

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР «ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА» НАМН УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ХІРУРГІЇ
ІМЕНІ М.М. АМОСОВА НАМН УКРАЇНИ

АСОЦІАЦІЯ КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

**ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ
БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST**

**АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

Склад

мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини пацієнтам з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST

Соколов Максим Юрійович	провідний науковий співробітник відділу інтервенційної кардіології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Кардіологія»;
Талаєва Тетяна Володимирівна	в.о. Генерального директора Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», д.м.н., професор;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», ст.н.с., к.м.н.;
Амосова Катерина Миколаївна	ректор Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, завідувач кафедри госпітальної терапії № 2, член-кор. НАМН України, д.м.н., професор;
Божко Ляна Іванівна	заступник директора Центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф міста Києва;
Ємець Ілля Миколайович	директор Науково-практичного медичного центру дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України, д.м.н., професор;
Іркін Олег Ігорович	провідний науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», д.м.н.;
Карпенко Юрій Іванович	завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 з курсом серцево-судинної патології Одеського національного медичного університету, керівник Одеського регіонального центру кардіохірургії, д.м.н., професор;
Клименко Ліліана Вікторівна	асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.м.н.;
Коваль Олена Акіндінівна	професор кафедри госпітальної терапії № 2 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», д.м.н., професор;
Лутай Ярослав Михайлович	старший науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», д.м.н.;

Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини і амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»;
Нетяженко Василь Захарович	завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член-кор. НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія»;
Пархоменко Олександр Миколайович	завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор;
Руденко Костянтин Володимирович	заступник головного лікаря Державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», д.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Хірургія серця і магістральних судин у дорослих»;
Руденко Анатолій Вікторович	завідувач відділення хірургії ішемічної хвороби серця Державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», д.м.н., професор;
Соколов Юрій Миколайович	завідувач відділу інтервенційної кардіології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», д.м.н., професор;
Титова Тетяна Анатоліївна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.м.н.;
Тімаков Олександр Миколайович	завідувач рентгенангіографічної операційної Центру реконструкції та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету, кардіолог вищої категорії;
Целуйко Віра Йосипівна	завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.м.н., професор;
Шумаков Валентин Олександрович	завідувач відділення інфаркту міокарда та відновлювального лікування Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», д.м.н., професор.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.тех.н.;
--------------------------	--

Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Нетяженко Нонна Василівна	експерт відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)

Рецензенти:

Ташук Віктор Корнійович	завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації, спортивної медицини та фізичного виховання Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», д.м.н., професор;
Жарінов Олег Йосипович	професор кафедри кардіології та функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Функціональна діагностика».

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік

Перелік скорочень

ABK	Антагоніст вітаміну К
АДФ	Аденозину дифосфат
АКШ	Аортокоронарне шунтування
АПФ	Ангіотензинперетворюючий фермент
АСК	Ацетилсаліцилова кислота
АЧЗ	Активований час згортання
АЧТЧ	Активований частковий тромбопластиновий час
БЛНПГ	Блокада лівої ніжки пучка Гіса
БПНПГ	Блокада правої ніжки пучка Гіса
БРА	Блокатор рецепторів ангіотензину
в/к	Внутрішньокоронарний
в/в	Внутрішньовенний
ВГА	Внутрішня грудна артерія
ВР	Відношення ризиків
ГІМ	Гострий інфаркт міокарду
ГКС	Гострий коронарний синдром
ГП	Глікопротеїн
ДІ	Довірчий інтервал
ЕКГ	Електрокардіограма
ІМ	Інфаркт міокарда
ІМТ	Індекс маси тіла
ІХС	Ішемічна хвороба серця
КІН	Контраст індукована нефропатія
КК	Кліренс креатиніну
КР	Кардіореабілітація
КТ	Комп'ютерна томографія
ЛНПГ	Ліва ніжка пучка Гіса
ЛПНЩ	Ліпопротеїди низької щільності
ЛШ	Лівий шлуночок
НМД	Невідкладна медична допомога
НПЗП	Нестероїдні протизапальні препарати
МНВ	Міжнародне нормалізоване відношення
МНП	Мозковий натрійуретичний пептид
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
НМГ	Низькомолекулярні гепарини
НФГ	Нефракціонований гепарин
ПАТТ	Подвійна антитромбоцитарна терапія
ПМК	Перший медичний контакт
ПЕТ	Позитронна емісійна томографія
РКД	Рандомізоване контрольоване дослідження
САТ	Систолічний артеріальний тиск
СРБ	С-реактивний білок
ТІА	Транзиторна ішемічна атака
УКПМ	Уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги
ФП	Фібриляція передсердь
ФШ	Фібриляція шлуночків
ХЗН	Хронічне захворювання нирок
ЧКВ	Черезшкірне коронарне втручання
ШКФ	Швидкість клубочкової фільтрації
ШТ	Шлуночкова тахікардія

BMS	Металевий стент без покриття
DES	Стент з медикаментозним покриттям
ESC	Європейське товариство кардіологів
FFR	Фракційний резервний кровоток

1. Передмова

У цій Настанові зібрані та оцінюються всі доступні (на час написання) фактичні дані щодо конкретної проблеми для того, щоб допомогти лікарям у виборі найкращої стратегії лікування кожного окремого пацієнта із захворюванням, що розглядається, зважаючи на вплив конкретного діагностичного або терапевтичного засобу на результати лікування, а також, на співвідношення між можливим ризиком і користю від такого лікування. Ця настанова не замінює, а доповнює інші настанови, й охоплює основні теми обов'язкових курсів навчання Європейського товариства кардіологів (ESC). Настанови та рекомендації повинні допомогти лікарям приймати рішення у своїй щоденній практиці. Проте остаточне рішення щодо конкретного пацієнта повинне прийматись відповідальним лікарем (лікарями). Протягом останніх років Європейське товариство кардіологів (ESC), а також, інші товариства та організації випустили значну кількість настанов та інструкцій. Через вплив таких настанов й інструкцій на клінічну практику, для них були визначені критерії якості, щоб зробити прийняття всіх рішень прозорим для користувачів. Рекомендації щодо підготовки та випуску настанов та інструкцій Європейського товариства кардіологів наводяться на сторінці Європейського товариства кардіологів в мережі Інтернет (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Настанови Європейського товариства кардіологів представляють чинну офіційну позицію Європейського товариства кардіологів щодо цього питання і регулярно поновлюються. Члени цієї Робочої групи були підібрані Європейським товариством кардіологів для того, щоб представляти фахівців, які беруть участь у медичному догляді та допомозі пацієнтам, які мають зазначений стан. Обрані фахівці в цій області провели всебічний огляд опублікованих даних щодо діагностики, лікування і/або профілактики зазначеного стану відповідно до основних принципів Комітету з питань практичних настанов Європейського товариства кардіологів. Була зроблена критична оцінка діагностичних та лікувальних процедур, включаючи оцінку співвідношення можливого ризику та корисності. Якщо існують відповідні дані, наводяться можливі очікувані результати лікування для більших груп хворих. Рівні обґрунтування та суттєвість рекомендацій щодо конкретних варіантів лікування були зважені та класифіковані за попередньо визначеними шкалами оцінювання, представленими в Таблицях 1 і 2.

Фахівці груп написання та перевірки настанов заповнили бланки «Заяви про інтереси» для того, щоб визначити, що могло б сприйматись як можливе джерело конфліктів інтересів. Такі заповнені бланки були зібрані в окрему справу/файл, з яким можна ознайомитись на сторінці Європейського товариства кардіологів в мережі Інтернет (<http://www.escardio.org/guidelines>). Будь-які зміни в «Заявах про інтереси», які виникають в процесі написання цих настанов, повинні повідомляти Європейському товариству кардіологів, і самі заяви повинні поновлюватись. Робоча група одержувала своє повне фінансове забезпечення від Європейського товариства кардіологів без участі коштів галузі охорони здоров'я.

Комітет з питань практичних настанов Європейського товариства кардіологів наглядає за підготовкою нових настанов та координує підготовку таких настанов робочими групами, експертними групами або групами з узгодження. Комітет також відповідає за затвердження цих Настанов. Настанови Європейського товариства кардіологів постійно переглядаються Комітетом з питань практичних настанов і зовнішніми експертами. Після відповідних перевірок вони затверджуються всіма фахівцями, залученими до робочої групи. Остаточний документ

затверджується Комітетом з питань практичних настанов для публікації в *European Heart Journal* («Європейський кардіологічний журнал»).

Завдання розробки Настанов Європейського товариства кардіологів означає не тільки охоплення найостанніших досліджень, а ще й створення навчальних засобів і програм втілення рекомендацій. Для поширення настанов пропонуються кишенькові видання, стислі слайди, буклети з основними положеннями та електронні версії для цифрових пристроїв (смартфони і т.ін.). Такі варіанти настанов є скороченими, і, таким чином, при необхідності, треба звертатись до повного тексту Настанов, який міститься у вільному доступі на сторінці Європейського товариства кардіологів в мережі Інтернет. Національні товариства Європейського товариства кардіологів заохочуються до затвердження, перекладу та запровадження Настанов Європейського товариства кардіологів. Потрібні також програми втілення рекомендацій, оскільки було показано, що на результат захворювання можна впливати сприятливим чином, застосовуючи клінічні рекомендації.

Огляди та реєстри є необхідними для перевірки виконання рекомендацій, наведених в Настановах, в реальній щоденній практиці, щоб, таким чином, замкнути ланцюжок між клінічними дослідженнями, написанням настанов та втіленням їх у клінічній практиці.

Проте, настанови не відміняють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта після обговорення з пацієнтом і, у відповідних випадках та за необхідності, з опікуном або людиною, яка доглядає за пацієнтом. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосовних до ліків та виробів медичного призначення, чинних на момент призначення таких ліків та виробів.

Передмова мультидисциплінарної робочої групи із адаптації клінічної настанови Клінічна настанова (*Clinical practice guidelines*) – це твердження, що розроблені з використанням визначеної методології з метою допомогти лікарю і хворому у прийнятті рішення щодо проведення раціональних втручань у певних клінічних ситуаціях.

На противагу експертному методу та фаховому консенсусу, клінічні настанови, розробляються на основі науково доведених даних та в обов'язковому порядку мають посилання на первинні та вторинні джерела доказових даних (рандомізовані клінічні дослідження, мета-аналізи, систематичні огляди та ін.).

На теперішній час у країнах світу роль клінічних настанов у досягненні ефективної медичної допомоги беззаперечна і надзвичайно важлива. Оскільки остання слугує основою для розробки клінічних протоколів для лікарів практичної медицини. Вибір клінічної настанови – по суті є вибором медичних втручань від яких, в певній мірі, залежить кінцевий результат надання медичної допомоги.

Мультидисциплінарна робоча група з адаптації клінічної настанови та подальшої розробки уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги за темою «Гострий коронарний синдром без елевачії сегменту ST», у складі, що зазначений вище, здійснила пошук за визначеними відповідним наказом МОЗ України базами даних наукової інформації, обрала десять третинних джерел наукової інформації (клінічних настанов) 2007-2012 рр., здійснила їх оцінку за шкалою AGREE, провела аналіз отриманих даних та визначилась із прототипом для подальшої адаптації. Зведена таблиця оцінки клінічних настанов присутня у первинних робочих матеріалах мультидисциплінарної робочої групи. Для адаптації була обрана клінічна настанова «ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation», що створена у 2011 р. Європейським товариством кардіологів (ESC). Як зазначили автори оригінальної настанови, «у цій «Настанові» зібрані та оцінюються всі доступні (на час написання) фактичні дані щодо конкретної проблеми для того, щоб допомогти лікарям у виборі найкращої стратегії лікування кожного окремого пацієнта із захворюванням, що розглядається, зважаючи на вплив конкретного діагностичного або терапевтичного засобу на результати лікування, а також, на співвідношення між можливим ризиком і користю від такого лікування».

Головне завдання адаптації клінічної настанови полягає у написанні коментарів робочої групи стосовно особливостей, відмінностей, або певних застережень до положень оригінальної клінічної настанови, оскільки різні країни, а значить і різні організаційні засади національних систем охорони здоров'я, різні ресурсні можливості, традиції, культура та ін. зумовлюють певні розбіжності при наданні медичної допомоги. Проте доказові дані щодо ефективності, безпечності медичних втручань та ліків заслуговують на нашу увагу, але за відсутності у наукових дослідженнях в.т.ч. клінічних, суттєвих етнічних в т.ч. расових особливостей населення. Важливою умовою при цьому є збереження цілісного оригінального тексту настанови, авторства, посилань на джерела наукової літератури тощо.

Адаптована клінічна настанова «Гострий коронарний синдром без елевачії сегмента ST» є важливою інформаційною підтримкою для лікарів щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій та ліків.

Ця настанова – рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності, в першу чергу для професійних асоціацій та практикуючих лікарів, оскільки її професійно-освітня роль надзвичайно важлива і визнана у світі. Крім того, сенс адаптації клінічної настанови полягає і у подальшому використанні доказових даних настанови у положеннях уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги, що розробляється на її основі. Представлена адаптована клінічна настанова має бути переглянута не пізніше 2019 р. мультидисциплінарною робочою групою за участю головних позаштатних спеціалістів МОЗ України, лікарів-практиків різних медичних спеціальностей, науковців, представників Асоціації кардіологів України, представників інших громадських організацій, що зацікавлені у підвищенні якості медичної допомоги.

Таблиця 1. Класи рекомендацій

Класи рекомендацій	Визначення	Запропоноване формулювання
Клас I	Докази та/або загальна згода, що певне лікування або маніпуляція має переваги перед іншими, є корисною та ефективною.	Рекомендовано / показано до застосування
Клас II	Суперечливі докази та/або розходження думок фахівців щодо користі/ефективності певного лікування або маніпуляції.	
Клас IIa	Більшість доказів/думок схиляється у бік корисності/ефективності.	Слід розглянути застосування
Клас IIb	Користь/ефективність підтверджені у меншій мірі.	Можливо розглянути застосування
Клас III	Докази або загальна згода, що певне лікування або маніпуляція не є корисною/ефективною, а в деяких випадках може зашкодити.	Не рекомендовано

Таблиця 2. Рівні доказовості

Рівень доказовості A	Дані отримані з багатьох рандомізованих клінічних досліджень або мета-аналізів
Рівень доказовості B	Дані отримані з одного рандомізованого клінічного дослідження або великих нерандомізованих досліджень
Рівень доказовості C	Думка експертів та/або малі дослідження, ретроспективні дослідження, реєстри.

СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

За прототип Адаптованої клінічної настанови «Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST» взято клінічну настанову «**ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation**», 2011.

Додаткові докази включені з інших джерел:

1. АНА/ACC – Jeffrey B. Washam, Charles A. Herzog, Amber L. Beitelshes, et al. Pharmacotherapy in Chronic Kidney Disease Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome. 2015
2. АНА/ACC Guideline for the Management of Patients with Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014
3. The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. 2012

2. Вступ

Серцево-судинні захворювання є найбільш частою причиною смерті в Україні та світі [1]. ІХС є одним з найбільш поширених серцево-судинних захворювань і характеризується високими показниками захворюваності та смертності. Клінічні прояви ІХС включають безбольову ішемію, стабільну та нестабільну стенокардію, інфаркт міокарда (ІМ), серцеву недостатність (ішемічну кардіопатію) та раптову смерть. Виявлення пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) серед усіх випадків серцевих захворювань є складним завданням діагностики, особливо якщо вони не мають чітких симптомів та змін на електрокардіограмі (ЕКГ), а смертність, частота розвитку ІМ та повторної госпіталізації у цій групі хворих залишаються високими незважаючи на сучасне лікування. Патологічні, візуальні та біологічні спостереження показали, що у більшості випадків причиною ГКС є розрив або ерозія атеросклеротичної бляшки з тромбозом різного ступеня та дистальною емболізацією, що призводить до недостатньої перфузії крові в міокарді.

Основним симптомом при ГКС є біль у грудях, однак класифікацію пацієнтів проводять на основі даних ЕКГ. Виділяють дві категорії пацієнтів:

1. Пацієнти з гострим болем у грудях та стійкою (>20 хв.) елевацією сегмента ST. Йдеться про ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST і, як правило, про гостру повну коронарну оклюзію. У подальшому у більшості таких пацієнтів розвивається ІМ з елевацією сегмента ST (у більшості випадків Q інфаркт міокарда). Завдання терапії – досягти швидкої, повної та стійкої реперфузії за допомогою первинної ангіопластики або фібринолітичної терапії.

Коментар робочої групи: Вказана група пацієнтів розглядалася в адаптованій клінічній настанові з лікування гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST (дивись наказ МОЗ України № 455 від 04.07.2014 року).

2. Пацієнти з гострим болем у грудях, але без елевації сегмента ST. У таких пацієнтів спостерігають достатньо стійку або минущу депресію сегмента ST, інверсію, сплюснення або псевдонормалізацію зубця Т чи взагалі жодних змін при дослідженні ЕКГ. Початкова стратегія для таких пацієнтів полягає у зменшенні ішемії та симптомів, моніторингу ЕКГ, а також повторному вимірюванні рівня маркерів некрозу міокарда. Робочий діагноз ГКС без елевації сегмента ST після вимірювання рівня тропонінів змінюється на нестабільну стенокардію або ІМ без елевації сегмента ST (рис. 1).

У цьому документі йдеться про ведення пацієнтів з підозрою на ГКС без елевації сегмента ST.

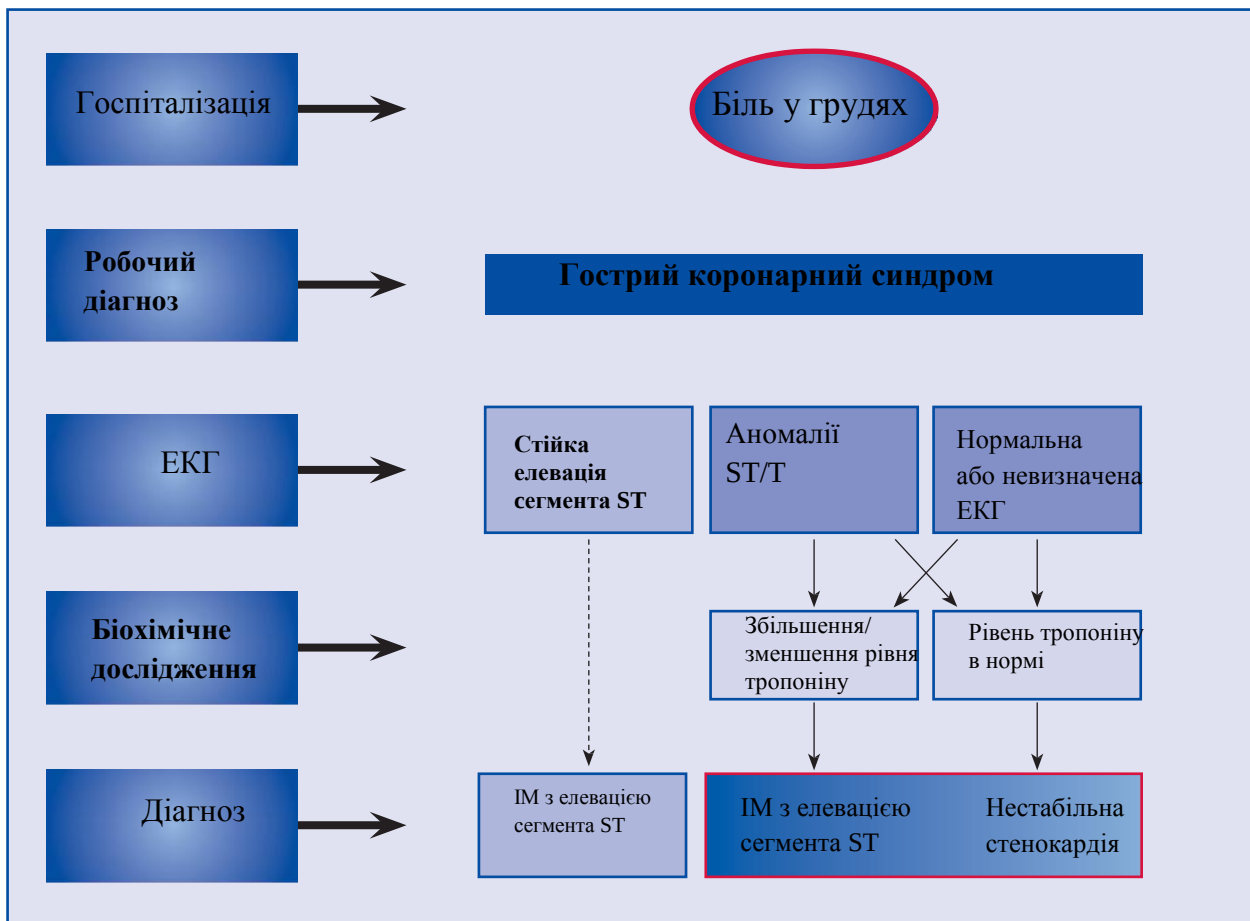


Рисунок 1. Встановлення діагнозу ГКС

Рівень доказовості класу А ґрунтується, в першу чергу, на результатах рандомізованих подвійних сліпих досліджень відповідного обсягу з використанням сучасних додаткових методів лікування та кінцевих точок, таких як смерть або ІМ, які не залежать від помилки спостерігача. Результати таких досліджень найбільш вагомі. Рандомізовані дослідження, що не були подвійними сліпими, і/або використовували менш надійні кінцеві точки (стійка ішемія або потреба в реваскуляризації), мають менший рівень доказовості. Якщо були доступні результати лише невеликих досліджень, використовували мета-аналіз. Проте навіть найбільші контрольовані дослідження не можуть охопити всі аспекти, що зустрічаються у реальному житті. Отже, деякі рекомендації були отримані шляхом аналізу результатів, за відсутності достатньо потужних незалежних експериментів.

2.1. Епідеміологія та перебіг

Дані міжнародних реєстрів, в яких приймали участь і центри з України, свідчать, що ГКС без підйому сегмента ST спостерігають частіше, ніж з підйомом сегмента ST [4], а щорічна кількість випадків захворювання становить приблизно 3 випадки на 1000 мешканців. Госпітальна летальність пацієнтів з ІМ з підйомом сегмента ST вища, ніж у пацієнтів без елевації ST (7 проти 3-5% відповідно), однак через 6 місяців вірогідність смерті від серцево-судинних причин вирівнюються в обох категоріях хворих і становить відповідно 12 і 13% відповідно [4, 5, 6]. При тривалому спостереженні виявилося, що через 4 роки смертність у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST була удвічі вищою, ніж у пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST. Таку різницю пояснюють особливостями хворих з ГКС без елевації сегмента ST оскільки вони, як правило, більш старшого віку, мають супутні захворювання, такі як діабет та ниркова недостатність. Тому, стратегія ведення пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST полягає не тільки в лікуванні в гостру фазу захворювання, а й в зменшенні ризику протягом тривалого періоду.

Коментар робочої групи: В Україні немає статистики хворих на ГКС без елевації сегмента ST, проте дані деяких кардіологічних реєстрів свідчать про співставність кількості хворих на ГІМ з елевацією та без елевації сегмента ST, нестабільною стенокардією в лікарнях нашої країни відповідно до закордонних. Проте, зважаючи на частину хворих в Україні, які госпіталізуються у терапевтичні відділення стаціонарів, слід очікувати більшу кількість хворих на ГКС без елевації сегмента ST. Так, за даними реєстру GRACE серед всіх хворих на ГКС кількість хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST становить 32%, кількість хворих на ГІМ без елевації сегмента ST – 29%, хворих на нестабільну стенокардію – 32% (Goldberg RJ et al. Am J Cardiol 2004;93:288-93). Вважаючи на те, що в Україні останні роки щорічно реєстрували біля 50 тисяч ГІМ, – в переважній більшості це ГІМ з елевацією сегмента ST (32%) та біля 60% без елевації сегмента ST (внаслідок відсутності широкого застосування діагностичних тропонінів).

