преждевременное прекращение приема некоторых препаратов существенно увеличивает риск возникновения инфаркта миокарда и смерти от ишемической болезни сердца, поэтому нельзя этого делать, не посоветовавшись с врачом.

Приложение Г

Приложение Г1

Критерии диагностики инфаркта миокарда

Изложены согласно Четвертому универсальному определению ИМ [9].

Критерии диагностики острого ИМ

Термин "острый ИМ" используется в случаях, когда наряду с доказательством острого повреждения миокарда (характерная динамика уровня биомаркеров в крови) имеются свидетельства острой ишемии миокарда.

Критерии диагностики острого ИМ 1 и 2 типов

Повышение и/или снижение концентрации сердечного тропонина в крови, которая должна как минимум однократно превысить 99-й перцентиль верхней референсной границы у пациентов без исходного повышения уровня сердечного тропонина в крови, либо его увеличение > 20% при

исходно повышенном уровне сердечного тропонина, если до этого он оставался стабильным (вариация $\leq 20\%$) или снижался, в сочетании с хотя бы одним критерием острой ишемии миокарда.

Симптомы ишемии миокарда:

- Остро возникшие (или предположительно остро возникшие) ишемические изменения на ЭКГ;
- Появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- Подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости, характерных для ишемической этиологии;
- Выявление внутрикoronарного тромбоза при коронарной ангиографии или атеротромбоза (или признаков нестабильной АБ) на аутопсии (для ИМ 1 типа).

Критерии дифференциальной диагностики ИМ 1 и 2 типов представлены на [рисунке 3](#).

Критерии диагностики острого ИМ 3 типа

Сердечная смерть у пациента с симптомами, указывающими на ишемию миокарда, сопровождающимися предположительно новыми ишемическими изменениями ЭКГ или фибрилляцией желудочков, в случаях, когда пациент умирает до появления возможности взятия образцов крови или раньше, чем отмечается повышение активности биохимических маркеров некроза миокарда в крови, или наличие ИМ подтверждено на аутопсии. При выявлении на аутопсии ИМ в сочетании со свежим или недавно возникшим атеротромбозом (или признаками нестабильной АБ) в инфаркт-связанной коронарной артерии ИМ 3 типа должен быть реклассифицирован в ИМ 1 типа.

Критерии диагностики острого ИМ 4а типа (первые 48 часов после процедуры ЧКВ)

Повышение концентрации сердечного тропонина в крови более 5 раз от 99-го перцентиля верхней референсной границы у пациентов с исходно нормальным уровнем в крови (если до процедуры концентрация тропонина в крови была повышена и стабильна (вариация $\leq 20\%$) или снижалась, после процедуры он должен повыситься $> 20\%$) в сочетании как минимум с одним из признаков острой ишемии миокарда:

- Остро возникшие ишемические изменения ЭКГ;
- Появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- Подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости в виде паттерна, характерного для ишемической этиологии;
- Ангиографические признаки, указывающие на ограничения коронарного кровотока, связанные с процедурой (диссекция КА, окклюзия/тромбоз крупной эпикардальной/боковой ветви, разрушение коллатерального кровотока или дистальная эмболизация);
- Посмертное выявление тромба, связанного с процедурой, в целевой артерии, или область некроза в миокарде, кровоснабжаемом этой артерией.

Критерии диагностики острого ИМ 4b типа

Критерии острого ИМ 1 типа в сочетании с тромбозом стента для коронарных артерий***, документированным при коронарной ангиографии или на аутопсии.

Критерии диагностики острого ИМ 4с типа

Критерии острого ИМ 1 типа, когда при коронарной ангиографии единственной причиной возникновения ИМ представляется рестеноз (не выявляются другие поражения, потенциально

связанные с развившимся ИМ, нет признаков внутрикоронарного тромбоза).

Критерии диагностики острого ИМ 5 типа (первые 48 часов после операции КШ)

Повышение концентрации сердечного тропонина в крови более 10 раз от 99-го перцентиля от верхней референсной границы у пациентов с исходно нормальным уровнем в крови (если до процедуры концентрация тропонина в крови была повышена и стабильна (вариация $\leq 20\%$) или снижалась, после процедуры он должен повыситься $> 20\%$) в сочетании как минимум с одним из признаков острой ишемии миокарда:

- Появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- Подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости в виде паттерна, характерного для ишемической этиологии;
- Острая окклюзия шунта или нативной коронарной артерии, документированная при коронарной ангиографии.