2.2. Патофізіологія

ГКС є небезпечним для життя проявом атеросклерозу. Як правило, його причиною є гострий тромбоз, викликаний розривом або ерозією атеросклеротичної бляшки, зі звуженням судин або без нього, що призводить до критичного зниження кровотоку. Процес руйнування бляшки в цілому вважають основним патофізіологічним елементом. У рідкісних випадках ГКС може мати неатеросклеротичну етіологію, наприклад, при артриті, травмі, розшаруванні, тромбоемболії, вроджених аномаліях, зловживанні кокаїном, або ускладненні катетеризації серця. Для коректного використання терапевтичних методів необхідно визначити основні патофізіологічні поняття, такі як вразливі бляшки, коронарний тромбоз, уразливі пацієнти, ендотеліальна дисфункція, прискорений атеротромбоз, вторинні механізми ГКС без елевації сегмента ST і пошкодження міокарда. Ці поняття необхідні для правильного визначення доступних терапевтичних стратегій. Ураження, що є предикторами ГКС, як правило, ангіографічно невиражені і характеризуються тонкостінною фіброатеромою, великою бляшкою або малим просвітом судини, або їх комбінацією. Це питання висвітлене докладніше у попередніх рекомендаціях [3], а також в The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine [9].

Коментар робочої групи: На сьогодні слід відрізняти гострий дисбаланс між потребою міокарда у кисні та можливостями його постачання що виникають внаслідок некоронарних причин (симптоми можуть мати спільні з ГКС прояви). Лікування такого стану не потребує тієї тактики лікування, яка розглядається у даній настанові. З більш детальною інформацією щодо визначення та діагностики ІМ можна ознайомитись в наступному документі: K.Thygesen, J.Alpert, M.Simoons et al. The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2012; 33: 2551-2567.

У наведених нище таблицях є запропоновані міжнародними експертами критерії встановлення діагнозу «гострий інфаркт міокарда» та його класифікація.

Таблиця 3. Визначення діагнозу «гострий інфаркт міокарда»

Визначення інфаркту міокарда
Критерії визначення гострого інфаркту міокарда
Термін «гострий інфаркт міокарда» (ІМ) слід застосовувати, якщо є ознаки некрозу міокарда в клінічній ситуації, пов'язаній з гострою ішемією міокарда. За цих умов будь-який з цих критеріїв відповідає діагнозу ІМ: • Збільшення і/або зменшення концентрації серцевого біомаркера (переважно серцевого тропоніну), якщо принаймні одне значення перевищує 99-й перцентиль верхнього референсного рівня (ВРР), в поєднанні з однією з перерахованих ознак: - симптоми ішемії; - поява на ЕКГ значних змін сегмента ST – зубця Т (ST-T), що свідчить про появу нового вогнища ішемії або блокаду лівої ніжки передсердно-шлуночкового пучка – пучка Гіса (ЛНПГ); - поява патологічних зубців Q на ЕКГ; - візуалізаційні ознаки втрати ділянки життєздатного міокарда або порушення регіонарної скоротливості міокарда; - виявлення внутрішньокоронарного тромбу засобами ангіографії або аутопсії. • Серцева смерть із симптомами, характерними для ішемії міокарда, а також поява нових змін на ЕКГ або нова блокада ЛНПГ, але смерть настала до того, як було отримано показники серцевих біомаркерів, або до того, як їх рівень збільшився. • ІМ, пов'язаний з проведенням черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ), діагностується, якщо є підвищення рівня серцевих тропонінів (перевищення 99-го перцентилу ВРР у 5 разів) у пацієнтів з нормальними його вихідними показниками (менше 99-го перцентилу ВРР), або зі збільшенням вмісту серцевих тропонінів на 20% і більше на тлі вихідних показників – стабільно підвищених або таких, що знижуються. Крім того, необхідні також симптоми, що вказують на ішемію міокарда, або зміни на ЕКГ, що свідчать про появу нового вогнища ішемії, або дані ангіографії, що вказують на ускладнення, викликані втручанням, або візуалізаційні ознаки втрати ділянки життєздатного міокарда або порушення регіонарної скоротливості міокарда. • ІМ, пов'язаний з тромбозом стента, що виявлений засобами коронарної ангіографії або аутопсії за умов ішемії міокарда та збільшення або зменшення рівня серцевих біомаркерів, що перевищує 99-й перцентиль ВРР. • ІМ, пов'язаний з аортокоронарним шунтуванням (АКШ), доволіно визначається за підвищенням рівня серцевих біомаркерів (перевищення 99-го перцентилу ВРР у 10 разів) у пацієнтів з нормальними вихідними рівнями серцевого тропоніну (нижче 99-го перцентилу ВРР). Крім того, на ЕКГ спостерігають нові патологічні зубці Q, або нову блокаду ЛНПГ, або виявляють засобами ангіографії новий імплантат або нову оклюзію коронарної артерії, або є візуалізаційні ознаки втрати ділянки життєздатного міокарда або порушення регіонарної скоротливості міокарда.
Критерії визначення перенесеного ІМ
Будь-яка з цих ознак свідчить про перенесений ІМ: • Наявність патологічних зубців Q на ЕКГ з симптомами або без них за відсутності неішемічних причин. • Візуалізаційні ознаки втрати ділянки життєздатного міокарда, що став тоншим і не скорочується, за відсутності неішемічних причин. • Патологічні ознаки раніше перенесеного ІМ.

Таблиця 4. Загальна класифікація інфаркта міокарда

Тип 1: Спонтанний інфаркт міокарда
Спонтанний ІМ, пов'язаний з розривом атеросклеротичної бляшки, утворенням виразки, тріщини, ерозії, або розшарування, внаслідок чого утворюється тромб в одній або кількох коронарних артеріях, що призводить до зменшення коронарного кровотоку або дистальної тромбоцитарної емболії з подальшим некрозом міокарда. У таких пацієнтів виявляють важкий стенозуючий атеросклероз вінцевих артерій («коронарну хворобу серця»), ІХС без обструктивного ураження вінцевих артерій або відсутність ІХС.
Тип 2: ІМ, зумовлений дисбалансом постачання/потреби в кисні міокарда
У випадках пошкодження міокарда з наявністю некрозу, коли дисбаланс між потребою у кисні та його постачанням викликаний іншими причинами, ніж ІХС, наприклад, ендотеліальною дисфункцією коронарних судин, спазмом коронарної артерії, тахі-, брадіаритмією, анемією, дихальною недостатністю, гіпотензією або гіпертензією з гіпертрофією лівого шлуночка або без неї.
Тип 3: Інфаркт міокарда, що призвів до смерті, без доступних показників біомаркерів
Раптова серцева смерть із симптомами ішемії міокарда та очікувано новими ішемічними змінами на ЕКГ, або новою блокадою ЛНПГ, при цьому смерть настала до того, як були взяті зразки крові, до того, як рівень серцевого біомаркера міг би піднятися, або в рідкісних випадках, коли проби на серцеві біомаркери не були взяті.
Тип 4а: Інфаркт міокарда, пов'язаний з черешкірним коронарним втручанням
ІМ, пов'язаний з проведенням ЧКВ, діагностують, якщо рівень серцевих тропонінів у 5 разів перевищує 99-й перцентиль ВРР у пацієнтів з нормальними його вихідними показниками (менше 99-го перцентилу ВРР), або зі збільшенням вмісту серцевих тропонінів на 20% і більше на тлі вихідних показників – стабільно підвищених або таких, що знижуються. При цьому відзначають 1) симптоми, що вказують на ішемію міокарда, або 2) нові ішемічні зміни на ЕКГ або нову блокаду ЛНПГ, 3) або дані ангіографії, що свідчать про втрату прохідності великої коронарної артерії або її бокової гілки, або уповільнення швидкості кровотоку чи його непоновлення, або емболізація, або 4) візуалізаційні ознаки втрати ділянки життєздатного міокарда або порушення регіонарної скоротливості міокарда.
Тип 4б: Інфаркт міокарда, пов'язаний з тромбозом стента
ІМ, пов'язаний з тромбозом стента, визначають за допомогою коронарної ангіографії або аутопсії, якщо є ознаки ішемії міокарда та збільшення і/або зменшення концентрації серцевих біомаркерів з щонайменше одним значенням вище 99-го перцентилу ВРР.
Тип 5: Інфаркт міокарда, пов'язаний із аортокоронарним шунтуванням
ІМ, пов'язаний з АКШ, діагностують, якщо рівень серцевих тропонінів у 10 разів перевищує 99-й перцентиль ВРР у пацієнтів з нормальними його вихідними показниками (менше 99-го перцентилу ВРР). При цьому відзначають 1) появу на ЕКГ нових патологічних зубців Q або нової блокади ЛНПГ, або 2) ангіографічно визначений новий шунт або нова оклюзія коронарної артерії, або 3) візуалізаційні ознаки втрати ділянки життєздатного міокарда або порушення регіонарної скоротливості міокарда.

3. Діагноз

Основним симптомом ГКС є біль у грудях. Робочий діагноз ГКС без елевації сегмента ST, як правило, встановлюють на основі ЕКГ (відсутність стійкої елевації сегмента ST). Подальша діагностика базується на вимірюванні вмісту біомаркерів (у першу чергу тропонінів). Встановлення діагнозу і стратифікація ризику тісно пов'язані (див. Розділ 4).

3.1. Клінічні прояви

Клінічні прояви ГКС без елевації сегмента ST охоплюють велику кількість симптомів. Традиційно виділяють такі основні симптоми:

- Тривалий (більше 20 хв.) ангінозний біль у стані спокою.

Коментар робочої групи: У рекомендаціях Американського коледжу кардіологів (E.Amsterdam, N.K.Wenger, R.G.Brindis et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014. 130; e344-e426. DOI: 10.1161/CIR.000000000000134) визначено інший термін тривалості болю – більше 10 хвилин у стані спокою або мінімальному фізичному навантаженні. Крім того, у практиці зустрічаються випадки із “німою” ішемією або незначним больовим синдромом, але нападами задихи, серцебиття, втрати свідомості. Це стосується хворих з цукровим діабетом, хворих похилого віку, при наявності дисфункції нирок.

- Стенокардія, що вперше виникла, II чи III класу за класифікацією Canadian Cardiovascular Society [11].
- Нещодавня дестабілізація раніше стабільної стенокардії з характеристиками стенокардії класу III за класифікацією Canadian Cardiovascular Society (стенокардія *crescendo*).
- Постінфарктна стенокардія.

Довготривалий біль спостерігають у 80% пацієнтів, у той час як стенокардію, що вперше виникла або прогресує, – у решти хворих (20%).

Типові клінічні симптоми ГКС без елевації сегмента ST – відчуття здавлювання і тяжкості за грудиною з іррадіацією у ліву руку, шию або щелепу, що можуть бути переривчастими (як правило, тривають кілька хвилин), або постійними. Ці скарги можуть супроводжуватися іншими симптомами, такими як пітливість, нудота, біль у животі, задишка і непритомність. Проте нерідко зустрічаються атипові прояви [13], такі як епігастральний біль, диспепсія, пронизуючий біль у грудях, біль у грудях з характерними ознаками ураження плеври або посилення задишки. Атипові скарги частіше спостерігають у пацієнтів віком понад 75 років, жінок та у пацієнтів з діабетом, хронічною нирковою недостатністю або деменцією [13, 14]. Відсутність болю у грудях призводить до помилок при розпізнаванні та лікуванні захворювання. Особливо важко поставити діагноз та призначити лікування, якщо на ЕКГ не виявляють особливостей або майже не виявляють, або навпаки, якщо на ЕКГ виявляють невеликі відхилення за рахунок дефекту внутрішньощлуночкової провідності, або гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) [16].

Деякі особливості, з огляду на симптоми, можуть полегшувати діагностування ІХС та визначення методів лікування пацієнта. Загострення симптомів при фізичних навантаженнях та їх послаблення під час відпочинку або після застосування нітратів полегшує діагностування ішемії. Важливим є питання вивчення клінічних обставин, що можуть загострити або прискорити ГКС без елевації сегмента ST, такі як анемія, інфекції, запалення, лихоманка, порушення обміну речовин або ендокринної системи (зокрема, щитовидної залози).

Якщо у пацієнта є симптоми, деякі фактори можуть підвищити ймовірність діагностування ІХС і, отже, ГКС без елевації сегмента ST. Такими факторами є похилий вік, чоловіча стать, спадковість, наявність атеросклерозу в периферійних судинах або в сонній артерії. Наявність факторів ризику, зокрема цукрового діабету і ниркової недостатності, а також попередні прояви ІХС (ІМ, ЧКВ або АКШ), підвищують ймовірність виявлення ГКС без елевації сегмента ST.

3.2. Засоби діагностування

3.2.1. Фізичний огляд

Фізикальне обстеження часто має задовільні результати. Важливим завданням фізичного огляду є виключення несерцевих причин болю у грудях та неішемічних захворювань серця (наприклад тромбоемболія легеневої артерії, розшарування аорти, перикардит, вади серця) або

потенційно екстракардіальних причин, таких як гострі захворювання легень (пневмоторакс, пневмонія, або плеврит). З огляду на це, різниця тиску у верхніх і нижніх кінцівках, нерегулярний пульс, шуми у серці, шум тертя плеври, біль при пальпації, абдомінальне ожиріння можуть бути фізикальними ознаками, що не стосуються діагнозу ГКС без елевації сегмента ST. Інші симптоми, такі як блідість, підвищене потовиділення, тремтіння можуть вказувати на наявність таких захворювань, як анемія і тиреотоксикоз.

3.2.2. Електрокардіограма

ЕКГ в дванадцятьох відведеннях є методом вибору у діагностиці пацієнтів з підозрою на ГКС без елевації сегмента ST. Електрокардіографію потрібно проводити не пізніше ніж за **10 хвилин** від моменту першого медичного контакту (прибуття пацієнта у відділення невідкладної допомоги або перший контакт із службою невідкладної допомоги на догоспітальному етапі), її повинен негайно розшифрувати кваліфікований лікар [17]. Характерними порушеннями ЕКГ при ГКС без елевації сегмента ST є депресія або транзиторна елевація сегмента ST і/або зміни зубця Т [6, 18]. ЕКГ слід порівняти з попередніми, що особливо важливо для пацієнтів із супутніми захворюваннями серця, такими як гіпертрофія ЛШ або перенесений ІМ. Реєструвати ЕКГ потрібно повторно щонайменше через 3 год., 6-9 год, 24 год після першого прояву, та негайно у випадку повернення болі у грудях або інших симптомів. Повністю нормальна ЕКГ не виключає ймовірності ГКС без елевації сегмента ST. Зокрема ішемія в ділянці огинаючої лівої вінцевої артерії або ізольована ішемія в басейні правої коронарної артерії часто «вислизає» від звичайної ЕКГ у 12 відведеннях, але може бути виявлена відповідно у відведеннях V₇-V₉ та V_{3R} і V_{4R} [18]. Під час ішемічних атак можуть виникати мінущі блокади провідності.

Стандартна ЕКГ у стані спокою не завжди адекватно відображає динаміку коронарного тромбозу та ішемії міокарда. Майже дві третини всіх епізодів ішемії у фазі нестабільності є клінічно невираженими, а тому навряд чи їх можна виявити на звичайній ЕКГ. Тому неперервне комп'ютерне у реальному часі моніторування ЕКГ у дванадцятьох відведеннях за сегментом ST також є важливим інструментом діагностики.

Коментар робочої групи: У разі відсутності змін на стандартній ЕКГ, які можуть свідчити про наявність ішемії міокарда, слід реєструвати додаткові традиційні для нашої країни відведення – по Слапаку-Портілло та інші.

3.2.3. Біомаркери

Серцеві тропоніни відіграють провідну роль у встановленні діагнозу й оцінці ризику, а також дають можливість встановити діагноз ІМ без елевації сегмента ST або ж нестабільної стенокардії. Тропоніни мають більшу специфічність і чутливість, ніж традиційні серцеві ензими, такі як креатинкіназа, її ізофермент МВ і міоглобін. Підвищення вмісту серцевих тропонінів свідчить про пошкодження клітин міокарда, яке при ГКС без елевації сегмента ST може виникнути в результаті дистальної емболізації тромбами із зруйнованих або ерозованих атеросклеротичних бляшок. Відповідно до цього, наявність тропонінів може означати активне формування тромбів [19]. При діагностуванні ішемії міокарда (біль у грудях, зміни у ЕКГ, нові аномалії руху стінки) підвищення рівня тропонінів свідчить про наявність ІМ [18].

У пацієнтів з ІМ початкове підвищення рівня тропонінів виникає у період до 4 годин після появи симптомів. Рівень тропонінів може залишатися підвищеним протягом 2 тижнів, що пов'язано з протеолізом скорочувального апарата. При ГКС без елевації сегмента ST мінімальне підвищення рівня тропонінів відбувається протягом 48-72 годин. Суттєвої різниці між тропоніном Т і тропоніном І немає. Розбіжності при вивченні результатів пояснюються коливанням критерію включення, відмінностями в процесі вибірки і використанням тестів з різними діагностичними виключеннями.

У клінічних умовах тести з високою точністю виключити ГКС (негативна прогностична цінність) та правильно діагностувати ГКС (позитивна прогностична цінність) є першочерговими. Виключення діагнозу ІМ визначається за допомогою вимірювання рівня серцевого тропоніну, що перевищує 99-й перцентиль у нормальній популяції (верхня межа

посилання), з використанням тестів з випадковою похибкою (коефіцієнтом варіації) $\leq 10\%$ на верхній межі посилання [18]. Значення такого виключення було обгрунтоване у низці робіт [20, 21]. Багато тестів на тропонін Т і І більш раннього покоління не відповідають критеріям точності. Нещодавно були впроваджені високочутливі аналізи, що мають нижній рівень вимірювання в 10 та 100 разів менший за існуючі, і задовольняють вимоги аналітичної точності. Тому ІМ зараз можна визначати частіше і раніше у пацієнтів, яких госпіталізують із болем у грудях [20,21]. Перевагу цих нових тестів, зокрема на ранніх етапах появи болю, буде продемонстровано надалі [20,21]. Значення негативного прогнозу при госпіталізації становить $>95\%$ при використанні нових тестів, і вони принаймні настільки ж точні, як і значення, що були отримані при серійному вимірюванні з використанням попередніх тестів. Тільки хвороба на дуже ранній стадії може бути невиявленою. При впровадженні другої проби через 3 години після появи симптомів, чутливість щодо ІМ становить 100% [22, 23].

Завдяки підвищеній чутливості, низький рівень тропоніну наразі може бути виявлений і в багатьох пацієнтів із стабільною стенокардією [24,25] та у здорових осіб [26]. Основні механізми вивільнення тропонінів досі ще недостатньо вивчені, але будь-який їхній рівень, який можна виміряти, пов'язаний з несприятливими процесами [24]. Для збереження специфіки ІМ в даний час постає потреба розрізняти гостре і хронічне підвищення рівня тропоніну. З метою відрізнити гостре і хронічне пошкодження міокарда стає дедалі більш важливою величина коливань, залежно від початкового значення. Досі триває обговорення, наскільки значним має бути відхилення від основного рівня. Зокрема, на граничному рівні зміни мають перевищувати природні біологічні зміни та мають визначатися всіма тестами [27].

Коментар робочої групи: У США високочутливі тропоніни не зареєстровані, як і в Україні. Тому слід пам'ятати, що вони зростають при ураженні серця у перші 4-6 годин (в разі отримання негативного результату аналіз необхідно повторити) і можуть зберігатися підвищеними аж до 2-х тижнів (у разі Q ІМ).

Інші небезпечні для життя причини болю у грудях, такі як аневризма аорти, або легенева емболія також мають розглядатися як диференціальний діагноз. Рівень серцевих тропонінів також підвищується при не коронарному пошкодженні міокарда (Таблиця 5). Це також впливає на чутливість маркера пошкодження клітин міокарда і не має вважатися хибнопозитивним. «Хибнопозитивні» результати реєструють при скелетній міопатії або хронічній нирковій недостатності. Підвищення тропоніну часто зустрічається при рівні сироваткового креатиніну понад 2,5 мг/дл (221 мкмоль/л) при відсутності доведеного ГКС, що також асоціюється з несприятливим прогнозом [28,29].

Таблиця 5. Можливі причини підвищення рівня тропоніну за відсутності гострого коронарного синдрому (жирним виділено диференційні діагнози)

Хронічні або гострі порушення функції нирок
• Тяжка застійна серцева недостатність – гостра та хронічна
• Гіпертонічний криз
• Тахі- або брадіаритмія
• Легенева емболія , тяжка легенева гіпертензія
• Запальні захворювання, наприклад, міокардит
• Гострі неврологічні захворювання, у тому числі інсульт або субарахноїдальні крововиливи
• Розшарування аорти , хвороби аортального клапана або гіпертрофічна кардіоміопатія
• Закрита травма серця, видалення, стимуляція, кардіостимуляція електрошоком або ендоміокардіальна біопсія
• Гіпотиреоз
• Синдром апікального розширення (кардіоміопатія «тако-тсубо»)
• Інфільтративні захворювання, наприклад, амілоїдоз, гемохроматоз, саркоїдоз,

склеродермія
• Токсичність ліків, наприклад, адріаміцину, 5-фторурацилу, герцептину, зміїних отрут
• Опіки, якщо охоплюють понад 30% площі поверхні тіла
• Рабдоміоліз
• Критично хворі пацієнти, особливо при дихальній недостатності або сепсисі

Визначення рівня біомаркерів у пункті надання медичної допомоги

Дуже важливо швидко встановити діагноз ГКС без елевації сегмента ST і призначити відповідне лікування. Пункти надання медичної допомоги дозволяють провести вимірювання біомаркерів у мінімальні строки [30]. Тести на тропоніни мають проводитися у пунктах надання медичної допомоги, або коли центральна лабораторія не зможе надати результати тестування впродовж 60 хв [31]. Для того щоб прочитати результати тестів, не потрібно особливих навичок чи певного досвіду. Навпаки, ці тести можуть бути виконані членами медичної команди після відповідної підготовки. Проте зчитування результатів цих переважно якісних тестів проводиться візуально, і тому залежить від спостерігача. Також доступні оптичні зчитувальні пристрої, що дають кількісні результати. Якщо тести на тропоніни позитивні, то вони, як правило, надійні. Однак, якщо при наявності підозри на нестабільну ІХС отримано негативні тести, то їх потрібно повторити пізніше і перевірити у спеціалізованій лабораторії. Доведено, що швидкий протокол діагностування (2 год) з використанням тесту біомаркерів у пункті надання медичної допомоги, ЕКГ та оцінкою ризику є безпечним для груп пацієнтів з низьким ризиком.

Коментар робочої групи: *Оскільки в Україні на час створення настанови високочутливі тропоніни відсутні, то швидкий протокол діагностики не може бути виконаний на етапі первинної медичної допомоги. Проте виконання звичайних тропонінових тестів можливо як в умовах догоспітальних, так і госпітальних.*

3.2.4. Візуальні методи

Неінвазивні технології візуалізації

Серед неінвазивних технологій візуалізації ехокардіографія є найбільш важливою при гострих станах. Цей метод є швидким і широкодоступним. У хворих з ІХС систолічна функція ЛШ є дуже важливим прогностичним маркером. Її можна легко і точно оцінити за допомогою ехокардіографії. Досвідчений спеціаліст може виявити під час ішемії перехідну сегментарну гіпокінезію або акінезію. Більше того може бути встановлений диференційний діагноз, такий як розшарування аорти, легенева емболія, аортальний стеноз, гіпертрофічна кардіоміопатія або перикардит [33]. Ехокардіографія повинна проводитися у всіх пацієнтів. У хворих, у яких не виявлено змін в ЕКГ у 12 відведеннях або отримано негативний тест на серцеві біомаркери, однак залишається підозра на ГКС, можна провести ехокардіографію з навантаженням за відсутності болю в грудях. Дослідження, в яких використовували стрес-ехокардіографію, мали високу негативну прогностичну цінність.

Чисельні дослідження показали користь магнітно-резонансної томографії (МРТ) для виявлення або виключення діагнозу ГКС [35]. Крім того, МРТ застосовують з метою оцінки життєздатності міокарда або для виявлення міокардиту.

Як і в попередньому випадку, була показана користь візуалізації перфузії міокарда за допомогою ядерних методів, але така технологія недоступна у цілодобових службах. Також була показана користь сцинтиграфії міокарда у спокої для початкового розподілу пацієнтів з наявністю болю у грудях без змін ЕКГ або ішемією, або ІМ [36]. Переваги досліджень навантаження-відпочинок полягають у тому, що вони також надають інформацію щодо індукованої ішемії.

Мультидетекторна комп'ютерна томографія (КТ) зараз не використовується для виявлення ішемії, але вона є прямим методом візуалізації коронарних артерій. Тому така технологія має потенціальну перевагу для виключення діагнозу ІХС. Деякі дослідження

показали високу негативну прогностичну цінність і/або відмінний результат при наявності нормальних результатів обстеження [37–41]. Таким чином, КТ коронарних судин, якщо доступна, може бути корисною для виключення діагнозу ГКС або інших причин болю в грудях.

Коментар робмультиточої групи: З метою діагностики ГКС та виключення цілого ряду станів, які можуть мати прояви ГКС, американські експерти (E.Amsterdam, N.K.Wenger, R.G.Brindis et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014.130;e344–e426.DOI:10.1161/CIR.0000000000000134) рекомендують також широко доступну рентгенографію (виявлення легеневої природи перевантаження серця або розширювання аорти).

Інвазивні методи візуалізації (коронарна ангіографія)

Коронарна ангіографія забезпечує унікальну інформацію про наявність та тяжкість ІХС, і тому залишається золотим стандартом. Коронарну ангіографію рекомендують проводити до і після внутрішньокоронарного введення вазодилаторів (нітратів) з метою зменшення вазоконстрикції і компенсації динамічного компонента, які часто спостерігають при ГКС. Ангіографію необхідно проводити терміново для діагностичних цілей у пацієнтів з високим ризиком, в яких диференціальний діагноз неясний (див. Розділ 5.4).

Результати досліджень TIMI-3B[42] і FRISC-2 [43] показали, що у 30–38% пацієнтів з ГКС без елевації ST виявляють ураження однієї судини, у 44–59% – ураження багатьох судин (стеноз >50%). Звуження стовбуру лівої коронарної артерії виявляють у 4–8% випадків. Типовими ангіографічними знахідками при ГКС є ексцентричне розташування ураження, нечіткість його границі, виразки або дефекти заповнення, що вказують на наявність внутрішньокоронарного тромбу. При ураженні, серйозність якого важко оцінити, внутрішньосудинне ультразвукове дослідження або дослідження фракційного резервного кровотоку (FFR) можуть бути корисними для визначення стратегії лікування.

Було доведено, що ризик кровотечі менший при радіальному, ніж при стегновому доступі при проведенні втручання. Але при радіальному доступі більш низькі показники виникнення гематом досягають завдяки вищій дозі опромінення пацієнта і персоналу [45]. Тому перевага надається такому доступу, з якого оператор має достатній досвід проведення втручань. У пацієнтів з гемодинамічною нестабільністю перевага надається феморальному доступу для полегшення використання внутрішньоаортальної балонної контрапульсації.

3.3. Диференційна діагностика

Деякі серцеві і несерцеві захворювання можуть бути схожими з ГКС без елевації сегмента ST (Таблиця 6). Основні хронічні захворювання, такі як гіпертрофічна кардіоміопатія і клапанна хвороба серця (наприклад аортальний стеноз або регургітація) можуть асоціюватися з типовими симптомами ГКС без елевації сегмента ST, підвищеним рівнем біомаркерів і змінами на ЕКГ [46]. Іноді пароксизмальна фібриляція передсердь (ФП) схожа з ГКС. Діагностика ускладнюється ще й тим, що у цих пацієнтів часто виявляють ІХС.

Таблиця 6. Серцеві і несерцеві фактори, що можуть нагадувати ГКС без елевації сегмента ST

Серцеві	Легеневі	Гематологічні	Васкулярні	Шлунково-кишкові	Ортопедичні/інфекційні
Міокардит	Легеневий емболізм	Серповидно-клітинна криза	Розширення аорти	Спазм стравоходу	Дископатія шийного відділу
Перикардит	Інфаркт легені	Анемія	Аневризма аорти	Запалення стравоходу	Перелом ребра
Кардіоміопатія	Пневмонія		Цереброваскул	Виразкова	Травма м'язів/

Серцеві	Легеневі	Гематологічні	Васкулярні	Шлунково-кишкові	Ортопедичні /інфекційні
	Плеврит		ярні хвороби	хвороба	запалення
Вада серця	Пневмоторакс			Панкреатит	Остеохондрит
Кардіоміопатія «тако-тсубо»				Холецистит	Оперізуючий герпес
Серцева травма					

При міокардиті, перикардиті, або міоперикардиті різної етіології спостерігають біль у грудях, що нагадує типову картину ГКС без елевації сегмента ST, а також підвищення рівня серцевих біомаркерів, зміни на ЕКГ і порушення руху стінки. Такому захворюванню часто передують або супроводжують його грипозні і гарячкові стани з симптомами, що характерні для захворювань верхніх дихальних шляхів. Однак інфекція, особливо верхніх дихальних шляхів, також часто передують або супроводжують ГКС без елевації сегмента ST. Остаточний діагноз міокардиту або міоперикардиту часто може бути встановлений тільки після госпіталізації.

Повинні бути також виявлені такі небезпечні для життя несерцеві захворювання, як легенева емболія, яка може супроводжуватися задишкою, болем у грудях та змінами на ЕКГ, а також підвищенням рівня біомаркерів, що характерно для ГКС без елевації сегмента ST. Вимірювання рівня D-димерів, ехокардіографія і КТ є оптимальними методами діагностики. Якщо є можливість провести МРТ легеневих артерій, то її можна використовувати як альтернативний спосіб візуалізації. Розширення аорти є ще одним захворюванням, що може розглядатися як диференційний діагноз. ГКС без елевації сегмента ST може бути ускладненням розширення аорти, коли воно поширюється на коронарні артерії. Крім того, при інсульті також спостерігають зміни на ЕКГ, підвищення рівня біомаркерів та порушення руху стінки. З іншого боку, атипові симптоми, такі як головний біль і запаморочення, в окремих випадках може бути єдиним проявом ішемії міокарда.

4. Оцінка прогнозів

Оцінка ризику – це неперервний процес, що триває від першого контакту з хворим до виписки з лікарні. З огляду на оцінку ризику, стратегія лікування може змінитися в будь-який момент. Навіть після виписки у пацієнта з ГКС без елевації сегмента ST зберігається підвищений ризик, і він потребує особливого догляду.

4.1. Клінічна оцінка ризику

Додатково до деяких загальноприйнятих клінічних маркерів ризику, таких як похилий вік, діабет, ниркова недостатність, або інші супутні захворювання, для раннього прогнозу використовують початкові клінічні прояви. Симптоми у стані спокою свідчать про гірший прогноз, ніж симптоми, що виникають тільки при фізичному навантаженні. У пацієнтів з переривчастими симптомами кількість випадків, що передують основній події, також впливають на результат. Наявність тахікардії, гіпотонії, серцевої недостатності погіршує прогноз і потребує швидкого встановлення діагнозу та вживання заходів [48-50]. У молодших пацієнтів з ГКС вживання кокаїну може призводити до більшого ураження міокарда і більшої частоти розвитку ускладнень [51].

4.2. Електрокардіографічні показники

Пацієнти з нормальною ЕКГ при прибутті в стаціонар мають кращий прогноз, ніж пацієнти з негативним зубцем Т на ЕКГ. Прогноз для пацієнтів з депресією сегмента ST на ЕКГ ще гірший. [52,53]. Кількість відведень, в яких реєструють депресію сегмента ST та її величину, вказують на ступінь і тяжкість ішемії і корелюють з прогнозом [52]. Депресія сегмента ST $\geq 0,05$ мВ в двох чи більше послідовних відведеннях у відповідному клінічному контексті свідчить про ГКС без елевації сегмента ST і враховується при прогнозуванні. Депресія сегмента ST $> 0,1$

мВ пов'язана з ризиком смерті/ІМ на рівні 11% протягом 1 року. Депресія сегмента ST $>0,2$ мВ призводить до збільшення рівня смертності в 6 разів [53]. Депресія сегмента ST у поєднанні з його транзиторною елевацією відносить пацієнта до групи ще більш високого ризику. Інші показання, такі як елевація ($>0,1$ мВ) у відведеннях aVR, пов'язані з високою ймовірністю ураження стовбура лівої коронарної артерії або трьох коронарних артерій [53].

Тестування на ішемію при навантаженні

У пацієнтів, в яких зберігається типовий ішемічний біль у стані спокою, не слід проводити тести з навантаженнями. Проте тести з навантаженням мають прогностичну цінність при індукованій ішемії, і тому корисні перед випискою з лікарні при нормальній ЕКГ, за умов відсутності болю, ознак серцевої недостатності і при нормальному рівні біомаркерів (повторне тестування). Раннє тестування із вправами має високу негативну прогностичну цінність.

Тривалий моніторинг сегмента ST

Декілька досліджень з використанням тривалого моніторингу сегмента ST виявили, що 15-30% пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST мають нестійкі зміни сегмента ST, переважно депресію сегмента ST. У таких пацієнтів підвищений ризик подальших серцевих подій, у тому числі кардіоваскулярної смерті [56].

4.3. Біомаркери

Біомаркери відображають різні патофізіологічні аспекти ГКС без елевації сегмента ST, такі як ушкодження клітин міокарда, запалення, активацію тромбоцитів і нейрогормональну активацію. Тропоніни Т або І є кращими біомаркерами для визначення ризику ІМ або смерті протягом перших 30 днів [30, 58]. Прогностична цінність тропонінів також підтверджена для довгострокового періоду (1 рік і більше). Визначення тропоніну також необхідне для вибору тактики лікування. Проте не можна спиратися лише на рівень тропоніну, оскільки летальність у певних тропонін-негативних підгрупах може становити до 12,7% [60].

У той час як серцеві тропоніни залишаються провідним біомаркером особливо для початкового розрахунку ризиків, С-реактивний білок (СРБ) і мозковий натрійуретичний пептид (МНП) дозволяють отримати додаткову прогностичну інформацію щодо тривалого спостереження. Натрійуретичні пептиди, такі як МНП або його N-термінальний фрагмент (NT-проМНП), є високочутливими і досить специфічними маркерами для виявлення дисфункції ЛШ, проте вони мають обмежену прогностичну цінність для початкової оцінки ризиків, а тому і для вибору початкової терапевтичної стратегії при ГКС без елевації сегмента ST [62]. Існують переконливі докази, що серед пацієнтів з тропонін-негативним ГКС без елевації сегмента ST підвищення рівня СРБ (>10 мг/л) є предиктором довгострокової смерті (від 6 місяців до 4 років) [60, 63, 64]. Порушення функції нирок (зменшення кліренсу креатиніну і/або швидкості клубочкової фільтрації) є сильним незалежним предиктором довгострокової смертності у хворих на ГКС [60,71].

Гіперглікемія при госпіталізації є предиктором смертності і серцевої недостатності, навіть у пацієнтів без цукрового діабету [67, 68]. Рівень глюкози натщесерце в ранній період госпіталізації може бути предиктором летального випадку навіть кращим, ніж рівень при надходженні в стаціонар [68]. Більше того, коливання рівня глюкози натщесерце протягом усього періоду перебування в лікарні визначають поганий прогноз [67]. Відхилення низки звичайних гематологічних показників також є предикторами поганого прогнозу. Так у пацієнтів з анемією зберігається підвищений ризик [69,70]. Так само підвищена кількість білих кров'яних клітин або зниження рівня тромбоцитів при надходженні в стаціонар пов'язане з гіршими результатами [70].

4.4. Шкали ризику

Серед шкал оцінки короткострокового і довгострокового ризику найбільш широко використовують шкалу GRACE [50] та TIMI [49].

Таблиця 7. Смертність у лікарні протягом 6 місяців у групах низького, середнього і високого ризику за шкалою GRACE за даними реєстрів

Категорія ризику	Оцінка ризику за шкалою GRACE	Госпітальна смертність (%)
Низька	≤108	<1
Середня	109-140	1-3
Висока	>140	>3
Категорія ризику	Оцінка ризику за шкалою GRACE	Ризик смерті протягом 6 місяців після виписки (%)
Низька	≤88	<3
Середня	89-118	3-8
Висока	>118	>8

Шкалу ризиків TIMI (використовується лише 6 параметрів у додатковій системі градування) простіше використовувати, проте вона менш точна, ніж шкала GRACE [80]. Оскільки в ній не враховуються основні фактори ризику, такі як клас Killip, частота пульсу і рівень систолічного артеріального тиску [82].

Коментар робочої групи: на сайті GRACE <http://gracescore.org/> можна безкоштовно завантажити автоматичний калькулятор ризику, який є зручним у використанні в клінічній практиці.

Шкала ризику кровотечі

Кровотеча пов'язана з несприятливим прогнозом при ГКС без елевачії сегмента ST. Шкала ризику кровотечі CRUSADE (www.crusadebleedingscore.org/) ґрунтується на даних, отриманих від 71 277 пацієнтів з реєстру CRUSADE (Таблиця 8) [83].

Таблиця 8. Оцінка ризику кровотечі за даними реєстру CRUSADE

Алгоритм використовується для визначення оцінки ризику тяжких кровотеч у лікарні за даними CRUSADE

Предиктор	Бали
Базовий рівень гематокриту, %	
<31	9
31-33,9	7
34-36,9	3
37-39,9	2
≥40	0
Кліренс креатиніну, мл/хв.	
≤15	39
>15-30	35
>30-60	28
>60-90	17
>90-120	7
≥121	0
Частота скорочень серця	
<70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
≥121	11
Стать	
Чоловіча	0

Предиктор	Бали
Жіноча	8
Наявність ознак ІХС	
Ні	0
Так	7
Попередні хвороби судин	
Ні	0
Так	6
Цукровий діабет	
Ні	0
Так	6
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	
≤90	10
91-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
≥201	3

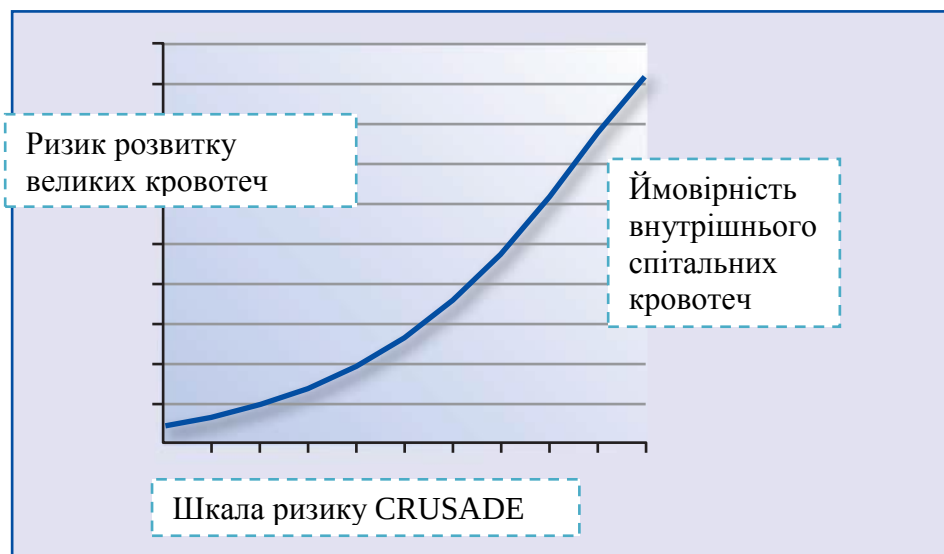


Рисунок 2. Ризик розвитку великих кровотеч за шкалою CRUSADE

Інша шкала оцінки ризику кровотечі отримана з досліджень ACUTY і HORIZONS [84]. В ній визначені шість основних незалежних факторів ризику (жіноча стать, похилий вік, підвищений рівень креатиніну у сироватці, кількість білих кров'яних тілець, анемія, ІМ елевацією сегмента ST або без елевації сегмента ST) і один параметр, залежний від лікування (використання гепарину та інгібіторів глікопротеїнових (ГП) рецепторів Пб/Ша характеризується більшим ризиком розвитку кровотеч, ніж при призначенні бівалірудіну).

Жодна шкала не може замінити клінічних розрахунків, але вони є об'єктивним клінічним методом оцінки ризику кровотечі для окремих осіб, або для певної групи.

4.5. Довгостроковий ризик

Є низка факторів ризику, пов'язаних з довгостроковим прогнозом. Такі фактори включають ускладнення госпітального перебігу ГКС, систолічну дисфункцію ЛШ, вираженість атеросклеротичного ураження, проведення реваскуляризації та наявність ішемії при неінвазивному тестуванні.

Рекомендації щодо діагностики та оцінки ризиків

Рекомендації	Клас	Рівень доказовості	Посилання
У пацієнтів з підозрою на ГКС без елевачії сегмента ST, діагноз і короткострокова оцінка ризику ішемії/кровотечі має базуватися на даних анамнезу, клінічній симптоматиці, ЕКГ (повторне або постійне моніторування сегмента ST) і визначенні біомаркерів	I	A	16, 18, 27, 30, 58 56, 57
Пацієнти з ГКС мають поступати у відділення кардіореанімації або блоки/палати інтенсивної терапії	I	C	47
Для оцінки прогнозу серцево-судинних ускладнень та кровотеч рекомендовано використовувати встановлені шкали ризику (наприклад, GRACE, CRUSADE)	I	B	50, 83
ЕКГ у 12 відведеннях має бути записана протягом 10 хв. від моменту першого медичного контакту і негайно розшифрована досвідченим лікарем. Повторна ЕКГ проводиться при виникненні симптомів ішемії, а також через 6-9 і 24 год. після надходження у стаціонар, перед випискою з лікарні	I	B	17, 18
Рекомендуються додаткові відведення ЕКГ (V _{3A} , V _{4R} , V ₇₋₉), коли на основі стандартних відведень не можна зробити висновки	I	C	18
Якнайшвидше взяти кров для визначення рівня тропоніну Т або І. Результати мають бути доступними у межах 60 хв. При негативному першому вимірюванні – повторний тест через 6-9 год. Якщо клінічні умови продовжують свідчити про ГКС, рекомендується повторити аналіз	I	A	27, 30
Якщо доступні високочутливі тести на тропонін, рекомендується провести швидкий протокол виключення (0 або 3 год.)	I	B	20, 21, 23
Ехокардіографія рекомендована у всіх пацієнтів для оцінювання регіональної і глобальної функції ЛШ, а також для проведення диференційного діагнозу	I	C	-
Коронарна ангіографія показана пацієнтам, яким потрібно визначити тяжкість ІХС або причину захворювання (див. розділ 5.4)	I	C	-
Коронарна КТ ангіографія має розглядатися як альтернатива інвазивній ангіографії для виключення ГКС, коли ймовірність ІХС низька або помірна, а також якщо не можна зробити висновок, з огляду на ЕКГ та визначення рівня тропоніну	IIa	B	37–41
Пацієнтам без повторного болю, з нормальними результатами ЕКГ, негативним тропоніновим тестом і низьким ризиком (шкали) рекомендується провести неінвазивне навантажувальне тестування перед призначенням інвазивної стратегії	I	A	35, 54, 55

5. Лікування

5.1. Антиішемічні засоби

Антиішемічні препарати можуть або зменшувати потребу міокарда в кисні (за рахунок зменшення частоти скорочень серця, зниження артеріального тиску, зменшення кінцево-діастолічного тиску або скорочення міокарда) або підвищувати надходження кисню до міокарда (за рахунок дилатації коронарних судин).

Бета-адреноблокатори

Бета-адреноблокатори конкурентно блокують вплив циркулюючих катехоламінів на міокард і знижують споживання кисню міокардом шляхом зменшення частоти скорочень серця, артеріального тиску та скоротливості. Позитивний вплив β -адреноблокаторів доведено у ранніх дослідженнях, що включали пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST та стабільною стенокардією [85, 86]. У двох подвійних сліпих дослідженнях порівнювали призначення β -адреноблокаторів та плацебо при нестабільній стенокардії [87, 88]. За даними мета-аналізу, при застосуванні β -адреноблокаторів відносний ризик прогресування нестабільної стенокардії до ІМ з елевацією сегмента ST зменшувався на 13% [89]. Хоча у цих відносно невеликих експериментах не було показано впливу на рівень смертності при ГКС без елевації сегмента ST, результати можуть бути екстрапольовані на більші рандомізовані дослідження ефективності β -адреноблокаторів у пацієнтів з невиявленим ІМ [90]. У реєстрі CRUSADE, в якому були зібрані дані щодо лікування пацієнтів з ІМ без елевації сегмента ST/нестабільною стенокардією у 509 госпіталях США з 2001 до 2004 рр., у пацієнтів, опікуни яких обирали лікування сильними β -адреноблокаторами, спостерігали зменшення внутрішньогоспітальної смертності на 34% (3,9% проти 6,9%, $P < 0,001$) [91].

Не отримано переконливих доказів щодо зменшення внутрішньогоспітальної смертності при застосуванні β -адреноблокаторів на ранньому етапі лікування у хворих з підозрою на ІМ або з гострим ІМ, таким чином не варто призначати β -адреноблокатори пацієнтам з ГКС протягом перших 8 год [92]. Застереження щодо призначення β -адреноблокаторів були отримані у дослідженні Chinese Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT), в якому у більшості хворих з ІМ з елевацією сегмента ST при використанні метопрололу спостерігали істотно вищий рівень розвитку кардіогенного шоку (5%) порівняно з пацієнтами контрольної групи (3,9%, $P > 0,0001$) [93]. Аналіз чутливості, за винятком даних мета-аналізу COMMIT, змінив відносний ризик (BP) внутрішньогоспітальної смертності [BP 0,86; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,77-0,96] на користь застосування β -блокаторів [92].