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

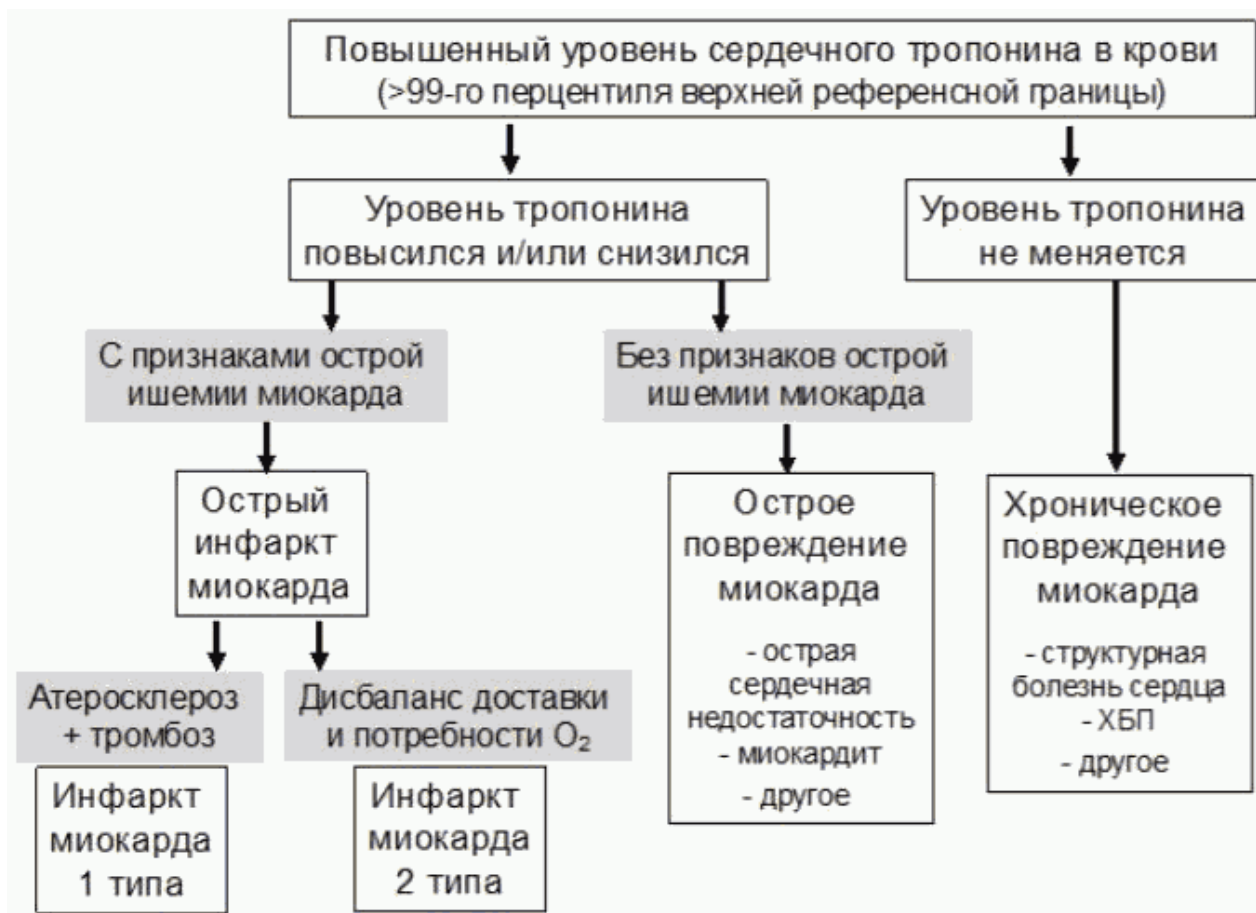


Рисунок 3. Диагностика и дифференциальная диагностика острого инфаркта миокарда 1 и 2 типов [9].

Критерии диагностики ранее перенесенного ИМ

- Патологические зубцы Q на ЭКГ (с наличием предшествующих симптомов или без них) при отсутствии ишемических причин для их появления.
- Подтверждение с помощью методов визуализации наличия участков миокарда с потерей жизнеспособности, характерных для ишемической этиологии;
- Морфологические находки, характерные для перенесенного ИМ.

Приложение Г2

Лекарственные средства, догоспитальное применение которых влияет на последующее лечение пациента с ОКСбпST

Препарат	Что учитывается	Как влияет на последующее лечение
Ацетилсалициловая кислота**	Нагрузочная доза	Разжевать 150-325 мг ацетилсалициловой кислоты**, если нагрузочная доза на догоспитальном этапе не дана; в остальных случаях продолжить прием в дозе 75-100 мг 1 раз в сутки.
Ацетилсалициловая кислота**	Длительный прием	Если пациент регулярно принимал АСК** как минимум в предшествующую неделю, нагрузочная доза не требуется.
Тикагрелор**	Нагрузочная доза	180 мг вне зависимости от предшествующего использования клопидогрела** (при отсутствии противопоказаний); если нагрузочная доза принята на догоспитальном этапе - через 12 ч принять 90 мг, затем по 90 мг 2 раза в сутки.
Тикагрелор**	Длительный прием	Если пациент постоянно принимает тикагрелор**, продолжить в дозе 90 мг 2 раза в сутки без дополнительной нагрузочной дозы (перед ЧКВ дополнительно принять 90 мг).
Клопидогрел**	Нагрузочная доза	Если не планируется ЧКВ - 300 мг, со следующих суток - по 75 мг ежедневно. Если планируется ЧКВ - 600 мг; возможен также переход на тикагрелор** - первая доза 180 мг (если нет противопоказаний). Со следующих суток по 75 мг ежедневно.
Клопидогрел**	Длительный прием	Пациентам, длительно получающим клопидогрел**, дополнительную нагрузочную дозу давать нецелесообразно, однако перед ЧКВ рекомендуется дополнительный прием

		600 мг.
Прасугрел	Нагрузочная доза	60 мг у пациентов, не получавших других ингибиторов P2Y ₁₂ -рецептора тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) (при отсутствии противопоказаний), со следующих суток по 10 мг ежедневно (у пациентов в возрасте ³ 75 лет, с массой тела ниже 60 кг - по 5 мг ежедневно).
Прасугрел	Длительный прием	Если пациент постоянно принимает прасугрел, продолжить в дозе 10 мг ежедневно (у пациентов в возрасте ³ 75 лет, с массой тела ниже 60 кг - по 5 мг ежедневно) без дополнительной нагрузочной дозы.
Нефракционированный гепарин (гепарин натрия**)	Доза, время начала введения, способ введения (только внутривенный болюс, болюс и начало внутривенной инфузии, внутривенная инфузия без болюса)	Если внутривенно вводился болюс НФГ** без последующей его инфузии, рекомендуется начать внутривенную инфузию НФГ** без введения дополнительного болюса. Если догоспитально была начата внутривенная инфузия НФГ**, рекомендуется ее продолжить в стационаре. В сложных случаях у пациентов, которым недавно внутривенно вводили НФГ**, при выборе начальной дозы НФГ** можно учитывать величину АЧТВ. Переходить на эноксапарин натрия** не рекомендуется. Если вскоре после внутривенного болюса или внутривенной инфузии НФГ** планируется ЧКВ, во время вмешательства рекомендуется ввести дополнительно болюсом 2000-5000 ЕД НФГ** для поддержания необходимого активированного времени свертывания крови. Переход на эноксапарин натрия** не рекомендуется.
Эноксапарин натрия**	Доза, время последней инъекции	Если была введена лечебная доза эноксапарина натрия** (подкожно 1 мг/кг), рекомендуется продолжить ее использование (инъекции с интервалами 12 часов). Переход на НФГ** не рекомендуется. Особенности применения при ЧКВ. Если до ЧКВ от подкожной инъекции лечебной дозы (подкожно 1 мг/кг) прошло < 8