Коментар робочої групи: Незважаючи на те, що більшість рандомізованих клінічних досліджень з бета-блокаторами закінчились у 1980-1990 рр. до широкого впровадження інтервенційних втручань, вони все одно застосовуються як базисна терапія у хворих на ГКС, що має не тільки антиішемічну дію, але і протиаритмічні, гіпотензивні ефекти. Дані дослідження COMMIT, в якому отримано збільшення випадків важкої серцевої недостатності на тлі застосування високих доз метопрололу (до 200 мг на добу) у хворих на ІМ, не можуть бути основою для виключення цієї групи препаратів із схем лікування хворих на ГКС – як з нормальною, так і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Нітрати

Доцільність застосування нітратів, передусім при нестабільній стенокардії, заснована на патофізіологічних міркуваннях та клінічному досвіді. Терапевтичні переваги нітратів і препаратів подібного класу, наприклад синдонімінів, пов'язані з їхнім впливом на периферичний та коронарний кровообіг. Головна терапевтична дія визначається ефектами вазодилатації, що сприяє зменшенню переднавантаження та кінцево-діастолічного об'єму ЛШ і в результаті впливає на споживання кисню міокардом. Крім того, нітрати розширюють інтактні та атеросклеротично змінені в'язці артерії, збільшують коронарний колатеральний кровотік.

Дослідження ефективності нітратів при нестабільній стенокардії були невеликі за обсягом і більше оглядовими. Не проводилися рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження, в яких була б доведена ефективність препаратів цього класу щодо зменшення

ризик розвитку тяжких серцевих подій. Хоча за результатами дослідження TIMI-7 не виявлено протекторного ефекту постійного перорального застосування нітратів при нестабільній стенокардії або ІМ [94], дані реєстру GRACE показали, що постійний прийом нітратів асоціюється із переходом від ІМ з елевацією сегмента ST до ГКС без елевації сегмента ST і зниженням вивільнення маркерів серцевого некрозу [95].

У пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST, що потребували госпіталізації, внутрішньовенне введення нітратів було більш ефективним, ніж сублінгвальне, щодо зменшення симптомів і депресії сегмента ST [96]. Дозу потрібно титрувати до зникнення симптомів (стенокардія і/або задишка) або до появи побічних ефектів (зокрема, головного болю або гіпотензії). Тривалість терапії нітратами обмежується через явище толерантності, що залежить від призначеної дози і тривалості лікування. Нітрати не можна призначати пацієнтам, що отримують інгібітори фосфодіестерази-5 (силденафіл, варденафіл, тадалафіл), у зв'язку з ризиком розвитку сильної вазодилатації і критичним зниженням артеріального тиску.

Коментар робочої групи: З практичної точки зору є виправданим застосування сублінгвального нітрогліцерину (одноразово або кожні 5-10 хвилин) в якості першої допомоги та внутрішньовенної інфузії у разі персистуючого болю або проявів гострої серцевої недостатності.

Блокатори кальцієвих каналів

Блокатори кальцієвих каналів є судинорозширювальними препаратами. Крім того, вони безпосередньо впливають на атріовентрикулярну провідність і частоту скорочень серця. Виділяють три підкласи блокаторів, які мають різну хімічну будову і фармакологічні ефекти: дигідропіридини (похідні ніфедипіну), бензотіазепіни (похідні дилтіазему) і фенілалкіламіни (похідні верапамілу). Представники кожного класу відрізняються за ступенем вазодилатуючої дії, здатністю пригнічувати скорочувальну функцію міокарда та сповільнювати атріовентрикулярну провідність. Атріовентрикулярна блокада може бути викликана недигідропіридинами. Ніфедипін і амлодипін зумовлюють найбільш виражену дилатацію периферичних артерій, тоді як дилтіазем має найслабший вазодилатуючий ефект. Препарати усіх підкласів викликають подібну коронарну вазодилатацію. Тому блокатори кальцієвих каналів переважно призначають при вазоспастичній стенокардії. Дилтіазем та верапаміл мають схожу ефективність щодо полегшення симптомів і є еквівалентними β -адреноблокаторам [97, 98].

Вплив блокаторів кальцієвих каналів на прогноз у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST вивчали у невеликих рандомізованих дослідженнях. Більшість досліджень щодо вивчення ефективності застосування дигідропіридинів проводили з використанням ніфедипіну. Експерименти не показали суттєвих переваг у запобіганні ІМ або повторного ІМ і були згорнуті через тенденцію до підвищення частоти розвитку повторних інфарктів, отриманому у дослідженні Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT), в якому порівнювали ефективність ніфедипіну і метопрололу [88]. Дослідження Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction Trial (DAVIT)-I і DAVIT-II, в яких вивчали ефективність верапамілу, навпаки, продемонстрували значне зниження частоти виникнення раптової смерті, повторних інфарктів і загальної смертності. Найбільший прогрес спостерігали у пацієнтів із збереженою функцією ЛШ [99]. Схожі тенденції були відзначені і у дослідженнях з дилтіаземом [100]. На відміну від β -адреноблокаторів, не спостерігається класового ефекту антагоністів кальцієвих каналів.

Коментар робочої групи: Застосування недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів у хворих на ГКС може бути виправдано у разі рецидивуючої ішемії міокарда та непереносимості бета-блокаторів при відсутності дисфункції лівого шлуночка, порушень АВ провідності без тимчасового кардіостимулятора. Довгодіючі препарати можуть бути використані разом з нітратами у разі наявності коронарного спазму. (E.Amsterdam, N.K.Wenger, R.G.Brindis et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes A Report of the American College of Cardiology/American

Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014. 130; e344-e426. DOI: 10.1161/CIR.000000000000134).

Інші антиангінальні препарати

При застосуванні активатора калієвих каналів нікорандилу відзначають істотне зниження ризику досягнення первинної кінцевої точки у пацієнтів зі стабільною стенокардією, але він не досліджувався у хворих на ГКС [101]. Івабрадин селективно інгібує канали синусового вузла серця і може використовуватися у пацієнтів з протипоказаннями до β -адреноблокаторів [102].

Антиангінальний ефект ранолазину полягає в інгібуванні пізнього натрієвого току. Він не був ефективним у зниженні рівня основних серцево-судинних захворювань у дослідженні Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes (MERLIN)-TIMI 36, однак при цьому зменшувалася частота рецидивів ішемії [103].

Коментар робочої групи: Крім хворих з непереносимістю бета-блокаторів, використання івабрадину у хворих на гострий ІМ самостійно або у комбінації з бета-блокатором виправдано у хворих з високою частотою ритму серця та низьким артеріальним тиском, які часто мають прояви серцевої недостатності:

– Е.Н.Амосова, Яо Сюй, А.Б.Безродный с соавт. Влияние уменьшения ЧСС с помощью комбинации ивабрадина с бета-блокаторами по сравнению с монотерапией бета-блокаторами на систолическую функцию сердца больных, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q / Серце і судини. – 2011.- №2. – С.65-75

– K.Amosova, Yao Xu, I.Prudkiy et al. Effect of ivabradine in combination with beta-blockers versus beta-blockers uptitration on left ventricular function in patients with anterior myocardial infarction and early systolic dysfunction/ *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol.59. – P.E554

– Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И., Кушнир С.П., Кожухов С.Н. Эффективность и безопасность раннего применения ингибитора I каналов ивабрадина у больных с острым инфарктом миокарда с синусовой тахикардией на фоне терапии блокаторами адренорецепторов/ *Укр. мед. часопис*. – 2012. – №1. – С.103-110

Проте антиішемічний препарат вітчизняного виробництва водорозчинний кверцетин, який має реєстрацію і покази для лікування хворих на ГІМ, може бути застосован для захисту міокарда від ішемії та блокування прозапальних процесів –

– A.Parkhomenko, S.Kozhukhov, O.Gurjeva Clinical efficacy of intravenous lipoxigenase inhibitor quercetin in patients with acute myocardial infarction: results of a prospective randomized open-label trial/ *Seminars in Cardiology*. – 2005. – Vol.11(№4). – P.154-158.

– А.Н.Пархоменко, С.Н.Кожухов, А.А.Мойбенко, Т.И.Гавриленко Блокатор 5-липоксигеназы Корвитин: влияние на маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с острым инфарктом миокарда/ *Рациональная фармакотерапия*. – 2008. – №2/1. – С.85-88

– А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов. Эффективность внутривенной формы блокатора 5-липоксигеназы кверцетина у больных с инфарктом миокарда и синдромом острой сердечной недостаточности: возможная связь с коррекцией метаболизма оксида азота/ *Укр. мед. часоп*. – 2005. – № 2/46. – С.45-51.

– Дослідження іншого антиішемічного засобу триметазидину у хворих на ГКС без елевачії сегмента ST не проводилося. Проте у дослідженні з гострим ІМ (EMIP-FR) і використанні внутрішньовенної форми препарату отриман позитивний ефект зі зниженням 35-денної летальності у хворих, які лікувалися без проведення реваскуляризації міокарда (пер-протокол аналіз).

– The EMIP-FR Group. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy.*Eur Heart J*. 2000; 21:1537-1546.

- Для хворих, які мають цукровий діабет із дисфункцією нирок, застосування триметазидину може запобігти ушкодженню серця під час проведення черезшкірних коронарних втручань та попередити розвиток контраст-індукованої нефропатії.

- M.Shehata Impact of trimetazidine on incidence of myocardial injury and contrast-induced nephropathy in diabetic patients with renal dysfunction undergoing elective percutaneous intervention. *Am J Cardiol.* – 2014. – Electronic publication ahead of print: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.04.052>

Рекомендації щодо застосування антиішемічних препаратів

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
Для зменшення симптоматики стенокардії рекомендоване пероральне чи внутрішньовенне застосування нітратів; внутрішньовенне лікування нітратами рекомендовано пацієнтам із повторною стенокардією і/або ознаками серцевої недостатності	I	C	-
Пацієнти, що отримували постійну терапію β-блокаторами, мають її продовжувати після розвитку ГКС, окрім хворих з ознаками гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) ≥III класу за Killip	I	B	91
Пероральне лікування β-блокаторами показано пацієнтам із дисфункцією ЛШ (див. розділ 5.5.5), якщо вони не мають протипоказань	I	B	86,90,91
Блокатори кальцієвих каналів рекомендовані для послаблення симптомів у пацієнтів, що отримують нітрати і β-блокатори (дигідропіридини), і у пацієнтів із протипоказаннями до β-блокади (верапаміл або ділтіазем)	I	B	88
Блокатори кальцієвих каналів рекомендовані для пацієнтів з вазоспастичною формою стенокардії	I	C	-
Внутрішньовенне лікування β-блокаторами при надходженні в стаціонар може призначатися у гемодинамічно стабільних пацієнтів (ГЛШН<III фк за Killip) із гіпертонією або тахікардією	IIa	C	93
Ніфедипін, або інші дигідропіридини не рекомендуються, окрім випадків поєднання із β-блокаторами	III	B	88

5.2. Антитромбоцитарні засоби

Антитромбоцитарну терапію потрібно розпочати якнайраніше після встановлення робочого діагнозу ГКС. Активацію тромбоцитів можна блокувати за допомогою трьох класів препаратів, у кожного з яких свій механізм дії.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) діє на циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), що блокує формування тромбоксану A_2 і викликає пригнічення функції тромбоцитів. Проте для ефективного попередження коронарних тромбозів необхідно заблокувати також інші шляхи агрегації тромбоцитів. Приєднання АДФ до $P2Y_{12}$ рецепторів тромбоцитів відіграє важливу роль в активації та агрегації тромбоцитів, тому антагоністи $P2Y_{12}$ рецепторів широко використовуються в лікуванні ГКС. Тієнопіридини (клопідогрель та прасугрель) є проліками, що активно трансформуються в молекули, які незворотно блокують $P2Y_{12}$ рецептори. Представником нового класу антитромбоцитарних препаратів є тикагрелор. Цей препарат без біотрансформації зворотно зв'язується з $P2Y_{12}$ рецептором, протидіючи його взаємодії з АДФ та активації тромбоцитів. Абсиксімаб, ептіфібатид і тирофібан пригнічують фінальний етап у каскаді агрегації тромбоцитів за рахунок блокади тромбоцитарних $GP IIb/IIIa$ рецепторів.

5.2.1. Ацетилсаліцилова кислота

За результатами досліджень, що проводилися 30 років тому, призначення АСК зменшувало частоту виникнення повторного ІМ або смерті у пацієнтів із захворюванням, що тоді називалося нестабільною стенокардією [відношення ризиків (ВР) 0,47; ДІ 0,37-0,61; $P < 0,001$] [104-106]. Рекомендована навантажувальна доза АСК становить 150-300 мг [107] перорально. Альтернативний спосіб застосування – внутрішньовенне введення АСК – систематично не досліджували, і він не завжди доступний. Щоденний прийом препарату в дозі 75-100 мг не менш ефективний, ніж у високих дозах, але супроводжується меншим ризиком шлунково-кишкових розладів [108], які можуть бути причиною відміни лікування у приблизно 1% пацієнтів. Алергічні реакції на АСК (анафілактичний шок, висипання на шкірі та астматичні реакції) спостерігають рідко ($< 0,5\%$).

Оскільки АСК є надійним інгібітором ЦОГ-1, немає потреби моніторувати його ефект. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), такі як ібупрофен, за рахунок конкурентної дії на ЦОГ-1, а також пригнічення ЦОГ-2, можуть викликати потенційний протромботичний ефект. Тому НПЗП можуть підвищувати ризик ішемічних ускладнень, і тому слід уникати їх призначення [109].

Коментар робочої групи: В настанові 2014 р. колегії американських кардіологів (American College of Cardiology) АСК рекомендована в дозі 162-325 мг. В Україні застосовується ін'єкційна форма введення АСК.

5.2.2. Інгібітори рецепторів P2Y₁₂

5.2.2.1. Клопідогрель

Огляд інгібіторів рецепторів P2Y₁₂ наведено у Таблиці 9.

У дослідженні CURE призначення клопідогрелю у навантажувальній дозі 300 мг і з подальшим щоденними використанням у дозі 75 мг протягом 9-12 місяців додатково до АСК призводило до зменшення ризику серцево-судинної смерті, нефатального ІМ або інсульту порівняно з монотерапією АСК (відповідно 9,3 і 11,4%, ВР 0,80; 95% ДІ 0,72-0,90; $P < 0,001$) у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST [110]. У цьому дослідженні зменшення ризику ІМ було суттєвим, а зменшення кількості серцево-судинних смертей та інсультів мало тенденцію до достовірності. Переваги такого лікування були виявлені в усіх підгрупах (особи похилого віку, із змінами сегмента ST, без підвищеного рівня серцевих біомаркерів, з ЧКВ або без нього, діабетики) впродовж перших 30 днів і протягом наступних 11 місяців [111]. Після припинення прийому клопідогрелю, особливо у пацієнтів, які отримували консервативне лікування, може спостерігатися ефект відміни [112]. Проте лікування тривалістю понад 12 місяців поки що недостатньо обґрунтоване.

При застосуванні клопідогрелю спостерігали підвищення частоти розвитку великих кровотеч (3,7% проти 2,7%, ВР 1,38; 95% ДІ 1,13-1,67; $P < 0,001$), але збільшення кількості фатальних і небезпечних для життя кровотеч було не суттєвим [110]. У цілому, у пацієнтів з ГКС, включно з хворими, яким проводили реваскуляризацію шляхом ЧКВ або АКШ, користь від лікування клопідогрелем була вищою, ніж ризик виникнення кровотечі.

У дослідженні CURRENT-OASIS клопідогрель у навантажувальній дозі 600 мг з наступним призначенням 150 мг щоденно у перші 7 днів і 75 мг щоденно впродовж наступного лікування порівнювали із звичайними дозами у пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST та ГКС без елевації сегмента ST. Всім хворим у дослідженні якомога раніше але не пізніше 72 год. після рандомізації, планували проведення коронарної ангіографії з наступним ЧКВ. Аналіз первинної комбінованої кінцевої точки серцева смерть, ІМ або інсульт не виявив достовірних переваг підвищених доз клопідогрелю протягом 30 діб спостереження [відповідно 4,2 і 4,4%; ВР 0,94; 0,83-1,06; $P = 0,30$]. Втім підвищення дози клопідогрелю призвело до збільшення частоти виникнення великих кровотеч за критеріями CURRENT (2,5% проти 2,0%; ВР 1,24; 1,05-1,46; $P = 0,01$), критеріями TIMI (1,7% проти 1,3%; ВР 1,26; 1,03-1,54; $P = 0,03$), а також потреб у переливанні крові (2,2% проти 1,7%, ВР 1,28; 1,07-1,54; $P = 0,01$). У пацієнтів, яким проводили ЧКВ (17263 хворих), застосування підвищених доз клопідогрелю призвело до

зменшення розвитку первинної комбінованої кінцевої точки – серцево-судинна смерть/ІМ/інсульт (3,9% проти 4,5%; ВР 0,86, 95% ДІ 0,74-0,99; $P=0,039$), в основному за рахунок зменшення частоти ІМ (2,0% проти 2,6%; ВР 0,69; 95% ДІ 0,56-0,87; $P=0,001$), а також до зменшення загальної кількості тромбозів стентів (ВР 0,69; 95% ДІ 0,56-0,87; $P=0,001$). Різниці щодо ефективності збільшення дози клопідогрелю у пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST та ГКС без елевації сегмента ST не спостерігали. [108].

Фармакодинаміка клопідогрелю обумовлена низкою факторів, включаючи генетичні поліморфізми. Перетворення клопідогрелю в активний метаболіт відбувається в печінці у два етапи і залежить від активності ізоферментів цитохрому P450 (CYP) – CYP3A4 і CYP2C19. Крім того, абсорбція клопідогрелю (і прасугрелю) регулюється Р-глікопротеїном, який кодується геном ABCB1. Як результат, ефективність формування активного метаболіту клопідогрелю є індивідуальною і, окрім інших факторів (вік, діабет, ниркова функція), на неї впливають генетичні поліморфізми, які визначають функцію Р-глікопротеїни та CYP2C19 [118]. Поки що генетичні проби не стали щоденними у клінічній практиці, тому багато зусиль докладають, щоб виявити пацієнтів, нечутливих до клопідогрелю, шляхом аналізу функції тромбоцитів *ex vivo* [12]. Показано, що високі рівні реактивності тромбоцитів після застосування клопідогрелю пов'язані з підвищеним ризиком тромбозу стента або іншими випадками ішемії [122, 123]. Проте клінічна роль аналізу функції тромбоцитів залишається невизначеною. Тому клінічне застосування тестів для визначення функції тромбоцитів у пацієнтів, що приймають клопідогрель, при ГКС не рекомендується.

Інгібітори протонної помпи, що пригнічують CYP2C19 (наприклад, омепразол) зменшують антитромбоцитарний ефект клопідогрелю *ex vivo*, але наразі відсутні клінічні дані щодо збільшення ішемічних подій при одночасному прийомі цих двох препаратів.[125, 126]. В той же час призначення омепразолу суттєво зменшувало частоту шлунково-кишкових розладів (у тому числі кровотеч) на фоні терапії клопідогрелем. Сильні інгібітори (наприклад кетоконазол) або активатори (наприклад рифампіцин) CYP3A4 можуть суттєво зменшити або збільшити ефективність клопідогрелю, але вони рідко використовуються у лікуванні пацієнтів з ГКС.

Побічні ефекти клопідогрелю

Окрім кровотеч та висипання, можливими побічними ефектами клопідогрелю є шлунково-кишкові розлади (діарея, дискомфорт у животі). Тромбоцитопенічна пурпура та патологічні зміни у показниках крові спостерігають рідко.

Таблиця 9. Огляд досліджень інгібіторів рецепторів P2Y₁₂

Дослідження	Вибірка	Порівняння	Первинна кінцева точка	Смертність	ІМ	Інсульт	Тромбоз стента ^a	Кровотечі
Cure ¹¹⁰ (2001)	12 562 ГКС без елевації сегмента ST	Клопідогрель 75 мг (300 мг навантажувальна доза) із плацебо	СС смерть, ІМ, інсульт Клопідогрель – 9,3%, плацебо – 11,4% (P<0,001) 3AP – 2,1% 3BP – 20%; NNT 48	СС причини Клопідогрель – 5,1% Плацебо – 5,5% (P=незначуща)	Клопідогрель – 5,2% Плацебо – 6,7% (P не дано)	Клопідогрель – 1,2% Плацебо – 1,4% (P не дано)	інформація відсутня	Великі кровотечі ^b Клопідогрель – 3,7% Плацебо 2,7% (P=0.001) NNH: 100
PCI Cure ¹⁴⁶ (2001)	2658 ГКС без елевації сегмента ST, що підлягають ЧКВ	Як і CURE (після ЧКВ клопідогрель в обох групах протягом 1 місяця)	СС смерть, ІМ, термінова ЦРС. Клопідогрель 4.5% Плацебо 6.4% 3AP 1.9% 3BP 30% NNT 53	Клопідогрель ^c 2.4% Плацебо 2.3% (P=незначуща)	Клопідогрель ^c 4.5% Плацебо 6.4% (P не дана)	Не дано	інформація відсутня	Великі кровотечі ^b Клопідогрель 2.7% Плацебо 2.5% (P=0.69)
TRITON ¹³⁰ (2007)	13 608 ГКС без елевації сегмента ST, що підлягають ЧКВ, – 74% ІМ з елевацією сегмента ST – 26%	Прасургрель 10 мг (60 мг навантажувальна доза) із клопідогрелем 75 мг (300 мг навантажувальна доза)	СС смерть, ІМ, інсульт Прасургрель 9,9% Клопідогрель 12,1% (P<0,001) 3AP 2.2% 3BP 27% NNT 45	СС причини Прасургрель 2.1% Клопідогрель 2.4% (P=0.31) Будь-які випадки Прасургрель 3.0% Клопідогрель 3.2% (P=0.64)	Прасургрель 7.3% Клопідогрель 9.5% (P<0.001)	Прасургрель 1,0% Клопідогрель 1,0% (P=0.93)	Прасургрель 1,1% Клопідогрель 2.4% (P<0.001)	Великі кровотечі, не пов'язані із АКШ ^d : Прасургрель 2.4% Клопідогрель 1.8% (P=0.03) NNH 167 Великі кровотечі, пов'язані із АКШ Прасургрель 13.4% Клопідогрель 3.2% (P<0.001) NNH:10 (АКШ)
PLATO ¹³² (2009)	18 624 ГКС без елевації сегмента ST: 59% ІМ з елевацією	Тикагрелор 90 мг д.н.д (180 мг навантажувальна доза) із клопідогрелем	Смерть від судинних причин, ІМ, інсульт Тикагрелор 9.8% Клопідогрель	Судинні причини Тикагрелор 4.0% Клопідогрель 5.1% (P=0.001)	Тикагрелор 5.8% Клопідогрель 6.9% (P=0.005)	Тикагрелор 1.5% Клопідогрель 1.3% (P=0.22)	Див. нижче	Великі кровотечі ^e Тикагрелор 11.6% Клопідогрель 11.2% (P=0.43) NNH: н/д Кровотечі, не пов'язані з АКШ:

Дослідження	Вибірка	Порівняння	Первинна кінцева точка	Смертність	ІМ	Інсульт	Тромбоз стента ^a	Кровотечі
	сегмента ST: 38% (інвазивні і неінвазивні)	75 мг (300-600 мг навантажувальна доза)	11.7% (P<0.001) ЗАР 1.9%, ЗВР 16% NNT 53	Довільні причини Тикагрелор 4.5% Клопідогрель 5.9% (P<0.001)				Тикагрелор 4.5% Клопідогрель 3.8% (P=0.03) NNH: 143 (не підлягають АКШ)
PLATO Планова інвазивна стратегія ¹³³ (2010)	13 408 (інвазивна стратегія) ГКС без елевації сегмента ST 50.9% ІМ з елевацією сегмента ST 49.1%	Як і в PLATO	Смерть від судинних причин, ІМ, інсульт Тикагрелор 9.0% Клопідогрель 4.3% (P=0.0025) ЗАР 1.7% ЗВР 16% NNT 59	СС смерть Тикагрелор 3.4% Клопідогрель 4.3% (P=0.025) Довільні причини Тикагрелор 3.9% Клопідогрель 5.0% (P=0.010)	Тикагрелор 5.3% Клопідогрель 6.6% (P=0.0023)	Тикагрелор 1.2% Клопідогрель 1,1% (P=0.65)	Тикагрелор 2.2% Клопідогрель 3.0% (P=0.014)	Великі кровотечі ^e Тикагрелор 11.6% Клопідогрель 11.5% NNH н/д
CURRENT OASIS 7 ¹¹⁷ (2010)	25 086 (інвазивна стратегія)	Клопідогрель подвійна доза (600 мг навантажувальна доза, 150 мг дні 2-7, далі 75 мг) із стандартною дозою 75 мг (150 мг навантажувальна доза)	СС смерть, ІМ, інсульт (протягом 30 днів) Подвійна 4.2% Стандартна 4.4% (P=0.30)	СС смерть Подвійна 2.1% Стандартна 4.4% Довільні причини Подвійна 2.3% Стандартна 2.4%	Подвійна 1.9% Стандартна 2.2% (P=0.09)	Подвійна 0.5% Стандартна 0.5% (P=0.95)	Н/д	Великі кровотечі ^g Подвійна 2.5% Стандартна 2.0% NNH: 200
CURRENT ЧКВ ¹⁰⁸ (2010)	17263, що підлягають ЧКВ, 95%	Як і в CURRENT	СС смерть, ІМ, інсульт (протягом 30	СС смерть Подвійна 1.9% Стандартна	Подвійна 2.0% Стандартна	Подвійна 0.4% Стандартна	Абсолютні дані н/д (31% ЗВР)	Великі кровотечі ^g Подвійна 1.6% Стандартна 1,1%

Дослідження	Вибірка	Порівняння	Первинна кінцева точка	Смертність	ІМ	Інсульт	Тромбоз стента ^a	Кровотечі
	стентів ГКС без елевації сегмента ST 63% IM з елевацією сегмента ST 37%		днів) Подвійна 3.9% Стандартна 4.5% (P=0.039) ЗАР 0.6% ЗВР 14% NNT 167	1.9% Довільні причини Подвійна 1.9% Стандартна 2.1%	2.6% (P=0.018)	0.4% (P=0.56)	при подвійній дозі порівняно із стандартною)	(P=0.009) NNH 200

^a ARC можливий або визначений

^b визначення CURE

^c стосується всього спостереження (не лише 30-денного терміну, як первинної кінцевої точки)

^d критерії TIMI

^e критерії PLATO

^f включається лише подвійна сліпа компонента дослідження (тобто висока порівняно із низькими дозами клопідогрелю)

^g критерії CURRENT

ARC – Academic Research Consortium; ЗАР – зниження абсолютного ризику; ЗВР – зниження відносного ризику; д.н.д – двічі на день; СС – серцево-судинний; н/д – недоступно; NNH – numbers needed to harm; NNT – numbers needed to treat; ЦРС – цільова реваскуляризація судин.

Коментар робочої групи:

1. В разі доброї переносимості препаратів та при наявності високого ризику ішемічних подій та повторного тромбоутворення подвійна антитромбоцитарна терапія може продовжуватися до 30 місяців. В окремих випадках (наприклад, тромбоз стенту на тлі застосування антиагрегантів) можливим є визначення резистентності до аспірину та клопидогрелю за допомогою оцінки функціональної активності тромбоцитів і визначення їх реактивності. Нещодавно опубліковані результати двох досліджень – DAPT (N Engl J Med 2014, DOI: 10.1056/NEJMoa1409312 (Supplementary Appendix) та PEGASUS–TIMI 54 (March 14, 2015, at NEJM.). В обох дослідженнях проводили порівняння ефективності антиагрегантів при застосуванні протягом 1 та 3 років після стентування. У DAPT 9961 пацієнт з різними формами ІХС (як ГКС, так і стабільна ІХС) після стентування покритими стентами приймали клопидогрель – 65%, або прасугрель – 35% на протязі 12 та 30 місяців. По великим кінцевим точкам – ІМ, смерть, інсульт, тромбоз стентів, 30-місячне застосування антиагрегантів у вигляді подвійної терапії виявилося набагато ефективнішим у порівнянні з 12-місячним при невеликому підвищенні кількості кровотеч та при відсутності підвищення фатальних точок.

У дослідженні PEGASUS 21162 пацієнтам після перенесеного більше року тому ІМ призначався тикагрелор у дозах 90 або 60 мг двічі на день або плацебо (на фоні застосування аспірину). Порівняння 12-місячного застосування з 33-місячним теж показало значну перевагу тривалого застосування препарату без суттєвої різниці між дозами. Таким чином, можливе більш тривале застосування подвійної антитромбоцитарної терапії на розсуд лікаря.

2. Рекомендації 2014 р. колегії американських кардіологів (American College of Cardiology) вказують на необхідність застосування клопидогрелю в навантажувальній дозі 300-600 мг, з переходом на дозу 75 мг щоденно.

3. В рекомендаціях 2014 р. Колегії американських кардіологів (American College of Cardiology) тестування функції тромбоцитів для оцінки реакції тромбоцитів у пацієнтів з ГКС без елевації ST під час терапії інгібіторами рецепторів P2Y₁₂ розглядаються, якщо результати тестування можуть змінити лікування або підхід до пацієнта.

4. На сьогоднішній день залишається невідомим оптимальний термін застосування блокаторів протонної помпи. У дослідженні COGENT прийом подвійної антитромбоцитарної терапії та омепразолу протягом року не призводив до небажаних наслідків з боку блоатора протонної помпи.

5.2.2.2. Прасугрель

Формування активного метаболіту прасугрелю також відбувається у два етапи: перший етап потребує лише естераз плазми крові; другий – відбувається в печінці [119]. Прасугрель продукує більш швидке та стійке гальмування тромбоцитів порівняно із клопидогрелем [128]. На дію прасугрелю суттєво не впливають інгібітори цитохрому P450 або поліморфізм генів CYP2C19 та ABCB1 [129].

У дослідженні TRITON-TIMI 38 порівнювали ефективність прасугрелю у навантажувальній дозі 60 мг з його подальшою щоденною дозою 10 мг та клопидогрелю у навантажувальній дозі 300 мг з подальшою щоденною дозою 75 мг у хворих ГКС, яким проводили ЧКВ [130]. Пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST, що перебували на консервативному лікуванні, не включали у дослідження. В підгрупі хворих з ГКС без елевації сегмента ST (10 074 пацієнти) виникнення первинної комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ, інсульт) зафіксували у 11,2% пацієнтів, що отримували клопидогрель, і у 9,3% пацієнтів, що отримували прасугрель (BP 0,82; 95% ДІ 0,73-0,93; P=0,002), переважно за рахунок значного зниження ризику розвитку ІМ (з 9,2 до 7,1%; ЗВР 23,9%, 95% ДІ 12,7-33,7; P<0,001) [130]. За кількістю випадків виникнення нефатальних інсультів і серцево-судинної смерті пацієнти не відрізнялися. Терапія прасугрелем призводила до значного зменшення ризику тромбозів стентів у загальній групі хворих з ГКС. При застосуванні прасугрелю спостерігали значне збільшення частоти розвитку великих (за TIMI) кровотеч, не пов'язаних з АКШ (2,4% проти 1,8%; BP 1,32; 95% ДІ 1,03-1,68; P=0,03), в основному за рахунок

значного збільшення спонтанних кровотеч (1,6% проти 1,1%; BP 1,51; 95% ДІ 1,09-2,08, P=0,01); збільшення небезпечних для життя (1,4 і 0,9% (BP 1,52; 95% ДІ 1,08-2,13; P=0,01) і фатальних кровотеч (0,4 і 0,1% (BP 4,19; 95% ДІ 1,58-11,11; P=0,002).

У дослідженні TRILOGY ACS 7243 хворих з ГКС без елевачії сегмента ST, молодші за 75 років, яким не планували проведення ЧКВ, були рандомізовані на додатковий (до аспіріну) прийом прасугрелю 10 мг/добу (5 мг при масі тіла менше ніж 60 кг) або клопідогрелю 75 мг/добу. Через 17 місяців (середній термін спостереження) первинна комбінована кінцева точка (серцево-судинна смерть, ІМ, інсульт) була зареєстрована у 13,9% хворих з групи прасугрелю та 16,0% хворих з групи клопідогрелю (BP=0,91, p=0,21). TRILOGY ACS серед хворих <75 років не виявило відмінностей у частоті розвитку великих (за TIMI) не пов'язаних з АКШ кровотеч між двома групами – 2,1% в групі прасугрелю та 1,5% в групі клопідогрелю (BP=1,31, 95% ДІ: 0,81-2,11, P=0,27). Однак, кількість великих та малих кровотеч (за TIMI) була значно більшою в групі прасугрелю (3,3% проти 2,1% відповідно; BP=1,54; 95% ДІ: 1,06-2,23; P=0,02). Таким чином, у хворих з ГКС без елевачії ST, у яких обрана консервативна тактика лікування, прасугрель не має додаткових переваг перед клопідогрелем, щодо попередження ішемічних подій.

Побічні ефекти прасугрелю. Частота виявлення інших побічних ефектів у прасугрелю і клопідогрелю за результатами дослідження TRITON була однаковою. В обох групах з однаковою частотою відзначали тромбоцитопенію (0,3%), однак нейтропенію частіше виявляли при застосуванні клопідогрелю (відповідно 0,1 і 0,2%, P=0,02).

Коментар робочої групи: Прасугрель, як і тикагрелор є потужними антитромбоцитарними препаратами, які знайшли своє місце як в Європейських, так і в Американських рекомендаціях, особливо за умови проведення ЧКВ. Проте прасугрель протипоказаний пацієнтам, які перенесли ТІА, інсульт, старші за 75 років, з вагою менше 65 кг і які попередньо приймали клопідогрель. У хворих ГКС, яким проведення інтервенційних втручань не планується, прасугрель не має переваги над клопідогрелем (дослідження TRILOGY). При плануванні або проведенні оперативного втручання препарат відмінюють за 7 днів. Перевага йому надається у випадку відомої анатомії коронарних артерій. (2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines).

На момент створення настанови прасугрель в Україні не зареєстрований.

5.2.2.3 Тикагрелор

Тикагрелор належить до нового хімічного класу речовин, циклопентилтріазолопіримідинів. Він є пероральним зворотним інгібітором P2Y₁₂ рецепторів тромбоцитів з періодом напіввиведення у плазмі крові ~12 год. Вміст тикагрелору (і в меншій мірі його активного метаболіту) у плазмі крові визначає рівень блокування P2Y₁₂ рецепторів. Тикагрелор діє швидше і має більш стійкий ефект, при цьому функція тромбоцитів відновлюється швидше, ніж при застосуванні клопідогрелю (Таблиця 10) [131]. Тикагрелор підвищує рівень ліків, що метаболізуються через CYP3A, наприклад сімвастатину, у той час, як інгібітори CYP3A, такі як дилтіазем, підвищують його концентрацію і тривалість дії.

Таблиця 10. Порівняння інгібіторів рецепторів P2Y₁₂

	Клопідогрель	Прасугрель	Тикагрелор
Клас	Тієнопіридин	Тієнопіридин	Тріазолопіримідин
Зворотність дії	Незворотний	Незворотний	Зворотний
Активация	Проліки, обмежені метаболізмом	Проліки, обмежені метаболізмом	Активний препарат
Поява ефекту^a	2-4 год.	30 хв.	30 хв.
Тривалість ефекту	3-10 днів	5-10 днів	3-4 дні
Припинення перед великою операцією	5 днів	7 днів	5 днів

^a 50% інгібування агрегації тромбоцитів

У дослідженні PLATO пацієнти з помірним або високим ризиком ГКС без елевації сегмента ST (із запланованим консервативним або інвазивним втручанням) або ІМ з елевацією сегмента ST із запланованим первинним ЧКВ були рандомізовані і розподілені на групи, що отримували клопідогрель (навантажувальна доза 300 мг, потім у дозі 75 мг щоденно), або тикагрелор (навантажувальна доза 180 мг, потім у дозі 90 мг двічі на день) [132]. Пацієнти, яким планували проведення ЧКВ, в залежності від призначеного лікування отримували додатково 300 мг клопідогрелю (сумарна навантажувальна доза 600 мг) або 90 мг тикагрелору, якщо пройшло >24 год. після початкової навантажувальної дози. Лікування тривало до 12 місяців (мінімальний термін лікування – 6 місяців і середня тривалість призначення препарату – 9 місяців) [132]. ІМ без елевації сегмента ST або нестабільну стенокардію діагностували у 11 067 пацієнтів. В загальній групі хворих частота досягнення комбінованої первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, ІМ або інсульт) склала 11,7% у групі клопідогрелю і 9,8% у групі тикагрелору (BP 0,84; 95% ДІ 0,77-0,92; P<0,001). При цьому рівень смерті від судинних причин при застосуванні тикагрелору зменшився з 5,4 до 4,0% (BP 0,79; 95% ДІ 0,69-0,91; P=0,001), розвиток ІМ – з 6,9 до 5,8% (BP 0,84; 95% ДІ 0,75-0,95; P=0,005), однак суттєвих змін щодо частоти розвитку інсульту між групами не спостерігали (1,3% проти 1,5%; P=0,22). Частота тромбозу стентів зменшилися з 1,9 до 1,3% (P<0,01), а загальна смертність – з 5,9 до 4,5% (P<0,001). Частота розвитку великих кровотеч за критеріями PLATO у групах клопідогрелю і тикагрелору не відрізнялася (11,2 та 11,6% відповідно, P=0,43). Частота розвитку великих кровотеч, не пов'язаних із АКШ, в групі клопідогрелю становила 3,8%, у групі тикагрелору – 4,5% (BP 1,19; 95% ДІ 1,02-1,38; P=0,03), натомість, частота розвитку великих кровотеч, пов'язаних із АКШ, була однаковою в обох групах (7,9 та 7,4%, відповідно; P=0,32). Кількість невеликих кровотеч при застосуванні тикагрелору була вищою порівняно з клопідогрелем. Групи не відрізнялися за кількістю фатальних кровотеч (0,3% в обох групах). Терапія тикагрелором мала найбільшу ефективність у хворих з позитивним першим тестом на тропонін (10,3% проти 12,3%; BP 0,85; 95% ДІ 0,77-0,94) та у пацієнтів діагнозом ІМ без елевації сегмента ST (11,4% проти 13,9%; BP 0,83; 95% ДІ 0,73-0,94). В той же час у хворих з негативним початковим тестом на тропоніни та з діагнозом нестабільної стенокардії додаткових переваг виявлено не було. При використанні тикагрелору зменшення кількості тромбозів стентів відмічали вже на ранніх етапах лікування [133], проте ефект щодо попередження ІМ та смерті поступово збільшувався протягом 12 місяців лікування [132].

Коментар робочої групи: *Залишилась нез'ясованою суттєва різниця у перевазі тикагрелору у різних регіонах (так званий «північно-американський феномен») – у США ефективність клопідогрелю була вищою у тій же пропорції, в якій ефективність тикагрелору була вища на інших континентах.*

Побічні ефекти тикагрелору. Крім підвищення частоти розвитку малих або великих кровотеч, не пов'язаних із АКШ, побічними ефектами тикагрелору є задишка, збільшення частоти шлуночкових пауз, і безсимптомне збільшення вмісту сечової кислоти [132, 135, 136]. Задишку, що виникає на фоні лікування тикагрелором, відзначають найчастіше (до 15%) впродовж першого тижня лікування, вона може бути постійною або минущою аж до припинення лікування, проте лише зрідка є причиною припинення лікування [132, 137]. Задишка не пов'язана із погіршенням серцевої чи легеневої функції [137]. Шлуночкові паузи, що реєструють на фоні прийому тикагрелору, в основному складаються з нічних синоатріальних блокад. Пацієнтам з синдромом слабкості синусового вузла чи атріо-вентрикулярною блокадою 2-го або 3-го ступенів призначають тикагрелор з обережністю, якщо не встановлений кардіостимулятор. Механізм виникнення задишки та шлуночкових пауз досі не з'ясований [137]. Прийом тикагрелору супроводжувався деяким підвищенням рівня креатиніну у сироватці крові, але цей ефект нівелювався через місяць після припинення лікування [132]. Частота розвитку шлунково-кишкових розладів і висипань була однаковою при використанні тикагрелору і клопідогрелю [136].

5.2.2.4. Припинення прийому P2Y₁₂ інгібіторів рецепторів перед хірургічним втручанням

Призначення ПАТТ пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST повинно проводитись якнайшвидше, оскільки можлива користь від такого лікування перевищує ризики. Переваги клопідогрелю над плацебо щодо зниження ризиків розвитку ішемічних випадків у дослідженні CURE спостерігали переважно при його застосування перед АКШ (ВР 0,82; 95% ДІ 0,58-1,16), ніж після нього (ВР 0,97; 95% ДІ 0,75-1,26). Частота розвитку тяжких кровотеч була вищою на тлі прийому клопідогрелю (ВР 1,27; 95% ДІ 0,96-1,69), але з'ясувалося, що їх імовірність різко зменшується, якщо клопідогрель відміняли за 5 днів до проведення АКШ. Подальші оглядові дослідження показали, що у хворих, які продовжували отримувати клопідогрель протягом 5 днів перед АКШ, збільшувалася кількість випадків потреби в переливанні крові та повторних операцій, але не смертельних випадків [138-140]. У дослідженні ACUTY АКШ було проведено 1539 пацієнтам, з них 50,9% хворих перед операцією отримували клопідогрель. У пацієнтів, які отримували клопідогрель перед АКШ, порівняно з хворими, які не приймали клопідогрель, період госпіталізації тривав довше (відповідно 12,0 та 8,9 днів, $P=0,0001$), проте кількість випадків розвитку ішемії (смерть, ІМ або позапланова реваскуляризація) протягом 30 діб була значно меншою (12,7% проти 17,3%, $P<0,01$). Частота розвитку великих кровотеч, як обумовлених втручанням (50,3% проти 50,9%, $P=0,83$), так і не пов'язаних з АКШ (3,4% проти 3,2%, $P=0,87$) суттєво не відрізнялась. Використання клопідогрелю перед операцією є незалежним предиктором зменшення кількості випадків ішемії, але не підвищення рівня кровотеч [141].

Незалежними факторами ризику розвитку кровотеч (повторна операція з приводу кровотечі, переливання еритроцитів, зниження гематокриту більше ніж на 15%) у пацієнтів з плановим або внеплановим АКШ були також базовий рівень гематокриту ($P<0,0001$); використання апарату штучного кровообігу ($P<0,0001$), досвід хірурга, який виконує АКШ ($p=0,02$); жіноча стать ($P<0,0001$); зниження кліренсу креатиніну ($p=0,0002$); наявність стенокардії ($p=0,0003$), використання блокаторів ГП IIb/IIIa рецепторів перед АКШ ($p=0,0004$), а також кількість уражених судин ($p=0,002$) [142]. Якщо враховувати вищевказані фактори використання клопідогрелю протягом 5 днів перед АКШ не асоціювалося із підвищенням ризику виникнення кровотечі (ВР 1,23; 95% ДІ 0,52-2,10; $P=0,45$). Тому у пацієнтів з групи високого ризику (наприклад, активна ішемія міокарда за наявності ураження стовбура лівої коронарної артерії або кількох коронарних артерій у проксимальних відділах) не рекомендують припиняти терапію клопідогрелем. У таких пацієнтів АКШ необхідно проводити на тлі прийому препарату та вжити заходи для зменшення кровотечі. [143]. Тільки у пацієнтів з дуже високим ризиком виникнення кровотечі, зокрема при повторному коронарному шунтуванні або складному АКШ з операцією на клапані, можливо доцільно відмінити клопідогрель за 3-5 діб до операції, навіть за умов активної ішемії, та переглянути стратегію медикаментозного лікування (див. нижче).

У дослідженні PLATO лікування клопідогрелем рекомендували відмінити за 5 днів, а тикагрелором – за 1-3 дні до АКШ. Так, у хворих, які отримували клопідогрель або тикагрелор у межах 7 днів перед АКШ, кількість великих кровотеч і переливань крові не відрізнялися [134]. Хоча кількість нефатальних ІМ та інсультів в обох групах суттєво не відрізнялися, летальність у групі тикагрелору зменшилася більше ніж вдвічі (4,7% проти 9,7%; ВР 0,49; 95% ДІ 0,32-0,77; $P=0,01$), причому суттєво за рахунок зменшення ризику смерті протягом короткого періоду після АКШ. У цьому дослідженні 36% пацієнтів з кожної групи відновили прийом тикагрелору або клопідогрелю у межах 7 днів після операції, 26-27% – більше ніж через 7 днів, 37-38% не відновлювали прийом препаратів [134]. Оптимальний термін відновлення прийому блокаторів P2Y₁₂ рецепторів після операції АКШ залишається невизначеним.

5.2.2.5. Припинення подвійної антитромбоцитарної терапії

Відміна антитромбоцитарних засобів може призвести до зростання кількості повторних серцево-судинних подій [112, 144]. При перериванні ПАТТ невдовзі після імплантації стента збільшується ризик підгострого тромбозу стента, що має особливо несприятливий прогноз, при

цьому летальність протягом 1 місяця за даними різних авторів становить 15-45%. Переривання ПАТТ може бути виправданим у разі невідкладного оперативного втручання більш ніж через 1 місяць від розвитку ГКС у пацієнтів без встановленого елютінг-стента.