		<p>часов, дополнительного введения антикоагулянта не требуется (если это была единственная подкожная инъекция эноксапарина натрия**, перед процедурой рекомендуется ввести внутривенно болюс 0,3 мг/кг). Переход на НФГ** не рекомендуется.</p> <p>Если до ЧКВ от подкожной инъекции лечебной дозы (подкожно 1 мг/кг) прошло 8-12 часов, перед процедурой рекомендуется ввести внутривенно болюс 0,3 мг/кг. Переход на НФГ** не рекомендуется.</p> <p>Если до ЧКВ от подкожной инъекции лечебной дозы (подкожно 1 мг/кг) прошло больше 12 часов, во время вмешательства можно использовать любой антикоагулянт.</p>
Фондапаринукс натрия	Доза, время последней инъекции	<p>При продолжении использования фондапаринукса натрия следующее подкожное введение в дозе 2,5 мг - через сутки после первоначального, далее по 2,5 мг ежедневно.</p> <p>Во время ЧКВ следует внутривенно вводить НФГ** - первоначальный болюс в дозе 85 МЕ/кг; необходимость повторных болюсов определяется величиной активированного времени свертывания крови.</p>
Антикоагулянты непрямого действия (антагонисты витамина К)	Значение МНО	<p>У пациентов, принимающих препарат из группы непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К), рекомендуется как можно скорее получить информацию о величине МНО и до этого воздержаться от парентерального введения антикоагулянтов.</p> <p>Если значения МНО ³ 2,0 (для ЧКВ ³ 2,5), рекомендуется продолжить прием препарата из группы непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) и воздержаться от парентерального введения антикоагулянтов.</p>
Апиксабан**, дабигатрана этексилат**, ривароксабан**	Доза, время последнего приема	<p>Рекомендуется начать парентеральное введение антикоагулянтов через 12 часов после приема последней дозы апиксабана** или дабигатрана этексилата**, через сутки после приема</p>

		последней дозы ривароксабана** (кроме случаев, когда ривароксабан** применялся в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки). При ЧКВ рекомендуется вводить стандартные дозы парентеральных антикоагулянтов вне зависимости от приема последней дозы апиксабана**, дабигатрана этексилата**, ривароксабана**.
Бета-адреноблокатор	Доза, время последнего приема	Учитывается при оценке АД, частоты сердечных сокращений и последующей дозировки лекарственных средств.

Приложение ГЗ

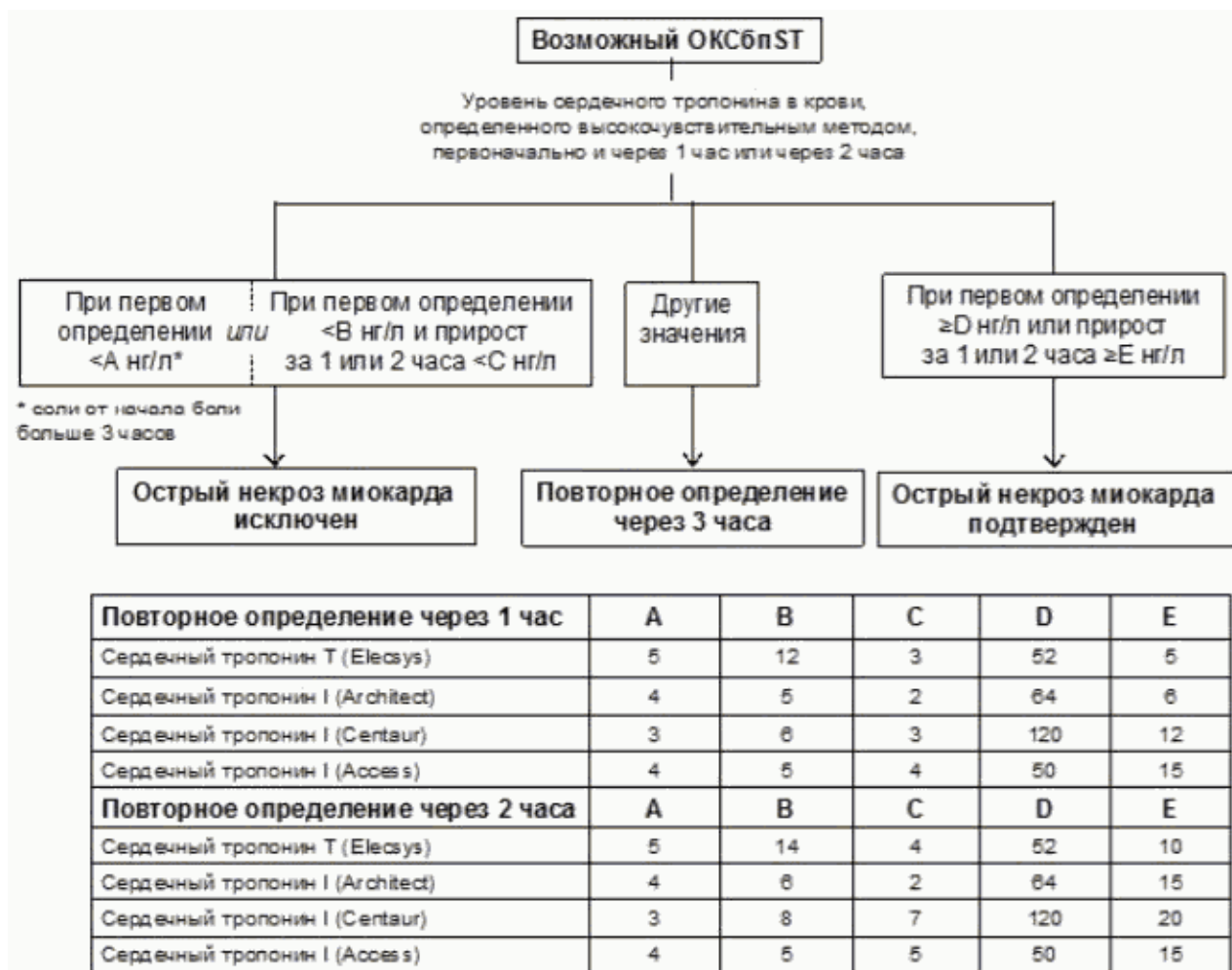
Причины повышения уровня сердечного тропонина в крови