Рекомендації щодо застосування пероральних антиагрегантів

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
АСК використовують у всіх пацієнтів без протипоказань. Початкова навантажувальна доза – 150-300 мг, підтримуюча доза – 75-100 мг на день довгостроково незалежно від стратегії лікування	I	A	107, 108
Інгібітори P2Y ₁₂ рецепторів якнайшвидше мають додаватися до АСК щонайменше на 12 місяців, якщо немає протипоказань, зокрема підвищеного ризику кровотечі	I	A	110, 130, 132
Інгібітори протонної помпи (бажано не омепразол) у поєднанні із ПАТТ рекомендуються у пацієнтів з анамнезом шлунково-кишкової кровотечі або виразкової хвороби, а також у пацієнтів з наявністю декількох інших факторів ризику (інфекція <i>Helicobacter pylori</i> , вік ≥ 65 років, одночасне використання антикоагулянтів або стероїдів)	I	A	125–127
Тривале або постійне утримання від прийому інгібіторів P2Y ₁₂ рецепторів протягом перших 12 місяців після ГКС не схвалюється, крім випадків коли воно клінічно виправдано	I	C	-
Тикагрелор (навантажувальна доза 180 мг, потім 90 мг двічі на день) рекомендується всім пацієнтам з ГКС без елевації ST із помірним і високим ризиком ішемічних подій (напр. підвищений тропонін), незалежно від обраної стратегії лікування, включаючи тих, хто раніше отримував клопідогрель (потрібно припинити, коли призначають тикагрелор)	I	B	132
Прасургель (навантажувальна доза – 60 мг, щоденна – 10 мг) рекомендується для пацієнтів, які раніше не приймали інгібітори P2Y ₁₂ рецепторів (особливо з діабетом), у яких відома коронарна анатомія і які підлягають ЧКВ, окрім пацієнтів з високим ризиком небезпечних для життя кровотеч або іншими протипоказаннями	I	B	130
Клопідогрель (навантажувальна доза – 300 мг, щоденна – 75 мг) рекомендується пацієнтам, які не можуть отримувати прасургель або тикагрелор	I	A	110,14 6,147
Навантажувальна доза клопідогрелю 600 мг (або 300 мг додатково під час ЧКВ, якщо пацієнт отримав початкову навантажувальну дозу 300 мг) рекомендується для пацієнтів, у яких запланована інвазивна стратегія та відсутня можливість прийому прасургелю або тикагрелору	I	B	108,11 4,115
Більш висока підтримуюча доза клопідогрелю 150 мг щоденно протягом перших 7 діб може бути розглянута у пацієнтів без підвищеного ризику кровотечі, яким проводили ЧКВ	IIa	B	108
Підвищення підтримуючої дози клопідогрелю на підставі тестування функції тромбоцитів в цілому не рекомендується, але може бути застосоване у певних випадках	IIb	B	124
Генотипування і/або визначення функції тромбоцитів може використовуватися у деяких випадках при використанні клопідогрелю	IIb	B	119,12 1

Рекомендації	Клас	Рівень	Поси- лання
У пацієнтів, що приймають інгібітори P2Y ₁₂ рецепторів та підлягають нетерміновому хірургічному втручанню (включаючи АКШ), слід відкласти операцію щонайменше на 5 днів після закінчення прийому клопідогрелю/ тикагрелору і на 7 днів після припинення прасугрелю, якщо це клінічно можливо та пацієнт не має високого ризику ішемічних подій	IIa	C	-
Прийом тикагрелору і клопідогрелю потрібно відновити після АКШ, як тільки це стане безпечним	IIa	B	134
Поєднання АСК і НПЗП (селективні інгібітори ЦОГ-2 і неселективні НПЗП) не рекомендується	III	C	-

Якщо ПАТТ необхідно відмінити, наприклад, у разі термінової операції (зокрема нейрохірургічної) або великої кровотечі, яку не можна контролювати локальними заходами, може бути запропонована альтернативна терапія – у першу чергу низькомолекулярними гепаринами (НМГ), ефективність яких однак досі не доказана [145].

Терапію інгібіторами P2Y₁₂ рецепторів потрібно припинити за 7 днів до оперативного втручання незалежно від препарату. Втім тактика ведення пацієнтів, які приймають ПАТТ, при необхідності хірургічне втручання залежить від ступеня терміновості, а також від ризику розвитку тромбозу або кровотечі в окремого пацієнта. Більшість хірургічних процедур можуть проводитися без відміни ПАТТ, або при застосуванні тільки АСК, враховуючи ризик кровотеч. Щоб визначити ризики для пацієнта і обрати кращу стратегію, необхідні консультації різних спеціалістів – кардіолога, анестезіолога, гематолога та хірурга.

Коментар робочої групи: Зважаючи на доречність та вдалість десяти важливих приміток настанови American College of Cardiology 2015 р, які мають суттєве практичне значення, робоча група вважає за потрібне звернути на них увагу і в рамках створення даної настанови :

1. Тромбоцит-опосередкований тромбоз є основним патофізіологічним механізмом розвитку ГКС, отже антитромбоцитарна терапія є важливим компонентом у лікуванні та профілактиці.

2. Історично, першим антитромбоцитарним препаратом був аспірин, який блокує утворення тромбоксану A2.

3. У дослідженні CURE встановили переваги додаванням блокатора рецептора P2Y₁₂, клопідогрелю до аспірину у хворих з ГКС без елевачії сегмента ST, що показало зниження кількості серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда та інсульту на 20%, в порівнянні з плацебо.

4. Однак, клопідогрель має суттєві обмеження в застосуванні при ГКС з помірним інгібуванням агрегації тромбоцитів, що впливає на дію препарату.

5. Прасугрель – це тієнопіридин 2-го покоління, що, за аналогією з клопідогрелем, потребує перетворення з неактивної форми в активну з використанням цитохромів. На відміну від клопідогрелю прасугрель швидко і більш повно метаболізується до активних компонентів.

6. Тикагрелор – це антагоніст рецепторів P2Y₁₂ прямої дії, який не потребує метаболічної активації і, отже, не залежить від ферментів цитохрому P450. Препарат діє швидко і має більш потужні і безумовні антитромбоцитарні ефекти, ніж клопідогрель.

7. З того часу як прасугрель і тикагрелор показали чудові результати в порівнянні з клопідогрелем в центральних дослідженнях, ці нові препарати стають першою лінією терапії в поєднанні з аспірином для більшості пацієнтів з ГКС, які були схвалені як європейськими, так і американськими керівництвами. Слід зазначити, що прасугрель показаний тільки для пацієнтів, які перенесли черезшкірне коронарне втручання.

8. Не дивлячись на те, що нові блокатори P2Y₁₂ є більш ефективними, ніж клопідогрель для більшості пацієнтів, вони також мають обмеження: збільшують ризик кровотечі; не

усувають залишкового ішемічного ризику; проте швидкість дії більш висока, що дозволяє їх використовувати у випадках інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST.

9. Теперішні дані свідчать про те, що постійне або більш тривале застосування антитромбоцитарної терапії може бути виправдане в деяких пацієнтів з ГКС, які не мали ускладнень протягом першого року і не мають високого ризику кровотечі.

10. Додаткові дані дослідження нових препаратів, стратегій, їх комбінацій продовжують з'являтися і допомагають визначити майбутні рекомендації. (примітка редакції)

5.2.3. Інгібітори глікопротеїнових рецепторів Пб/Ша

Для клінічного використання схвалено три інгібітори ГП Пб/Ша. Це внутрішньовенні препарати, що належать до різних класів: абсиксимаб є моноклональним антитілом, ептіфібатид – циклічним пептидом, тирофібан – пептидоміметичною молекулою. Мета-аналіз, що охопив 29 570 пацієнтів з ГКС, яким призначали медикаментозну терапію, а в подальшому планували проведення ЧКВ, показав зниження на 9% відносного ризику смерті і нефатального ІМ при призначенні блокаторів ГП рецепторів Пб/Ша (10,7% проти 11,5%, $P=0,02$) [149]. Втім суттєві переваги цього лікування були відмічені тільки у пацієнтів, яким проводили ЧКВ (10,5% проти 13,6%, або 0,74; 95% ДІ 0,57-0,96; $P=0,02$) і були відсутні при медикаментозній тактиці лікування. Використання інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша було пов'язане зі збільшеним рівнем великих кровотеч, але кількість внутрішньочерепних кровотеч зросла несуттєво. Більшість досліджень з використанням препаратів цієї групи проводили за відсутності клопидогрелю або більш нових інгібіторів P2Y₁₂ рецепторів.

Коментар робочої групи: Станом на 29.12.2015 Абсиксимаб не зареєстрований в Україні.

Порівняння раннього рутинного до ангіографії (upstream) і та вибіркового (під час ЧКВ) призначення блокаторів глікопротеїнових рецепторів Пб/Ша.

У дослідженні ASCUTY (9207 пацієнтів) використання вибіркової стратегії (тільки при ЧКВ) призначення блокаторів Пб/Ша ГП рецепторів сприяло зниженню кількості великих кровотеч, не пов'язаних із АКШ (4,9% проти 6,1%, ВР 0,80; 95% ДІ 0,67-0,95; $p=0,009$), без суттєвого збільшення кількості ішемічних подій (7,9% проти 7,1%, ВР 1,12; 95% ДІ 0,97-1,29; $p=0,13$) протягом 30 днів у порівнянні з раннім рутинним (всім хворим) призначенням цих препаратів. У дослідженні EARLY-ACS (9492 пацієнтів) в умовах сучасної антитромботичної терапії також не виявили переваг раннього (upstream) призначення ептіфібатиду у хворих з ГКС, у яких була обрана інвазивна стратегія лікування, порівняно із тимчасово відкладеним (тільки у хворих з ЧКВ) введенням препарату. Рання рутинна терапія також супроводжувалася збільшенням кількості великих кровотеч.

Дані різних досліджень свідчать про більш високу кількість кровотеч при upstream-терапії блокаторами ГП Пб/Ша рецепторів. Тому починати введення цих препаратів слід після проведення ангіографії. При проведенні ЧКВ рішення щодо застосування цих препаратів ґрунтується на результатах ангіографії (наявність тромбу і ураження судинного русла), підвищенні рівня тропоніну, віці пацієнта, даних щодо попереднього лікування інгібіторами P2Y₁₂ рецепторів та інших факторах, що впливають на ризик кровотечі [2,152]. Upstream-терапію інгібіторами ГП Пб/Ша рецепторів можна розглядати при наявності активної ішемії у пацієнтів високого ризику або при неможливості застосування ПАТТ. Пацієнти, що отримували початкове лікування ептіфібатидом або тирофібаном перед ангіографією, мають приймати ті самі препарати під час і після ЧКВ.

Тромбоцитопенія

Частота розвитку гострої тромбоцитопенії у клінічних дослідженнях парентеральних інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша становила 0,5-5,6% [153,154], тобто спостерігалася на рівні характерному для самостійного призначення НФГ. Відстрочена тромбоцитопенія виникає через 5-11 діб і (як і деякі випадки гострої тромбоцитопенії) має імунний характер [155]. Тяжка тромбоцитопенія при призначенні абсиксимабу спостерігалася майже вдвічі частіше ніж при

застосуванні плацебо. При використанні ептифібатиду ризик тромбоцитопенії значно менший – 0,2% хворих [156], тирофібану – 0,5% [157].

Порівняльна ефективність інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша

У дослідженні TARGET (дві третини пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST [158]) абсиксимаб більш суттєво знижував ризик смерті, ІМ і невідкладної реваскуляризації ніж тирофібан протягом 30-днів. Втім ця різниця стала несуттєвою через 6 місяців спостереження [159]. Подальші дослідження, а також результати мета-аналізів показали, що більш високі дози тирофібану (25 мкг/кг болюс з наступною інфузією) мають такий самий ефект, що й абсиксимаб [160,161]. Результатів порівняння з ептифібатидом немає.

Комбінація інгібіторів лікопротеїнових рецепторів Пб/Ша з АСК та інгібіторами P2Y₁₂ рецепторів

Даних про переваги додавання інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша до комбінації АСК та інгібіторів P2Y₁₂ у хворих з ГКС без елевації сегмента ST недостатньо. У дослідженні ISAR-REACT-2 (2022 пацієнти) лікування абсиксимабом під час ЧКВ на фоні ПАТП у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST високого ризику призвело до значного зменшення ішемічних (смерть, ІМ або термінову реваскуляризація) подій протягом 30 діб спостереження у порівнянні з плацебо (8,9% проти 11,9%, ОР 0,75, 95% ДІ 0,58-0,97, p=0,03). Зниження ризику при прийомі абсиксимабу було в основному за рахунок зменшення кількості випадків смерті або нефатального ІМ. Ефект був більш вираженим у певних, попередньо визначених підгрупах, зокрема тропонін-позитивних пацієнтів (13,1% проти 18,3%, ВР 0,71; 95% ДІ 0,54-0,95, p=0,02).

У дослідженнях TRITON і PLATO інгібітори ГП рецепторів Пб/Ша отримували відповідно 55 і 27% хворих. Пацієнти, що отримували інгібітори ГП рецепторів Пб/Ша у дослідженні TRITON, мали вищий рівень великих та малих кровотеч за ТІМІ, не пов'язаних із АКШ, але використання інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша не впливало на відносний ризик кровотечі при вживанні прасугрелю порівняно з клопідогрелем (Р-значення для взаємодії 0,19) [162]. Під впливом прасугрелю зменшувався ризик смерті, ІМ або інсульту порівняно з клопідогрелем, як при застосуванні інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша (6,5% проти 8,5%; ВР 0,76; 95% ДІ 0,64 -0,90), так і без них (4,8% проти 6,1%; ВР 0,78; 95% ДІ 0,63-0,97). У дослідженні PLATO тикагрелор також зменшував ризик смерті, ІМ або інсульту у пацієнтів, що отримували (10,0% проти 11,1%, ВР 0,90; 95% ДІ 0,76 1,07), або не отримували (9,7% проти 11,9%, ВР 0,82; 95% ДІ від 0,74-0,92) інгібітори ГП рецепторів Пб/Ша [132]

Загалом доцільно поєднувати інгібітори ГП рецепторів Пб/Ша з АСК та інгібіторами рецепторів P2Y₁₂ у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST, що підлягають ЧКВ, з високим ризиком процедурного ІМ і при відсутності ризику кровотеч.

Коментар робочої групи: За даними American College of Cardiology 2015 рекомендовано: до проведення ЧКВ поєднувати довенне введення ГП Пб/Ша (ептифібатид, тирофібан) із застосуванням клопідогрелю або тикагрелору. До та/або під час проведення ЧКВ поряд з довенним введенням ГП Пб/Ша рекомендовані антитромбоцитарні препарати клопідогрель, прасугрель або тикагрелор.

Інгібітори глікопротеїнових Пб/Ша рецепторів і додаткова антикоагулянтна терапія

У більшості досліджень, які демонструють переваги інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша, використовували антикоагулянти. Декілька досліджень за участю пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST і оглядових досліджень показали, що НМГ, переважно еноксапарин, можна безпечно поєднувати з інгібіторами ГП рецепторів Пб/Ша без зменшення ефективності. У OASIS-5 інгібітори ГП рецепторів Пб/Ша поєднувалися з АСК, клопідогрелем і фондапаринуксом у 1308 пацієнтів або еноксапарином у 1273 пацієнтів [164]. У цілому, випадки ускладнень у вигляді кровотеч було менше при застосуванні фондапаринуксу порівняно з еноксапарином (див. розділ 5.3). У дослідженні ACUTY бівалірудин та НФГ/НМГ мали однакову ефективність і безпечність при поєднанні з АСК, клопідогрелем та інгібіторами ГП рецепторів Пб/Ша [165]. Кількість ішемічних подій при використанні комбінації бівалірудину та інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша не відрізнялась від такої при самостійному введенні бівалірудину, втім застосування комбінації

асоціювалося із вищою частотою розвитку великих кровотеч [166]. Тому така комбінація не рекомендується для широкого використання.

Коментар робочої групи: Станом на 29.12.2015 Бівалірудин не зареєстрований в Україні.

Дозування інгібіторів глікопротеїнових Пб/Ша рецепторів

Використання інгібіторів ГП Пб/Ша рецепторів у реальній клінічній практиці оцінювалося за даними декількох реєстрів. При цьому спостерігали високу частоту великих кровотеч [167,168]. До чинників, що збільшували ризик кровотеч, були похилий вік, жіноча стать, ниркова недостатність, мала маса тіла, цукровий діабет і застійна серцева недостатність. Таким чином, частота кровотеч у клінічних дослідженнях не відображає ситуації у реальному житті, коли у пацієнтів спостерігають збільшення кількості супутніх патологій.

Інгібітори глікопротеїнових Пб/Ша рецепторів та аортокоронарне шунтування

Необхідність проведення операції АКШ під час прийому інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша потребує відповідних заходів для забезпечення адекватного гемостазу та призупинення прийому цих препаратів до або, якщо неможливо, під час операції. Ептіфібатид і тирофібан мають короткий період напівжиття (~2 год.), тому функція тромбоцитів може відновитися до кінця операції АКШ. Відновлення агрегації тромбоцитів після припинення інфузії абсиксимабу триває близько 48 год. Введення свіжозамороженої плазми або кріопреципітату самостійно або в комбінації з трансфузією тромбоцитів використовується для лікування геморагічних ускладнень.[169]

Рекомендація щодо застосування інгібіторів глікопротеїнових Пб/Ша рецепторів

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
Рішення про поєднання пероральних антиагрегантів, інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша та антикоагулянтів має прийматися з урахуванням ризику ішемічних подій і кровотеч	I	C	-
На фоні ПАТТ додаткове введення інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша рекомендоване при проведенні ЧКВ у пацієнтів з високим ризиком ішемічних подій (підвищені тропоніни, видимі тромби) та низьким ризиком кровотеч	I	B	152,161
Ептіфібатид або тирофібан можна додавати до АСК перед ангіографією у пацієнтів з високим ризиком, якщо пацієнти до того не вживали інгібітори рецепторів P2Y ₁₂	IIa	C	-
У пацієнтів з високим ризиком ептіфібатид та тирофібан можуть використовуватися перед ранньою ангіографією додатково до ПААТ у разі наявності активної ішемії і низького ризику кровотеч	IIb	C	-
Інгібітори ГП рецепторів Пб/Ша не рекомендують перед ангіографією при інвазивній стратегії лікування	III	A	151,170
Інгібітори ГП рецепторів Пб/Ша не рекомендують поєднувати з ПААТ у пацієнтів, що лікуються консервативно	III	A	150,151

5.3. Антикоагулянти

Антикоагулянти використовуються у лікуванні ГКС без елевачії сегмента ST для інгібування синтезу і/або активності тромбіну, що знижує кількість тромботичних подій. Доведено, що сумісний прийом антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії є більш ефективним, ніж кожен з видів антитромботичної терапії окремо [171,172]. Декілька антикоагулянтів, які діють на різних рівнях каскаду коагуляції, досліджувалися або досліджуються у хворих з ГКС без елевачії сегмента ST:

Непрямі інгібітори коагуляції (для їхньої повної дії потрібен антитромбін):

Непрямі інгібітори тромбіну: НФГ, НМГ.

Непрямі інгібітори фактора Ха: НМГ, фондапаринукс.

Прямі інгібітори коагуляції:

Прямі інгібітори фактора Ха: апіксабан, рівароксабан, отаміксабан.

Прямі інгібітори тромбіну (ПІТ): бівалірудин, дабігатран.

Огляд антикоагулянтів та їхній вплив на каскад коагуляції наведено на Рисунок 3.

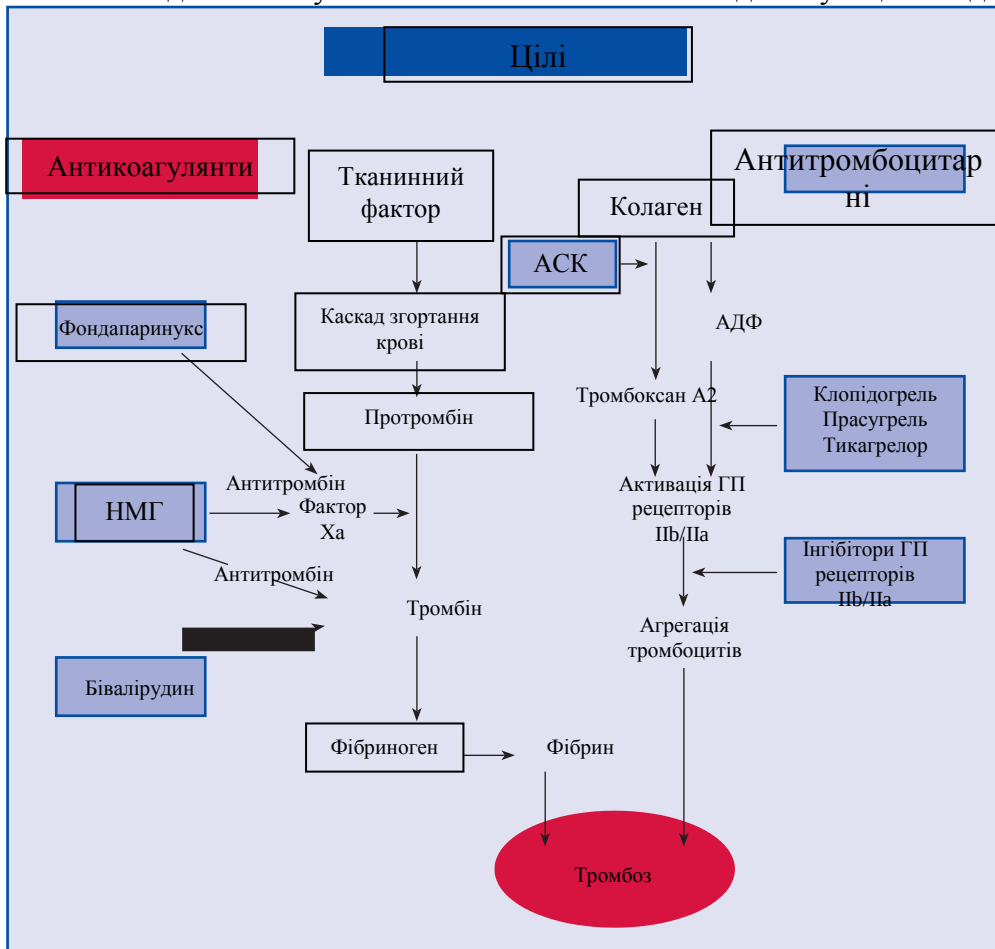


Рисунок 3. Терапевтичні цілі антитромботичних препаратів

5.3.1. Непрямі інгібітори каскаду коагуляції

5.3.1.1. Фондапаринукс

Єдиним селективним інгібітором активованого фактора X (фактор Ха), доступним для клінічного використання, є синтетичний пентасахарид фондапаринукс. Він пригнічує фактор коагуляції Ха шляхом зворотного і нековалентного зв'язування з антитромбіном з високою афінністю. Він каталізує антитромбін-опосередковане інгібування фактору Ха, тим самим запобігаючи синтезу тромбіну. Фондапаринукс підвищує в 300 разів здатність антитромбіну блокувати фактор Ха. Блокування 1 молекули фактору Ха запобігає синтезу 50 молекул тромбіну. Фондапаринукс має 100% біодоступність при підшкірному введенні, з періодом напіввиведення 17 год., і тому його можна приймати лише раз на добу. Виводиться, в основному, нирками, протипоказаний при КК <20 мл/хв. Фондапаринукс нечутливий до інактивації тромбоцитарними гепарин-нейтралізуючими білками. При використанні цього препарату не спостерігалися випадки гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГІТ). Таким чином, кількість тромбоцитів контролювати не обов'язково. Підбір дози та контроль анти-Ха активності також не потрібен. Фондапаринукс не має суттєвого впливу на звичайні показники коагуляційної активності, такі як активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), активований час згортання (АЧЗ), рівні протромбіну і тромбіну.

При ГКС рекомендують приймати щоденну фіксовану дозу 2,5 мг фондапаринуксу. Така доза була визначена на основі результатів дослідження PENTUA, а потім була випробувана у двох дослідженнях фази III – OASIS-5 і OASIS-6 [173-175]. Фондапаринукс внутрішньовенно в

дозах 2,5 або 5 мг також вивчали при проведенні термінового або планового ЧКВ. Суттєвої різниці в ефективності і безпечності між двома дозами фондапаринуксу, а також між кожною з доз фондапаринуксу і контрольною групою (НФГ) не спостерігали [176]. Втім тромботичні оклюзії коронарної артерії і утворення тромбів під час ангіографії при застосуванні фондапаринуксу спостерігали частіше, ніж в групі НФГ (відповідно 2,5 і 5,1% для дози фондапаринуксу 2,5 мг та 0% і 4,3% для дози фондапаринуксу 5,0 мг, у контрольній групі НФГ – 0,9 і 0,9%).[176]

У дослідженні OASIS-5, 20 078 пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST були рандомізовані для отримання 2,5 мг фондапаринуксу підшкірно один раз на день або еноксапарину 1 мг/кг підшкірно двічі на день протягом максимум 8 днів (в середньому 5,2 та 5,4 днів відповідно) [175]. Первинної кінцевої точки – смерть, ІМ, рефрактерна ішемія – протягом 9 днів досягли 5,7% хворих, які отримували еноксапарин, і 5,8% хворих, які отримували фондапаринукс (ВР 1,01; 95% ДІ 0,90-1,13). Однак частота розвитку великих кровотеч під впливом фондапаринуксу була удвічі меншою (2,2%), ніж при застосуванні еноксапарину (4,1%) (ВР 0,52; 95% ДІ 0,44-0,61; $P = 0,001$). Великі кровотечі виявилися незалежним предиктором довгострокової смертності, що суттєво зменшилася при застосуванні фондапаринуксу через 30 днів (2,9% проти 3,5%, ВР 0,83; 95% ДІ 0,71 -0,97; $p=0,02$) і через 6 місяців (5,8% проти 6,5%; ВР 0,89; 95% ДІ 0,80-1,00; $P=0,05$). Через 6 місяців частота виникнення комбінованої кінцевої точки – смерть, ІМ або інсульт – була значно нижчою при лікуванні фондапаринуксом порівняно з еноксапарином (11,3% проти 12,5%; ВР 0,89; 95% ДІ 0,82-0,97; $P = 0,007$). У пацієнтів, яким проводили ЧКВ, спостерігали значно нижчий рівень великих кровотеч (включаючи кровотечі з місця доступу) протягом 9 днів у групі фондапаринуксу порівняно з еноксапарином (2,4% проти 5,1%, ВР 0,46; 95% ДІ 0,35-0,61; $P<0,001$). Тромбоз катетера спостерігали частіше при застосуванні фондапаринуксу (0,9%), еноксапарину (0,4%), але йому запобігали шляхом введення емпірично визначеного болюсу НФГ під час ЧКВ.

Було запропоновано механістичне пояснення різниці між дією фондапаринуксу та еноксапарину [177]. Фондапаринукс у дозі 2,5 мг 1 раз на день має на ~50% нижчий антикоагулянтний ефект порівняно з еноксапарином у стандартній дозі за оцінкою анти-Ха-активності. Це свідчить про те, що нижчого рівня антикоагуляції достатньо для запобігання подальших ішемічних подій протягом гострої фази ГКС без елевації сегмента ST у пацієнтів, які отримують повну антиагрегантну терапію, що включає АСК і клопидогрель, а також у деяких випадках інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa. [175]. Такий низький рівень антикоагуляції пояснює значне зниження ризику кровотечі. Проте настільки низький рівень антикоагуляції недостатній для запобігання тромбозу катетера впродовж ЧКВ у високотромбогенному середовищі та вимагає введення додаткового болюсу НФГ під час ЧКВ у пацієнтів, що лікувалися спочатку фондапаринуксом.

У дослідженні FUTURA/OASIS-8 вивчали оптимальну дозу НФГ у вигляді болюсу під час ЧКВ у пацієнтів, що лікувалися фондапаринуксом [178]. У цьому дослідженні 2026 пацієнтів, які лікувалися фондапаринуксом, отримували низьку (50 МО/кг) або стандартну дозу (85 Од/кг або 60 Од/кг у випадку використання інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa) НФГ внутрішньовенно болюсно під час ЧКВ. ЧКВ проводилося у межах 4 годин від останнього введення фондапаринуксу. За даними цього дослідження всім пацієнтам з ГКС без елевації сегмента ST, які отримували фондапаринукс, під час проведення ЧКВ з метою більшої клінічної користі і нижчого ризику тромбозу катетера рекомендовано введення НФГ у стандартній дозі.

5.3.1.2. Низькомолекулярні гепарини

НМГ – клас гепаринпохідних сполук з молекулярною масою, що варіюється від 2000 до 10000 Да. Вони мають збалансовану анти-Ха і анти-Па активність, що залежить від молекулярної маси молекули, із більшою анти-Па активністю при зростанні молекулярної маси. НМГ мають різні фармакокінетичні властивості та антикоагуляційну активність, і тому не є клінічно взаємозамінними. НМГ мають декілька переваг перед НФГ (майже повністю абсорбуються після введення підшкірно, менше зв'язуються з білками плазми крові, у меншій мірі активують тромбоцити) і тому характеризуються більш сильною залежністю доза-ефект.[171] При

використанні НМГ спостерігають менший ризик гепарин-індукованої тромбоцитопенії порівняно з НФГ. НМГ принаймні частково виводяться через нирки. При порушенні функції нирок виникає ризик накопичення препарату та розвитку кровотечі. Тому більшість НМГ протипоказані при нирковій недостатності з кліренсом креатиніну <30 мл/хв. Втім таким хворим можливо призначення еноксапарину в адаптованій дозі (1 мг/кг один раз на добу, замість двох).

Дози НМГ, що використовуються при ГКС без елевації сегмента ST, визначаються залежно від маси тіла і, як правило, вводяться підшкірно двічі на день, хоча для пацієнтів із високим ризиком можливе введення початкового болюсу внутрішньовенно [179-182]. При дозах, що використовуються у клінічній практиці, контролювати анти-Ха активність не обов'язково, окрім випадків, коли пацієнт має ниркову недостатність або ожиріння. Оптимальний рівень анти-Ха активності, якого потрібно досягти при лікуванні пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST досі недостатньо вивчений. У пацієнтів, що лікувалися від венозної тромбоемболії, терапевтичний проміжок становив 0,6-1,0 МО/мл, без чіткого взаємозв'язку між анти-Ха активністю і клінічним результатом. Однак при анти-Ха активності більше 1,0 МО/мл ризик кровотечі збільшується [183]. При ГКС без елевації сегмента ST еноксапарин досліджували в дозах 1,25 та 1,0 мг/кг двічі на день. Пік анти-Ха активності становив 1,5 МО/мл при вищій дозі, та 1,0 МО/мл при нижчій дозі препарату. При дозі 1,25 мг/кг частота великих кровотеч впродовж 14 днів становила 6,5% (в основному з місць пункції). При дозі еноксапарину 1,0 мг/кг кількість великих кровотеч була значно нижчою і становила 1,9%. У пацієнтів з великими кровотечами анти-Ха активність спостерігали у проміжку 1,8-2,0 МО/мл [184]. У великій групі пацієнтів з нестабільною стенокардією/ІМ без елевації сегмента ST низька анти-Ха активність ($<0,5$ МО/мл) еноксапарину була пов'язана зі збільшенням смертності у 3 рази порівняно з пацієнтами, в яких рівень анти-Ха активності був у цільовому діапазоні 0,5-1,2 МО/мл.[185] У ряді клінічних дослідженнях і малих досліджень з проведенням ЧКВ було показано, що анти-Ха активність $>0,5$ МО/мл асоціюється з низькою частотою ішемічних подій і кровотеч [186,187].

Були опубліковані кілька мета-аналізів, в яких визначали ефективність НМГ та НФГ при ГКС без елевації сегмента ST. Перший охопив 12 досліджень з різними препаратами, в яких було залучено 17157 пацієнтів. Мета-аналіз підтвердив, що у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST, які отримували АСК, гепарини мали значну перевагу перед плацебо щодо смерті або ІМ (ВР 0,53; 95% ДІ 0,38-0,73; $P=0,0001$). Суттєвої переваги НМГ перед НФГ в ефективності та безпечності не спостерігали [172]. Мета-аналіз усіх досліджень з використанням еноксапарину (21946 хворих) також не показав переваг цього НМГ перед НФГ щодо розвитку загальної смерті протягом 30 днів (3,0% проти 3,0%, ВР 1,00, 95% ДІ 0,85-1,17; $P=$ не значущий). Втім виявили значне зменшення комбінованої кінцевої точки смерть/ ІМ при застосуванні еноксапарину порівняно до НФГ (10,1% проти 11,0%; ВР 0,91; 95% ДІ 0,83-0,99). Суттєвої різниці у частоті переливання крові (7,2% проти 7,5%, або 1,01; 95% ДІ 0,89-1,14) або розвитку великих кровотеч (4,7% проти 4,5%, або 1,04 при 95% ДІ 0,83-1,30) протягом 7 днів після рандомізації не спостерігалось. Ще один мета-аналіз, що охоплював усі дослідження еноксапарину при ГКС, не тільки при ГКС без елевації сегмента ST, показав аналогічні результати.[188] Нарешті, у ряді невеликих досліджень порівнювали ефективність і безпечність НМГ і НФГ на фоні прийому інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІІa. В цілому суттєвої різниці щодо безпечності між препаратами не виявили. Жодне з цих досліджень також не продемонструвало різниці в ефективності, окрім дослідження INTERACT, в якому відзначали переваги еноксапарину перед НФГ у хворих, які отримували ептіфібатид [189-191]. Проте жодне з цих досліджень не має достатньої статистичної значущості, щоб зробити конкретні висновки.

Більшість цих досліджень проводили в той час, коли інвазивна стратегія не була широко розповсюдженою, тому результати, що були в них отримані, зараз вважаються дещо застарілими. Єдиним дослідженням, в якому порівнювали еноксапарин і НФГ при використанні сучасних підходів лікування (висока частота ЧКВ, реваскуляризації, імплантації стентів, активна антиагрегантна терапія, яка включає АСК, клопідогрель та інгібітори ГП рецепторів ІІb/ІІІa) є дослідження SYNERGY [192]. Воно включало 10 027 пацієнтів з високим ризиком, що підлягали ранній інвазивній оцінці і реваскуляризації, 76% з яких отримували антикоагулянти перед

рандомізацією. Суттєвої різниці у кількості випадків смерті та ІМ у 30-денний термін не спостерігали (еноксапарин проти НФГ – 14,0% проти 14,5%, ВР 0,96 при 95% ДІ 0,86-1,06 відповідно; недостовірно)[193]. Більшу кількість кровотеч спостерігали при застосуванні еноксапарину, із значним збільшенням великих кровотеч за ТІМІ (9,1% проти 7,6%; $p=0,008$), при несуттєвому збільшенні великих кровотеч за класифікацією GUSTO (2,7% проти 2,2%; $p=0,08$), а також гемотрансфузій (17,0% проти 16,0%; $p=0,16$). При ретроспективній оцінці надмірна кількість кровотеч була обумовлена прийомом антикоагулянтів до рандомізації, а також, можливо, частим переходом після рандомізації від одного антикоагулянту до іншого.

Тим не менше, НМГ, насамперед еноксапарин, широко використовується при проведенні ЧКВ, незважаючи на те, що антикоагуляцію не можна легко контролювати. Внутрішньовенне застосування еноксапарину має інший фармакокінетичний/ фармакодинамічний профіль, ніж підшкірне застосування. Під час планових ЧКВ еноксапарин використовується в дозі 1 мг/кг внутрішньовенно. Дози еноксапарину, що використовували у клінічних дослідженнях, були нижчими (0,5 мг/кг внутрішньовенно), і при цьому такого ж піку анти-Ха активності було досягнуто протягом 3 хв. [194]. Внутрішньовенне введення препарату забезпечує швидку і передбачувану антикоагуляцію протягом 2 годин. Нижчі дози також використовували у дослідженні STEEPLE [195]. При дозі еноксапарину 0,5 і 0,75 мг/кг спостерігали нижчу кількість кровотеч порівняно із такою при застосуванні НФГ. Проте дослідження не ставило за мету порівняння ефективності еноксапарину у різних групах.

У пацієнтів з ГКС без елевачії сегмента ST, що попередньо лікувалися еноксапарином, не рекомендували вводити додаткову дозу еноксапарину під час ЧКВ, якщо його останню дозу було введено менш ніж за 8 годин перед процедурою. Якщо ж остання ін'єкція еноксапарину проводилася більш ніж за 8 годин до операції, рекомендується призначити додатково внутрішньовенно болюсно 0,3 мг/кг еноксапарину. Перехід на інший антикоагулянт під час ЧКВ у таких пацієнтів протипоказаний.

5.3.1.3. Нефракціонований гепарин

НФГ є гетерогенною сумішшю молекул полісахариду з молекулярною масою 2000-30000 (в основному 15000-18000). Одна третина молекул стандартного НФГ містить пентасакхаридні послідовності, які приєднуються до антитромбіну і підвищують швидкість, з якою антитромбін блокує фактор Ха. Для блокування фактора Па гепарин має приєднатися до тромбіну і антитромбіну, щоб зв'язати їх. НФГ погано засвоюється при введенні підшкірно, тому його рекомендується вводити внутрішньовенно. Препарат має досить вузьке терапевтичне вікно, що потребує частого контролю АЧТВ (оптимально у межах 50-75 с, що відповідає 1,5-2,5 рази вище верхньої межі норми). При вищих значеннях АЧТВ збільшується ризик кровотеч, при цьому антитромботичний ефект не покращується. При значеннях АЧТВ <50 с антитромботичний ефект є недостатнім. Дозу призначають залежно від маси пацієнта, з початковим болюсом 60-70 МО/кг (максимум 5000 МО) і подальшою початковою інфузією 12-15 МО/кг/год (але не більше 1000 МО/год). У наш час цей режим рекомендують як такий, що найбільш імовірно досягне цільових значень АЧТВ [171]. Антикоагуляційний ефект НФГ швидко втрачається протягом кількох годин після переривання. Протягом перших 24 год. після припинення лікування існує ризик реактивації процесу коагуляції, і тому тимчасово підвищується ризик повторних ішемічних подій, незважаючи на прийом АСК.

На основі узагальненого аналізу 6 досліджень, в яких короткострокове призначення НФГ порівнювали з плацебо або контрольною групою без лікування, було показано зменшення частоти розвитку смерті /ІМ на 33% на активній терапії (ВР 0,67; 95% ДІ 0,45-0,99; $p=0,04$) [172]. Успіх терапії майже в цілому був забезпечений за рахунок зниження ризику розвитку ІМ. У дослідженнях, що порівнювали комбінацію НФГ і АСК із застосуванням тільки АСК при ГКС без елевачії сегмента ST, спостерігали тенденцію до зниження ішемічних подій на комбінованій терапії, однак при цьому підвищувався ризик кровотеч. Розвиток ішемічних подій після переривання прийому НФГ пояснює, чому така перевага не зберігається з часом, крім випадків, коли пацієнт пройшов реваскуляризацію перед перериванням НФГ.

У випадку ЧКВ НФГ вводився як внутрішньовенний болюс, або враховуючи АЧЗ (АЧЗ у проміжку 250-350 с, або 200-250 с, якщо застосовувалися інгібітори ГП рецепторів ІІb/ІІІa), або у дозі залежно від маси тіла (зазвичай 70-100 МО/кг чи 50-60 МО/кг у поєднанні з інгібіторами ГП рецепторів ІІb/ІІІa)[171]. Через відзначену мінливість у біо доступності, рекомендується дозування з урахуванням АЧЗ, особливо для тривалих процедур, коли може буде потрібна додаткова доза. Продовження гепаринізації після закінчення процедури не рекомендується.

Якщо пацієнт надійшов у лабораторію катетеризації з внутрішньовенною інфузією гепарину, подальший внутрішньовенний болюс НФГ має бути адаптований з урахуванням величини АЧЗ та використання інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІІa.

5.3.2. Прямі інгібітори тромбіну (бівалірудин)

Впродовж тривалого часу вивчали декілька прямих інгібіторів тромбіну (ПІТ), але тільки бівалірудин отримав дозвіл для застосування під час ЧКВ та у хворих з ГКС. Бівалірудин безпосередньо зв'язується з тромбіном (фактор ІІa) і блокує перетворення фібриногену у фібрин. Він інактивує як вільний, так і зв'язаний із фібрином, тромбін. Оскільки бівалірудин не зв'язується з білками плазми, його антикоагуляційний ефект більш передбачуваний. Препарат виводиться через нирки. Коагуляційні тести (АЧЗ та АЧТЧ) добре корелюють з концентрацією препарату в плазмі крові, тому ці два тести можуть використовуватися для контролю за антикоагуляційною активністю бівалірудину.

Спочатку бівалірудин вивчали при ЧКВ. У дослідженні REPLACE-2 було показано, що комбінація бівалірудину і інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІІa не поступається комбінації НФГ і інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІІa щодо захисту від ішемічних подій під час ЧКВ, але має значно нижчий ризик великих кровотеч (2,4% проти 4,1%, $P < 0,001$). Суттєвої різниці розвитку кінцевих точок протягом 1 місяця, 6 місяців та 1 року не спостерігали. Бівалірудин схвалений для використання під час ургентного чи планового ЧКВ в дозі 0,75 мг/кг болюсно з наступною інфузією 1,75 мг/кг/год. У пацієнтів з ГКС без елевачії сегмента ST бівалірудин рекомендують використовувати у дозі 0,1 мг/кг болюсно, з подальшою інфузією 0,25 мг/кг/год. до проведення ЧКВ.

ACUITY було єдиним дослідженням, в якому вивчали бівалірудин саме у пацієнтів з ГКС без елевачії сегмента ST [196]. Це було рандомізоване, відкрите дослідження за участю 13 819 пацієнтів з ГКС без елевачії сегмента ST високого ризику, яким було заплановане проведення інвазивної стратегії. Пацієнти були всліпу рандомізовані на три групи: стандартна комбінація НФГ або НМГ з інгібіторами ГП рецепторів ІІb/ІІІa (контрольна гілка) ($n=4603$), бівалірудин та інгібітори ГП рецепторів ІІb/ІІІa ($n=4604$), тільки бівалірудин ($n=4612$). Введення бівалірудину розпочинали перед ангіографією (внутрішньовенний болюс 0,1 мг/кг та інфузія 0,25 мг/кг/год.), із додатковим болюсом 0,5 мг/кг перед ЧКВ та інфузією 1,75 мг/кг/год. під час процедури. Препарат припиняли вводити після проведення ЧКВ. Суттєвої різниці між застосуванням стандартних комбінацій НФГ/НМГ та інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІІa у порівнянні з комбінацією бівалірудину та ГП рецепторів ІІb/ІІІa за кількістю ішемічних подій (7,3% проти 7,7% відповідно, ВР 1,07, 95% ДІ 0,92-1,23, $p = 0,39$) та великих кровотеч (5,7% проти 5,3%, ВР 0,93; 95% ДІ 0,78-1,10; $p = 0,38$) протягом 30 днів не спостерігали. Монотерапія бівалірудином не поступалася стандартній комбінації НФГ/НМГ та інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІІa щодо досягнення комбінованої кінцевої точки ішемії (7,8% проти 7,3%, ВР 1,08, 95% ДІ 0,93-1,24; $p = 0,32$), але із значно меншою частотою великих кровотеч (3,0% проти 5,7%, ВР 0,53; 95% ДІ 0,43-0,65; $P < 0,001$). Таким чином, протягом 30 днів клінічні результати були значно кращими (10,1% проти 11,7%, ВР 0,86; 95% ДІ 0,77-0,94; $P = 0,02$) при застосуванні тільки бівалірудину порівняно із комбінованою терапією [196].

Ефект монотерапії бівалірудином спостерігався у більшості підгруп, за винятком пацієнтів, що не отримали клопидогрель перед ЧКВ. У цих пацієнтів спостерігалася значне збільшення ішемічних подій (9,1% проти 7,1%, ВР 1,29, 95% ДІ 1,03-1,63) порівняно із групою, яка отримувала комбінацію НФГ/НМГ та інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІІa.

Загалом терапія бівалірудином була такою ж ефективною, як і поєднання НФГ/НМГ та інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІІa, але із значно нижчим ризиком великих кровотеч [197]. У дослідженні ACRYL ефективність цих двох антикоагуляційних стратегій суттєво не відрізнялись як протягом короткого, так і протягом тривалого періоду спостереження [198]. Також було продемонстровано, що перехід з НФГ чи НМГ на бівалірудин під час ЧКВ не приводить до збільшення кількості кровотеч, а навпаки має протекторний ефект щодо цього ускладнення [199].

Коментар робочої групи: Аргатробан, прямий інгібітор тромбіну, показаний для профілактики або лікування тромбозу у пацієнтів з гепарин-індукованою тромбоцитопенією, в тому числі ті, яким виконане ЧКВ. Стійка концентрація препарату в плазмі досягається за 1-3 години після внутрішньовенного введення. В зв'язку з його метаболізмом в печінці, аргатробан може бути використаний у пацієнтів з нирковою недостатністю. Звичайна доза становить 2 мкг/кг в хвилину з безперервним внутрішньовенним введенням, контролюється та регулюється на основі активованого часткового тромбопластинового часу (зростання в 1,5-3 рази від норми, але не > 100 секунд). На час створення рекомендацій препарат в Україні не зареєстрований

5.3.3. Антикоагулянти, що клінічно вивчаються

Зараз вивчаються нові антикоагулянти в пацієнтів з ГКС. Застосування більшості з них передбачається більше для вторинної профілактики, ніж для лікування на початковій фазі захворювання. В дослідженні ATLAS ACS 2–TIMI 51 тестували додаткове призначення блокатору Ха фактору згортання крові рівароксабану до ПАТТ після ГКС. В цьому дослідженні рівароксабан у дозі 2,5 мг двічі на добу не тільки значно зменшував розвиток первинної комбінованої кінцевої точки – серцево-судинна смерть, ІМ, інсульт (9,1% проти 10,7%, $p=0,02$), але й знижував рівень загальної смерті (2,9% проти 4,5%, $p=0,002$). Терапія рівароксабаном призвела також до зниження ризику тромбозу стента майже на третину. Втім, такий позитивний результат супроводжувався майже трикратним збільшенням кількості великих, не асоційованих з АКШ кровотеч (2,1% проти 0,6%, $p<0,001$) та внутрішньомозкових кровотеч (0,6% проти 0,2% відповідно, $p=0,009$). Більша доза рівароксабану (5 мг двічі на день) не призвела до подібного успіху, але супроводжувалася значним збільшенням кількості кровотеч. У дослідженні не тестували комбінацію рівароксабану та прасугрелю або тикагрелору. Це дослідження показало, що рівароксабан 2,5 мг двічі на день може застосовуватися на фоні аспіріну та клопідогрелю у деяких категорій пацієнтів з малим ризиком кровотеч та великим ризиком повторних ішемічних подій.

Втім, результати ряду інших досліджень не виявили додаткового ефекту від призначення інших пероральних антикоагулянтів – блокаторів Ха (апіксабан, дарексабан) та ІІa (дабігатран) факторів згортання крові на фоні ПАТТ у хворих з ГКС при значному збільшенні кількості кровотеч, тому отримані для рівароксабану дані не є класовим ефектом цих препаратів та потребують подальшого вивчення та підтвердження.