Повреждение (некроз) миокарда из-за острой ишемии миокарда - Изъязвление/разрыв атеросклеротической бляшки с тромбозом	
Повреждение (некроз) миокарда из-за острой ишемии миокарда за счет дисбаланса потребности и доставки кислорода	
Снижение перфузии миокарда: - Спазм КА - Дисфункция микрососудов - Эмболия в КА - Диссекция КА - Устойчивая брадиаритмия - Гипотония или шок - Дыхательная недостаточность - Тяжелая анемия	Повышение потребности миокарда в кислороде: - Устойчивая тахикардия - Тяжелая гипертония с или без гипертрофии ЛЖ
Другие причины повреждения (некроза) миокарда	
Сердечные причины: - Сердечная недостаточность - Миокардит - Кардиомиопатия (любая) - Синдром Такоцубо - Процедуры реваскуляризации миокарда - Другие вмешательства на сердце - Катетерная абляция - Дефибрилляция - Контузия сердца	Несердечные причины: - Сепсис, инфекционное заболевание - ХБП - Инсульт - Субарахноидальное кровоизлияние - ТЭЛА, легочная гипертензия - Инфильтративные заболевания - Химиотерапевтические препараты - Критические состояния - Тяжелая физическая нагрузка

Изложены согласно Четвертому универсальному определению ИМ [9].

Приложение Г4

Алгоритм исключения и подтверждения острого некроза миокарда с учетом уровней сердечного тропонина в крови, определенных высокочувствительными методами при госпитализации и через 1 или 2 часа



Примечания. Представлены лабораторные методы определения реагентами разных фирм, проверенные в рамках данного протокола [29-46]. Если после двух определений уровня сердечного тропонина в крови высокочувствительным методом с интервалом в 1 ч ни подтвердить, ни отвергнуть ИМ не удастся, при сохраняющемся клиническом подозрении на ОКС рекомендуется дополнительное определение через 3-6 ч.

Приложение Г5

Алгоритм исключения и подтверждения острого некроза миокарда с учетом уровней сердечного тропонина в крови, определенных высокочувствительными методами при госпитализации и через 3 часа



Примечания. <*> 99-й перцентиль верхней референсной границы для данного метода определения; <**> Величина изменения зависит от метода определения сердечного тропонина [29-46].

Приложение Г6

Изменения ЭКГ, влияющие на лечение пациента с ОКСбпST

Признак	Изменение подхода к лечению пациента
Фибрилляция предсердий, в том числе на ЭКГ, зафиксированных ранее	Вероятная необходимость постоянного приема антикоагулянта. В дополнение к АСК** в большинстве случаев рекомендуется использовать клопидогрел**.
Тахикардия, сохраняющаяся после купирования синдрома, особенно после болевого	Может быть как реакцией на боль, так и признаком сердечной недостаточности. В последнем случае раннее начало применения бета-адреноблокатора (особенно его внутривенное введение) увеличивает риск развития кардиогенного шока. В этом случае до начала использования бета-адреноблокаторов следует оценить сократительную способность и ФВ ЛЖ, и если они снижены - отложить начало применение препаратов этой группы или первоначально использовать небольшие дозы.
Брадикардия	Оценить наличие противопоказаний к использованию бета-адреноблокаторов, верапамила**, дилтиазема. Попытаться выяснить причину брадикардии. Оценить наличие показаний к

	установке временного ЭКС***.
Нарушение атриовентрикулярной проводимости	Оценить наличие противопоказаний к использованию бета-адреноблокаторов, верапамила**, дилтиазема. Оценить наличие показаний к установке временного ЭКС***.
Желудочковые нарушения ритма	При наличии жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма или очевидной связи желудочковых аритмий с ишемией рекомендуется ранняя инвазивная стратегия ведения пациента.
Оценка динамики сегмента ST и зубцов T	Требуется оценка всех имеющихся ЭКГ для выявления признаков, характерных для острой ишемии миокарда.
Блокада левой ножки пучка Гиса	Усложняет отнесение пациента к категории ОКСпST и ОКСбпST. При отсутствии в анамнезе данных о наличии блокады левой ножки пучка Гиса рекомендуется констатировать наличие ОКСпST.
Удлинение интервала QT	Может быть следствием электролитных расстройств, приема лекарственных средств, удлиняющих QT. Является ограничением для использования препаратов, удлиняющих QT. Необходимо нормализовать уровень калия и магния в крови, избегать выраженной брадикардии.

Приложение Г7

Категории риска неблагоприятного исхода при ОКСбпST

Очень высокий риск
- Нестабильность гемодинамики или кардиогенный шок
- Продолжающаяся или повторяющаяся боль в грудной клетке, рефрактерная к медикаментозному лечению
- Угрожающие жизни аритмии или остановка кровообращения
- Механические осложнения острого ИМ (разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв межжелудочковой перегородки, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана)
- Острая сердечная недостаточность
- Повторяющиеся динамические смещения сегмента ST или изменения зубца T, особенно с переходящим подъемом сегмента ST

Высокий риск
- Подъем или снижение концентрации сердечного тропонина в крови, соответствующие критериям ИМ
- Динамические смещения сегмента ST или изменения зубца T (с симптомами или бессимптомные)
- Сумма баллов по шкале GRACE > 140 баллов
Умеренный (промежуточный) риск
- СД
- Почечная недостаточность (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)
- ФВ ЛЖ < 40% или застойная сердечная недостаточность
- Ранняя постинфарктная стенокардия
- Недавнее ЧКВ
- Операция КШ в анамнезе
- Сумма баллов по шкале GRACE от 109 до 140 баллов
Низкий риск
- Отсутствие указанных выше критериев

Приложение Г8

Оценка риска неблагоприятного исхода при ОКСбпСТ с использованием шкалы GRACE

Фактор риска	Число баллов
Возраст (годы)	
<= 30	0
30-39	8
40-49	25
50-59	41
60-69	58
70-79	75

80-89	91
>= 90	100
ЧСС (уд/мин)	
<= 50	0
50-69	3
70-89	9
90-109	15
110-149	24
150-199	38
>= 200	46
Систолическое АД (мм рт. ст.)	
<= 80	58
80-99	53
100-119	43
120-139	34
140-159	24
160-199	10
>= 200	0
Класс по Киллип	
I	0
II	20
III	39
IV	59
Уровень креатинина в крови (мг/дл)	
0-0,39	1
0,40-0,79	4
0,80-1,19	7
1,20-1,59	10

1,60-1,99	13
2,0-3,99	21
$\geq 4,0$	28
Другие факторы	
Остановка сердца при поступлении	39
Смещения сегмента ST, инверсия зубца T	28
Повышенный уровень маркеров некроза миокарда в крови <*>	14
Риск смерти в стационаре	Сумма баллов
Низкий (< 1%)	≤ 108
Умеренный (1-3%)	109-140
Высокий (> 3%)	≥ 141

Примечания: <*> При создании данной шкалы использовали сердечный тропонин "обычной" чувствительности.

Другие варианты шкалы GRACE 1.0 для оценки отдаленного прогноза заболевания, а также суммы случаев смерти и ИМ представлены в Интернет по адресу https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk/acs_risk_content.html [98-103].

Усовершенствованный вариант шкалы GRACE (GRACE 2.0) представлен в Интернет по адресу https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html [104].

Приложение Г9

Оценка риска кровотечений при ОКСбпST

Шкала CRUSADE

Фактор риска	Число баллов
ЧСС (уд/мин)	
≤ 70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8

111-120	10
> 120	11
Систолическое АД (мм рт. ст.)	
<= 90	10
91-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
>= 201	5
Гематокрит (%)	
<= 31,0	9
31,0-33,9	7
34,0-36,9	3
37,0-39,9	2
>= 40,0	0
Клиренс креатинина (мл/мин)	
<= 15	39
> 15-30	35
> 30-60	28
> 60-90	17
> 90-120	7
> 120	0
Другие факторы	
Женский пол	8
Сердечная недостаточность	7
Другое сосудистое заболевание	6
СД	6
Риск крупного кровотечения в стационаре	Сумма баллов

Очень низкий (3,1%)	≤ 20
Низкий (5,5%)	21-30
Умеренный (8,6%)	31-40
Высокий (11,9%)	41-50
Очень высокий (19,5%)	> 50

Шкала PRECISE-DAPT

Представлена в Интернет по адресу:
<http://www.precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html>

Приложение Г10

Медикаментозное лечение ОКСбпST

Препарат	Рекомендуемая доза
Антиагреганты (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС)	
АСК**	Внутрь; у ранее регулярно не принимавших первая доза 150-325 мг (разжевать и проглотить), со 2-х суток 75-100 мг 1 раз в сутки.
Клопидогрел**	Внутрь; первая доза 300 мг, со 2-х суток 75 мг 1 раз в сутки. При планируемом ЧКВ: внутрь; нагрузочная доза #600 мг, затем 75 мг 1 раз в сутки.
Прасугрел	Внутрь; 60 мг, со следующих суток по 10 мг 1 раз в сутки (у пациентов в возрасте ³ 75 лет, с массой тела ниже 60 кг - по 5 мг 1 раз в сутки).
F(ab') ₂ фрагменты антител моноклональных FRaMon	Внутривенно; 0,25 мг/кг в течение 3-5 мин.
Тикагрелор**	Внутрь; первая доза 180 мг, через 12 ч по 90 мг 2 раза в сутки; при продлении лечения через 1 год после ИМбпST у пациентов с высоким риском коронарных осложнений - по 60 мг 2 раза в сутки.
Эптифибатид	Внутривенно; болюс 180 мкг/кг, затем инфузия 2 мкг/кг/мин, через 10 минут после начала инфузии второй болюс 180 мкг/кг, инфузию продолжать не менее 12 часов.
Антикоагулянты для парентерального введения	

Бивалирудин	<p>При начале введения до ЧКВ: внутривенно, болюсом 0,1 мг/кг с последующей инфузией 0,25 мг/кг/ч продолжительностью £ 72 ч; перед ЧКВ дополнительно болюсом 0,5 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры (при необходимости инфузию можно продолжить в той же дозе в течение 4 ч).</p> <p>При начале введения непосредственно перед ЧКВ: внутривенно болюсом 0,75 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры (при необходимости инфузию можно продолжить в той же дозе до 4 ч). Если до ЧКВ проводилась внутривенная инфузия НФГ**, ее следует прекратить и начать вводить бивалирудин через 30 мин.</p>
Нефракционированный гепарин (гепарин натрия**)	<p>Внутривенно, болюсом 60-70 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД), сразу вслед за этим инфузия с начальной скоростью 12-15 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч); в последующем подбор дозы, обеспечивающей увеличение АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше контрольной величины для конкретной лаборатории (верхняя граница нормы или среднее нормальное значение у здоровых лиц).</p> <p>При ЧКВ на фоне начатой внутривенной инфузии НФГ**: внутривенно болюсом 2000-5000 ЕД, при необходимости повторные болюсы с целью поддерживать активированное время свертывания крови 250-350 с (200-250 с при применении ингибиторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов).</p> <p>При ЧКВ у пациентов, до этого не получавших антикоагулянты: внутривенно болюсом 70-100 ЕД/кг, при необходимости повторные болюсы с целью поддерживать активированное время свертывания крови 250-350 с (200-250 с в сочетании с ингибиторами ГП IIb/IIIa тромбоцитов).</p>
Фондапаринукс натрия	<p>Подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки; перед ЧКВ на фоне применения фондапаринукса ввести НФГ** внутривенно болюсом 85 ЕД/кг, при необходимости повторные болюсы с целью поддерживать активированное время свертывания крови 250-350 с (200-250 с при применении ингибиторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов).</p>
Эноксапарин натрия**	<p>Подкожно 1 мг/кг 2 раза в сутки.</p> <p>Особенности при почечной недостаточности: у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² подкожно 1 мг/кг 1 раз в сутки.</p> <p>При ЧКВ на фоне подкожного введения эноксапарина натрия**: если до ЧКВ было сделано как минимум две подкожных инъекции эноксапарина натрия**, в первые 8 ч после очередной инъекции дополнительного антикоагулянта не требуется; если до ЧКВ была сделана только одна подкожная инъекция эноксапарина натрия**</p>

	<p>или ЧКВ выполняется через 8-12 ч после подкожной инъекции - ввести внутривенно болюсом 0,3 мг/кг эноксапарина натрия**; если ЧКВ выполняется через > 12 ч после подкожной инъекции - возможно применение любого антикоагулянта.</p> <p>Перед ЧКВ у пациентов, до этого не получавших антикоагулянты: внутривенно болюсом 0,5 мг/кг.</p>
Антикоагулянты для приема внутрь	
Антикоагулянты непрямые (антагонисты витамина К)	<p>Внутрь; доза подбирается индивидуально для поддержания МНО в границах целевого диапазона не менее 70%:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2,0-2,5 в сочетании с антиагрегантами (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС); - 2,5-3,5 в качестве монотерапии. <p>Полное антитромботическое действие проявляется через 5 суток после начала подбора дозы. Дозу можно считать условно подобранной, если два последовательных дня МНО находится в границах целевого диапазона (в последующем может потребоваться ее дальнейшая коррекция, чтобы добиться минимальных колебаний МНО в границах целевого диапазона).</p>
Апиксабан**	<p>Внутрь; 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг 2 раза в сутки при наличии как минимум 2 критериев - возраст ³ 80 лет, масса тела \geq 60 кг, уровень креатинина в крови ³ 133 мкмоль/л) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (в том числе после стентирования КА).</p>
Дабигатрана этексилат**	<p>Внутрь; 100 мг 2 раза в сутки или 150 мг 2 раза в сутки у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (в том числе после стентирования КА).</p>
Ривароксабан**	<p>Внутрь; доза зависит от показаний к применению и функции почек:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с антиагрегантами (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) у пациентов, не имеющих показаний к длительному применению антикоагулянтов для профилактики или лечения тромбоэмболических осложнений; - 15 мг 1 раз в сутки (10 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин) после стентирования КА у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (в сочетании с антиагрегантом (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС)); - 20 мг 1 раз в сутки (15 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.
Бета-адреноблокаторы ^А, ^А ^А	

Карведилол ^{^ ^ ^} **	Внутрь; начальная доза 3,125-6,25 мг 2 раза в сутки, при хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалом 3-10 сут. до 25 мг 2 раза в сутки.
Метопролол**	1. Внутривенно медленно под контролем ЭКГ и АД по 5 мг каждые 2 мин. до максимальной дозы 15 мг; при хорошей переносимости через 15 мин. после последнего внутривенного введения внутрь 25-50 мг каждые 6 ч. в течение 48 ч., затем 2-3 раза в сутки при применении короткодействующего метопролола** или 1 раз в сутки для пролонгированных лекарственных форм. 2. Внутрь; обычная поддерживающая доза до 200 мг/сут за 2-3 приема (или однократно при использовании пролонгированных лекарственных форм).
Эсмолол	Внутривенная инфузия под контролем ЭКГ и АД; нагрузочная доза 0,5 мг/кг в течение 1 мин., затем 0,05 мг/кг/мин в течение 4 мин., при недостаточном эффекте увеличение скорости инфузии на 0,05 мг/кг/мин каждые 4 мин. вплоть до 0,3 мг/кг/мин; если необходим более быстрый эффект, перед 2-м и 3-м увеличением дозы можно ввести дополнительные болюсы по 0,5 мг/кг. Гемодинамический эффект сохраняется 20-30 мин. после прекращения введения. При переходе на прием других бета-адреноблокаторов внутрь через 1 ч. после их первого назначения необходимо снизить дозу эсмолола на 50%; обычно эсмолол отменяют после перорального приема второй дозы бета-адреноблокатора, если за это время поддерживались надлежащие ЧСС и АД.
Ингибиторы АПФ: лечение с 1-х суток заболевания #	
Каптоприл**	Внутрь; первая доза 6,25 мг, через 2 ч. - 12,5 мг, через 10-12 ч. - 25 мг; целевая доза 50 мг 2-3 раза в сутки.
Лизиноприл**	Внутрь; первая доза 5 мг, через 24 ч. - 5 мг; целевая доза 10 мг 1 раз в сутки.
Зофеноприл	Внутрь; первая доза 7,5 мг, через 12 ч. еще 7,5 мг, затем при систолическом АД > 100 мм рт. ст. удвоение дозы каждые 12 ч. до 30 мг 2 раза в сутки; возможен более медленный режим титрования дозы - 7,5 мг 2 раза в сутки в 1-2-е сутки, 15 мг 2 раза в сутки на 3-4-е сутки, затем 30 мг 2 раза в сутки.
Ингибиторы АПФ: лечение с более отдаленных сроков заболевания #	
Каптоприл & **	Внутрь; целевая доза 50 мг 3 раза в сутки.
Рамиприл &, &&	Внутрь; начальная доза 1,25-2,5 мг; целевая доза 5 мг 2 раза в сутки.

Трандолаприл &	Внутрь; начальная доза 0,5-1 мг; целевая доза 4 мг 1 раз в сутки.
Эналаприл & **	Внутрь; начальная доза 2,5 мг; целевая доза 10 мг 2 раза в сутки.
Ангиотензина II антагонисты #	
Валсартан	Внутрь; первая доза 20 мг с постепенным увеличением до 160 мг 2 раза в сутки.
Антагонисты минералкортикоидных рецепторов #	
Эплеренон &&&	Внутрь; первая доза 25 мг 1 раз в сутки, при хорошей переносимости у пациентов, не принимающих амиодарон**, дилтиазем или верапамил**, в ближайшие 4 недели увеличение дозы до 50 мг 1 раз в сутки.
Органические нитраты	
Нитроглицерин**	Внутривенная инфузия 5-200 мкг/мин; обычно сначала инфузия 10-20 мкг/мин с возможным увеличением на 5-10 мкг/мин каждые 5-10 мин до уменьшения симптомов и/или снижения систолического АД на 10-15% при исходно нормальном АД и на 25-30% при АГ (но не ниже 95 мм рт. ст.).

Примечания:

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

В пределах каждой группы препараты перечислены по алфавиту.

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

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

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

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

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

&& Доказательства положительного влияния на прогноз получены у пациентов без

выраженного снижения сократительной способности ЛЖ.

Приложение Г11

Дозы антитромботических лекарственных средств при нарушенной функции почек

Препарат	рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ² или КлКр 30-59 мл/мин	рСКФ 15-29 мл/мин/1,73 м ² или КлКр 15-29 мл/мин	рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м ² или КлКр < 15 мл/мин	
Антиагреганты (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС)				
АСК**	Неотложная помощь	Дозировка не меняется		
	Плановое назначение	Согласно инструкции, АСК** противопоказана при тяжелом нарушении функции почек без уточнения уровня КлКр/рСКФ. В таких случаях рекомендуется индивидуальная оценка пользы/рисков назначения.		
Клопидогрел** <1>	Неотложная помощь	Обычная доза	Обычная доза	Нет данных. В таких случаях рекомендуется индивидуальная оценка пользы/рисков назначения с учетом данных инструкции <2>.
	Плановое назначение	Обычная доза	Обычная доза	
Прасугрел	Обычная доза	Обычная доза		Опыт применения прасугрела у пациентов с почечной недостаточностью ограничен. Для пациентов с почечной недостаточностью, включая пациентов с терминальной почечной недостаточностью, коррекции дозы не требуется. Рекомендации Европейского кардиологического общества использовать не рекомендуют.
Тикагрелор** <3>	Обычная доза	Обычная доза		Отсутствует информация о применении препарата у пациентов на гемодиализе, поэтому его применение у этих

			пациентов не показано. Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с почечной недостаточностью. Тем не менее, Рекомендации Европейского кардиологического общества использовать не рекомендуют.
F(ab`) ₂ фрагменты антител моноклональных FRaMon	В инструкции к препарату нет ограничений со стороны функции почек. Рекомендуется учитывать общий риск геморрагических осложнений.		
Эптифибатид <1>	КК \geq 50 мл/мин: обычная доза. КлКр \geq 30, но < 50 мл/мин: доза для инфузии снижена до 1,0 мкг/кг/мин.	Данных нет. Клинические рекомендации Европейского кардиологического общества использовать не рекомендуют.	
Антикоагулянты			
Нефракционированный гепарин (гепарин натрия)**	Доза подбирается под контролем АЧТВ независимо от фильтрационной функции почек		
Эноксапарин натрия**	Обычная доза	Согласно инструкции, при тяжелой почечной недостаточности (без указания количественного уровня): у пациентов < 75 лет: увеличить интервал между введением препаратов с 12 до 24 ч; у пациентов \geq 75 лет и старше: увеличить интервал между введением препаратов с 12 до 24 ч, при этом доза на каждое введение - 1 мг/кг [2].	Не рекомендуется (нет данных)
Фондапаринукс натрия <1>	Не рекомендован у пациентов с КлКр < 20 мл/мин. Коррекция дозы не требуется у пациентов с КлКр \geq 20 мл/мин.		

Бивалирудин	<p>Доза не меняется, за исключением пациентов, которым предстоит ЧТКВ: скорость инфузии должна быть снижена до 1,4 мг/кг/ч. (первоначальная доза 0,75 мг/кг, которую вводят струйно, не изменяется).</p> <p>Во время проведения ЧТКВ рекомендуется проводить контроль времени свертывания, например АВС. Значение АВС необходимо проверять через 5 мин после струйного введения первоначальной дозы. Если величина АВС составляет менее 225 с, то необходимо повторно струйно ввести препарат в дозе 0,3 мг/кг и еще раз проверить АВС через 5 мин после введения повторной дозы.</p>	Противопоказан	
Ривароксабан <1> в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки	<p>Доза без изменений, но применять с осторожностью при одновременном назначении препаратов, повышающих концентрацию ривароксабана в плазме крови.</p>	Доза без изменений, но применять с осторожностью	Противопоказан (данных нет)

Примечания: КлКр - клиренс креатинина;

<1> Для данных препаратов, согласно инструкции, оценка функции почек с целью безопасности их назначения, должна производиться с использованием КлКр;

<2> После повторных приемов клопидогрела** в дозировке 75 мг/сут у пациентов с тяжелым поражением почек (КлКр - от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (25%) было ниже по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения сравнимо с данными у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел** в дозировке 75 мг/сут.

<3> В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией.

Приложение Г12

Внутривенная инсулинотерапия при ОКСбпST

Показания для инсулинотерапии у пациентов ОКСбпST и СД

- Сахарный диабет 1 типа
- Уровень глюкоза плазмы при поступлении и последующих определениях стойко выше 10 ммоль/л
- Диабетический кетоацидоз
- Гиперосмолярное гипергликемическое состояние
- Известное лечение высокими дозами глюкокортикоидов
- Парентеральное питание
- Тяжелое/критическое состояние
- Кардиогенный шок, выраженная застойная сердечная недостаточность, тяжелая постинфарктная стенокардия, артериальная гипотензия, тяжелые нарушения сердечного ритма
- Любая степень нарушения сознания

Алгоритм для непрерывной внутривенной инфузии инсулинов

- Непрерывная внутривенная инфузия инсулинов проводится через отдельный инфузомат с применением раствора инсулинов и аналогов быстрого действия с концентрацией 1 ед/1 мл 0,9% раствора натрия хлорида**. В отсутствие инфузомата допускается внутривенное капельное введение.

- Рекомендуется определять уровень глюкозы в плазме крови 1 раз в час до ее стабилизации в выбранном целевом диапазоне минимум 4 часа; затем 1 раз в 2 часа в течение 4 часов; в дальнейшем - 1 раз в 4 часа. У пациентов в критическом состоянии требуется определять глюкозу в плазме крови 1 раз в час даже при стабильном целевом уровне.

- Рекомендуемая средняя начальная скорость непрерывной внутривенной инфузии инсулинов у пациентов уже имеющих уровень глюкозы в плазме крови в целевом диапазоне - 0,5-1 ед/ч, для не находящихся в целевом диапазоне – 2-3 ед/ч (при наличии кетоацидоза - 0,1 ед/кг массы тела в час (но не более 15 ед/ч). Более низкая начальная скорость (< 0,5 ед/ч) используется при дефиците массы тела, почечной, печеночной или надпочечниковой недостаточности. Более высокая начальная скорость (> 3 ед/ч) используется при сверхвысокой гипергликемии (более 25 ммоль/л) и предполагаемой инсулинорезистентности (выраженном ожирении, признаках инфекции, хронической терапии глюкокортикоидами).

- Одновременно с непрерывной внутривенной инфузией инсулина желательно наладить инфузию 5-10% раствора декстрозы (требуется вводить 5 г декстрозы** в час). Важно вводить инсулины и декстрозу** через разные инфузионные системы, так как требуется частая отдельная коррекция скорости инфузии каждого из двух растворов. При уровне глюкозы в плазме крови выше 14 ммоль/л декстрозу не вводят (до следующего определения ее уровня).

- При уровне глюкозы в плазме крови менее 3,3 ммоль/л требуется остановить инфузию инсулинов и ввести внутривенно 30-60 мл 40% раствора декстрозы**, при необходимости повторять введение декстрозы** каждые 20 минут. После двукратного подтверждения уровня глюкозы плазмы выше 3,9 ммоль/л следует возобновить инфузию инсулинов с меньшей скоростью.

- При переходе на подкожное введение инсулинов их инфузию прекращают через 1-2 часа после первой подкожной инъекции инсулинов и аналогов быстрого действия, или через 2-3 часа после первой инъекции инсулинов и аналогов длительного действия.

Рекомендуемая скорость инфузии инсулина в зависимости от уровня глюкозы в плазме крови

Глюкоза (ммоль/л)	< 3,9	3,9-6,1	6,2-6,6	6,7-8,3	8,4-9,9	10-13,3	13,4-16,6	16,7-19,9	> 20
Скорость введения инсулинов (ед/час)	Не вводит	0,2	0,5	1	1,5	2	3	4	6

У отдельных пациентов (ранее получавших более 80 ЕД инсулинов в сутки, получающих глюкокортикостероиды, не достигающих целевой гликемии при использовании предлагаемого алгоритма) может потребоваться использование более интенсивных алгоритмов. У пациентов с повторным определением уровня глюкозы в плазме крови менее 3,9 ммоль/л (два раза подряд) требуется перейти на менее интенсивный алгоритм. Ознакомиться с этими алгоритмами можно в рекомендациях по ведению пациентов с СД.

Новые, изданные в 2020-2021 гг. и официально утверждённые Минздравом РФ, клинические рекомендации (руководства, протоколы лечения) – на нашем сайте.

Интернет-ссылка:

http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie_rekomendacii_protokoly_lechenija/54.



Если где-то кем-то данный документ был ранее распечатан, данное изображение QR-кода поможет вам быстро перейти по ссылке с бумажной копии – в нём находится эта ссылка.