Рекомендації щодо застосування антикоагулянтів

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
Антикоагуляція рекомендована всім пацієнтам додатково до антиагрегантної терапії	I	A	171,172
Антикоагуляція має обиратися з урахуванням ризиків ішемії і кровотечі, а також згідно профілю ефективності-безпеки препарату	I	C	-
Фондапаринукс (2.5 мг підшкірно щоденно) рекомендується як препарат, що має найкращий профіль ефективності-безпеки	I	A	173,175
Якщо початковим антикоагулянтом є фондапаринукс, під час ЧКВ має додаватися одноразовий болюс НФГ (85 МО/кг, з поправкою на АЧЗ, або 60 МО у випадку супутнього	I	B	178

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
використання інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa)			
Якщо використання фондапаринуксу неможливе, рекомендується вживати еноксапарин (1 мг/кг двічі на день)	I	B	175,193
Якщо фондапаринукс або еноксапарин недоступні, показаний прийом НФГ з цільовим АЧТЧ 50-70 с, або інші НМГ у конкретних рекомендованих дозах	I	C	-
Бівалірудин рекомендується як альтернатива НФГ і інгібіторам ГП рецепторів IIb/IIIa у пацієнтів, яким призначена термінова або рання інвазивна стратегія; зокрема у пацієнтів з високим ризиком кровотечі	I	B	165,196,197
У виключно консервативній стратегії, антикоагуляційна терапія має проводитися до виписки з лікарні	I	A	175, 180-182
Припинення антикоагулянтної терапії має відбуватися після інвазивної процедури, якщо не показане протилежне	IIa	C	-
У деяких пацієнтів, які отримують терапію аспірином і клопідогрелем та мають низький ризик кровотеч, можливо призначення рівароксабану в дозі 2,5 мг двічі на день для попередження ішемічних подій	IIb	B	
Зміна гепаринів (НФГ і НМГ) не рекомендується	III	B	171,183,193

Коментар робочої групи: В рекомендаціях European Society of Cardiology, American College of Cardiology 2014 року відсутні дані про застосування пероральних антикоагулянтів-блокаторів Ха фактору (апіксабан, дарексабан) та IIa фактору (дабігатран) під час лікування ГКС без елевації сегмента ST.

5.3.4. Поєднання антикоагуляційного та антитромбоцитарного лікування

В ранні строки від розвитку ГКС без елевації сегмента ST рекомендований сумісний прийом антикоагулянтної та подвійної антитромбоцитарної терапії (АСК + інгібітори рецепторів P2Y₁₂). Тривалість антикоагулянтної терапії обмежена гострою фазою захворювання, в той час як ПАТТ рекомендують протягом 12 місяців. Значна кількість (6-8%) пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST має показання до тривалої пероральної антикоагулянтної терапії антагоністами вітаміну К (АВК) у зв'язку з помірним або високим ризиком емболічних ускладнень (фібриляція передсердь, механічні клапани серця, венозна тромбоемболія, внутрішньополосне тромбоутворення). Подвійна терапія (АСК або клопідогрель і АВК) або потрібна терапія (ПАТТ і АВК) асоціюється з 3- або 4-кратним збільшенням ризику великих кровотеч, тому ведення таких пацієнтів є складним завданням. Переривання терапії АВК може спричинити для пацієнта високий ризик тромбоемболічних епізодів. Проведення втручань, таких як ангіографія, ЧКВ або АКШ може бути нелегким або неможливим при повній антикоагуляції АВК, а довгострокове лікування пацієнтів потрібною терапією тісно пов'язане із високим ризиком кровотеч. Використання елютинг-стентів у цій категорії пацієнтів має бути обмеженим і застосовуватися лише при наявності подовженого стенозу, ураженні дрібних судин, цукровому діабеті, тощо, коли очікується значна перевага над непокритими стентами. При проведенні ангіографії рекомендовано використовувати радіальний доступ.

В гострий період захворювання доцільно зупинити терапію АВК і призначити антитромбоцитарну та антикоагулянтну терапію, якщо міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) <2.0. У середньо- та довгостроковій перспективі, якщо терапія АВК має проводитися у поєднанні із клопідогрелем і/або малими дозами АСК, доцільно ретельно контролювати величину МНВ, із цільовими значеннями у проміжку 2,0-2,5. Потрібна терапія має бути обмежена у часі, залежно від клінічних умов, ризику ішемії або кровотечі (Таблиця 8). Оскільки ~50% всіх спонтанних кровотеч є шлунково-кишковими рекомендовано використання інгібіторів протонної помпи для захисту шлунку.

В дослідження WOEST було включено 573 пацієнта, яким проводили стентування коронарних артерій на фоні лікування АВК з приводу фібриляції передсердь або протезування клапанів серця. Хворі були рандомізовані на дві групи: перша група отримувала подвійну терапію – клопідогрель та АВК, друга – потрійну – аспірин, клопідогрель та АВК. Лікування проводилося протягом 1 місяця після установки непокритого стента (35% хворих) та 3 місяці після імплантації елютінг стента (65% хворих). За результатами дослідження подвійна терапія мала значну перевагу перед потрійною стосовно розвитку кровотеч та ризику загальної смерті хворих протягом 1 року спостереження. Таким чином, відмова від аспірину у такій ситуації дозволяє зменшити ризик кровотеч без збільшення ризику тромботичних подій (ІМ, тромбозу стентів, інсульту). Хоча тільки 27,5% хворих, включених в дослідження, мали ГКС та невелика кількість хворих у дослідженні надає певні обмеження щодо оцінки його результатів, отримані дані можуть бути використані при виборі тактики ведення хворих.

Коментар робочої групи: Американський коледж кардіологів рекомендує призначення комбінації фондапаринуксу з бівалірудином або НФГ у разі проведення ЧКВ для профілактики тромбозу катетера.

5.4. Коронарна реваскуляризація

Проведення реваскуляризації у пацієнтів з ГКС без елевачії сегмента ST позитивно впливає на симптоматику захворювання, скорочує термін перебування у лікарні та покращує прогноз. Необхідність, оптимальний час та метод (ЧКВ або АКШ) проведення реваскуляризації міокарда залежить від багатьох чинників, зокрема від стану хворого, наявності додаткових ризиків, супутніх захворювань, а також ступеня і важкості пошкоджень, виявлених при коронарній ангіографії.

Стратифікація ризику повинна проводитися якомога раніше для швидкого визначення хворих високого ризику та скорочення затримки з проведенням раннього інвазивного втручання. Однак пацієнти без підйому сегмента ST являють собою гетерогенну популяцію: від пацієнтів з низьким ризиком, для яких ефективним є консервативне лікування, до пацієнтів з високим ризиком смерті і серцево-судинних ускладнень, яким потрібно швидко провести ангіографію та реваскуляризацію. Таким чином, оцінка ризику має вирішальне значення для вибору оптимальної стратегії лікування. Аналіз ризику може бути виконаний за допомогою загальноприйнятих критеріїв та/або за допомогою шкал оцінки ризику, зокрема шкали GRACE.^{205a}

Коментар робочої групи: з метою підвищення інформативності настанови в розділі інвазивної діагностики та лікування пацієнтів із гострим інфарктом міокарда без підйому сегмента ST використовуються фрагменти Рекомендації ESC/EACTS 2014 р. стосовно реваскуляризації міокарда (укладачі: робоча група з питань реваскуляризації міокарда Європейської асоціації кардіологів (ESC), Європейською асоціацією перкутанних кардіоваскулярних втручань (EAPCI) та Європейської асоціації кардіо-торакальної хірургії (EACTS).

5.4.1 Порівняння інвазивної та консервативної стратегій

Мета-аналіз семи РКД, в яких рутинна ангіографія з подальшою реваскуляризацією порівнювалася з селективною інвазивною стратегією, показав зниження рівня смертності та частоти інфаркту міокарда (відносний ризик (BP) 0,82; 95% ДІ 0,72-0,93; P=0,001) [181a]. Найбільш суттєве збільшення ризику смерті та інфаркту міокарда при рутинній інвазивній стратегії відмічалось під час початкової госпіталізації. Втім, чотири з семи досліджень не були сучасними з огляду на критично недостатній рівень використання стентів та інгібіторів рецепторів ГПШб/Ша. Інший мета-аналіз, який включав сім досліджень з більш сучасним додатковим лікуванням, показав значне зниження ризику смерті від будь-яких причин (BP=0,75; 95% ДІ 0,63-0,90; P<0,001) та ІМ (BP=0,83; 95% ДІ 0,72-0,96; P=0,012), при ранній інвазії порівняно з консервативним підходом протягом 2 років спостереження, без підвищення рівня смертності та інфарктів міокарда протягом першого місяця.^{182a} Пізніше проведений мета-аналіз

восьми РК показав значне зниження смерті, ІМ або повторної госпіталізації з приводу ГКС (BP=0,78; 95% ДІ 0,61-0,98) протягом 1 року при ранній інвазивній стратегії [183a]. Втім, позитивний результат було досягнуто в основному за рахунок поліпшення результатів у пацієнтів з позитивним тестом на біомаркери (група високого ризику). Гендер-специфічний аналіз показав, що позитивний результат було досягнуто у жінок з позитивним тестом на біомаркери у порівнянні з чоловіками з позитивним тестом на біомаркери. Що важливо, жінки з негативним тестом на біомаркери мали тенденцію до високої кількості серцево-судинних патологій при виборі ранньої інвазивної стратегії, тому слід уникати застосування цього підходу у жінок з негативним тестом на тропоніни. Останній мета-аналіз, оснований на індивідуальних даних хворих з трьох досліджень, в яких порівнювали рутинну інвазивну стратегію з селективною інвазивною стратегією, показав зниження показників смерті та ІМ протягом 5 років спостереження (BP=0,81; 95% ДІ 0,71-0,93; P=0,002), з найбільш вираженою різницею у пацієнтів з групи високого ризику [184a]. Вік, цукровий діабет, перенесений інфаркт міокарда, депресія сегмента ST, гіпертонія, індекс маси тіла ($<25 \text{ кг/м}^2$ або $>35 \text{ кг/м}^2$) і стратегія лікування виявилися незалежними прогностичними факторами смерті та інфаркту міокарда протягом періоду спостереження. Ці результати підтверджують користь рутинної інвазивної стратегії, але підкреслюють велике значення стратифікації ризику в процесі прийняття рішень.

Коментар робочої групи: Основною відмінною особливістю інвазивної діагностики та лікування пацієнтів з ГКС без підйому сегмента ST є не рутинна реперфузійна терапія (як при лікуванні STEMI пацієнтів), а стратифікація всіх пацієнтів за чинниками ризику, з наступним відбором найбільш складних (дуже високий ризик) пацієнтів для ургентної діагностики (з можливими інтервенційними втручаннями). Пацієнтам помірного та низького ризику повинна бути виконана неургентна інвазивна діагностика (з наступними інтервенційними або хірургічними втручаннями) у відповідності із термінами, вказаними в рекомендаціях.

Таблиця 11. Критерії високого ризику у хворих з показаннями до інвазивного лікування

Первинні критерії	
1.	Відповідне підвищення або зниження рівня тропоніну
2.	Динамічні зміни сегмента ST або зубця Т (симптоматичні або безсимптомні)
3.	Оцінка за шкалою GRACE > 140 балів
Вторинні критерії	
4.	Цукровий діабет
5.	Ниркова недостатність (ШКФ $<60 \text{ мл/хв./1,73 м}^2$)
6.	Зменшена функція ЛПШ (фракція викиду $<40\%$)
7.	Рання постінфарктна стенокардія
8.	Недавнє ЧКВ
9.	Попереднє АКШ
10.	Помірні або високі оцінки ризику за шкалою GRACE (http://www.gracescore.org)

GRACE=глобальний реєстр гострих коронарних подій.

5.4.2. Терміни проведення ангіографії та коронарних втручань

Пацієнти з групи дуже високого ризику (з рефрактерною стенокардією, тяжкою серцевою недостатністю або кардіогенним шоком, небезпечними для життя шлуночковими аритміями або гемодинамічною нестабільністю) не були включені в РКД, щоб не відмовлятися від потенційно життєво-необхідних ліків. Таким хворим необхідно якомога швидше (протягом <2 годин) отримати інвазивне лікування, незалежно від ЕКГ-картини та результатів тесту на біомаркери [180a].

Порівняння ранньої (0,5-14 год.) та відтермінованої (21-86 год.) інвазивної стратегії проводилось у декількох РКД. У мета-аналізі трьох недавніх досліджень тактика ранньої катетеризації з коронарним втручанням в перший день госпіталізації виявила себе безпечною та

супроводжувалася зменшенням ризику повторної ішемії (-41%) та терміну перебування в стаціонарі (-28%) [186a]. Подібні результати були отримані в результаті більш недавнього мета-аналізу [186a].

Існує чимало доказів користі інвазивного лікування протягом перших 24 годин у пацієнтів з високим ризиком розвитку ускладнень. У дослідженні TIMACS (Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes) відзначили значне зниження (на 38%) рівня смертності, інфаркту міокарда, або інсульту через 6 місяців у пацієнтів з групи з високим ризиком ускладнень (оцінка за шкалою глобального реєстру гострих коронарних подій (GRACE) >140 балів) при виборі ранньої (≤ 24 год.) у порівнянні із відстроченою (≥ 36 год.) стратегією інвазивного втручання.^{187a} У пацієнтів з низьким та середнім ризиком (GRACE ≤ 140 балів) істотної різниці в результатах лікування в залежності від терміну проведення інвазивного втручання не спостерігалось. Примітно, що не виникало ніяких проблем безпеки, пов'язаних з ранньою інвазивною стратегією. За даними дослідження ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY), затримка з проведенням ЧКВ більше ніж через 24 години була незалежним предиктором смерті протягом 30 днів та 1 року спостереження [188a]. Така підвищена частота ішемічних подій найчастіше спостерігалася у хворих з середнім і високим ступенем ризику (згідно шкали оцінки ризику «Тромболізис при інфаркті міокарда [TIMI]»).

Таким чином, при визначенні термінів проведення ангіографії та реваскуляризації потрібно враховувати групу ризику пацієнтів. Пацієнти з дуже високим ризиком (як визначено вище) мають бути направлені на термінову коронарографію (менш ніж за 2 години). У пацієнтів з високим ризиком (>140 балів за шкалою GRACE або принаймні один з первинних (Таблиця 8) критеріїв ризику) рання інвазивна стратегія протягом перших 24 годин є найбільш оптимальною. У групі більш низького ризику (<140 балів за шкалою GRACE, але принаймні з одним критерієм ризику з Таблиці 11), інвазивне втручання можна відкласти, але його необхідно здійснити протягом періоду перебування в лікарні, бажано у межах 72 годин з моменту госпіталізації. У пацієнтів з низьким ризиком (без повторення симптомів) потрібно провести неінвазивну оцінку індукованої ішемії до виписки з лікарні.

5.4.3. Тип реваскуляризації

У пацієнтів з ГКС без елевачії сегмента ST ще не проводилися специфічні РКД, в яких порівнювалися б ЧКВ та АКШ. У всіх дослідженнях, що порівнювали ранню та пізню інвазивну стратегію, або інвазивну і медикаментозну стратегії, рішення проводити АКШ чи ЧКВ залишалося на розсуд медичного працівника.

У пацієнтів з ГКС після стабілізації стану вибір методики реваскуляризації може проводитися так само, як і при стабільній ІХС. Приблизно у третини пацієнтів при ангіографії виявляють ураження однієї судини, що дозволяє у більшості випадків провести ЧКВ. Багатосудинні ураження виявляються приблизно у половини хворих. У цьому випадку рішення більш складне – можливе проведення ЧКВ тільки інфаркт-залежної судини, багатосудинне ЧКВ, АКШ, або комбінована (гібридна) реваскуляризація. Співвідношення проведення ЧКВ у порівнянні з АКШ у хворих з багатосудинним ураженням для реваскуляризації складає приблизно 80% проти 20%, відповідно [189a]. Heart Team повинна своєчасно вибрати стратегію реваскуляризації, враховуючи клінічний стан пацієнта, вираженість та розповсюдженість коронарного атеросклерозу, характеристики уражень. Шкала оцінювання SYNTAX представляє доволі точне прогнозування смерті, інфаркту міокарда та реваскуляризації судини ураженої судини [190a].

Коментар робочої групи: оцінка прогнозу лікування пацієнтів з використанням черезшкірного втручання у порівнянні з хірургічною стратегією лікування пацієнтів – SYNTAX, може бути використана у пацієнтів, які до моменту обстеження повністю стабілізовані. Принципи оцінки прогнозу за SYNTAX є у додатку.

У більшості пацієнтів із ГКС без елевачії сегмента ST та багатосудинним ураженням методикою вибору є ЧКВ на інфаркт-залежній судині. Порівняння стратегії багатосудинного

стентування зі стентуванням тільки інфаркт-пов'язаної коронарної артерії у РКД не проводилось. У пацієнтів з багатосудинним ураженням після стабілізації стану та високою оцінкою за шкалою SYNTAX (> 22 балів), особливо якщо точно не визначена інфаркт-залежна судина, перевага надається стратегії невідкладного АКШ. Стратегія багатосудинного ЧКВ для виражених стенозів, на відміну від ЧКВ, що обмежується інфаркт-залежною судиною, не оцінювалася у відповідному рандомізованому режимі. Проте таке порівняння було проведене на великій базі даних, що охоплювала 105 866 пацієнтів з ІХС та ГКС без елевачії сегмента ST. При багатосудинному ЧКВ значно рідше вдавалось досягти успішного результату, втім за частотою госпітальних ускладнень та рівнем смертності обидві стратегії суттєво не відрізнялися [190]. Повна реваскуляризація під час індексного втручання не приводила до зниження рівня смертності на протязі 3 років спостереження, у порівнянні зі стратегією поетапної процедури [192]. Тим не менш, часткова реваскуляризація асоціюється з виникненням небажаних явищ на протязі більше ніж 1 року спостереження [193a].

У пацієнтів із багатосудинним ураженням, АКШ порівнювали із ЧКВ під час аналізу за показниками схильності за результатами дослідження ASCUTY. Проведення ЧКВ асоціювалося з нижчим ризиком розвитку інсульту, інфаркту міокарда, кровотеч, ниркових уражень, однаковою смертністю як протягом 1 місяця, так і протягом 1 року, втім значно вищою кількістю незапланованих реваскуляризацій через 1 місяць і 1 рік. Тим не менше, тільки 43% хворих після АКШ могли бути відібрані для аналізу, а також не була відмічена тенденція до збільшення основних несприятливих серцевих явищ протягом 1 року при проведенні ЧКВ в порівнянні з АКШ (25,0% проти 19,5%, відповідно; $P=0,05$). Ці результати узгоджуються з результатами дослідження SYNTAX, в яке було включено 28,5% пацієнтів з ГКС, в обох групах: ЧКВ і АКШ [17a, 157a]. Тим не менш, не повідомлялося про субдослідження цих пацієнтів.

ЧКВ інфаркт-залежної артерії не вимагає розгляду кожного конкретного випадку командою кардіохірургів, якщо за клінічними або ангіографічними показаннями процедура повинна бути проведена відразу після ангіографії. Наприклад, у випадку активної або повторної ішемії, гемодинамічної нестабільності, набряку легенів, рецидивуючих шлуночкових аритмій, або тотальній оклюзії інфаркт-пов'язаної коронарної артерії, що потребують термінової реваскуляризації. В інших випадках, подальша тактика реваскуляризації при багатосудинному ураженні потребує обговорення, з протоколами за шкалою SYNTAX у кожному закладі, що визначають конкретні анатомічні критерії та клінічні підмножини, які можна лікувати відразу або направити на процедуру АКШ. Після ЧКВ інфаркт-залежних судин, випадки хворих з показниками в двох вищих терцилях шкали SYNTAX мають обговорюватися командою кардіохірургів в контексті функціональної оцінки решти уражень, що включає в себе оцінку супутніх захворювань пацієнтів та їх індивідуальних особливостей.

5.4.4 Операція аорто-коронарного шунтування

Оскільки не проводилося рандомізованих досліджень, які б порівнювали ранню і відкладену стратегії проведення АКШ, у пацієнтів з багатосудинним ураженням, яким провели ЧКВ на інфаркт-залежній артерії, загальноприйнятим вважається відтермінування АКШ на 46–72 години. Аналіз великої бази даних пацієнтів з ГКС продемонстрував, що проведення раннього АКШ, навіть у пацієнтів із високим ризиком, було пов'язане із низьким рівнем госпітальної летальності [194]. У реєстрах, адаптований та неадаптований аналізи не виявили відмінностей у результатах оперативних втручань, які проводились в ранній (≤ 48 год.) чи пізній період (> 48 год.), хоча у пацієнтів з високим ризиком АКШ відтермінували частіше, припускаючи, що термін проведення може відповідним чином визначатися після багатопротильної клінічної оцінки [195a]. Тому у пацієнтів, що були відібрані для АКШ, початок операції потрібно підбирати індивідуально, залежно від симптомів, гемодинамічного стану, анатомії коронарних судин, розвитку ішемії при навантаженні та коронарного резерву. Активна ішемія, повторні епізоди ішемії у спокої, шлуночкові аритмії та гемодинамічна нестабільність є показаннями для негайного проведення АКШ. Операцію необхідно проводити до виписки з лікарні у пацієнтів з ураженням стовбура лівої коронарної артерії або з ураженням трьох судин, в тому числі

проксимальних відділів передньої низхідної артерії. Під час прийняття такого рішення важливо врахувати ризик виникнення кровотеч у пацієнтів, особливо з огляду на попередню агресивну антитромботичну терапію. Тим не менш, попереднє лікування з використанням подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) необхідно розглядати лише як відносно протипоказання до ранньої операції, воно потребує спеціальних хірургічних заходів з метою мінімізації ризику кровотеч.

5.4.5 Черезшкірне коронарне втручання

Безпечність та ефективність DES у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST не вивчалися, хоча ці хворі становили до 50% всіх пацієнтів, яких включали в дослідження. Не виникало будь-яких проблем щодо їх безпечності при ГКС без елевації сегмента ST, оскільки нове покоління елютинг-стентів показало високу ефективність і безпеку у пацієнтів зі стабільною ІХС та ГКС без елевації сегмента ST. Відповідно, в практиці перевага автоматично надається новому поколінню DES на відміну від звичайних непокритих металевих стентів. ПАТТ необхідно проводити протягом 12 місяців незалежно від типу стента.

Таблиця 12. Рекомендації щодо інвазивної оцінки і реваскуляризації при ГКС без елевації сегмента ST

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання ^c
Термінова коронарна ангіографія (<2 год.) рекомендована пацієнтам з дуже високим ризиком ішемічної патології (рефрактерна стенокардія, гостра серцева недостатність, загрозливі шлуночкові аритмії, гемодинамічна нестабільність)	I	C	
Рання інвазивна стратегія (<24 год.) рекомендується пацієнтам з наявністю хоча б одного з первинних критеріїв високого ризику (Таблиця 11)	I	A	185a,187a
Інвазивна стратегія (протягом 72 годин після першого прояву) показана пацієнтам з наявністю хоча б одного з критеріїв високого ризику (Таблиця 11) або повторними симптоми ішемії.	I	A	180a
Проведення стрес-тестів для виявлення ішемії рекомендується для пацієнтів із низьким ризиком без повторних симптомів перед рішенням щодо інвазивної оцінки.	I	A	18a0,197a,198a
Стратегія реваскуляризації (ЧКВ інфаркт-залежної артерії/багатосудинне ЧКВ/АКШ) має враховувати клінічний стан, супутні хвороби та їх вираженість, розповсюдженість та вираженість коронарного атеросклерозу, характеристики уражень (оцінка за шкалою SYNTAX) і проводитись згідно з місцевим протоколом команди кардіохірургів.	I	C	
Імплантація DES нового покоління при ГКС показана при ЧКВ при гемодинамічно значущих ураженнях коронарних артерій	I	A	125a,129a,132a,133a,196a,199a,200a

^a Клас рекомендації

^b Рівень доказовості

^c Посилання.

SYNTAX=Узгодженість ЧКВ з імплантацією стентів TAXUS і кардіохірургією

5.5. Спеціальні умови та групи населення

5.5.1. Особи похилого віку

Термін «похилий вік» використовують довільно, для описання груп різного віку. Хоча традиційною межею було 65 років, при старінні населення більш доцільним буде ввести межу 75,

або навіть 80 років. Окрім біологічного віку, також мають братися до уваги супутні захворювання і пов'язані з ними такі умови, як слабкість, когнітивні і функціональні розлади, фізична залежність. У європейському реєстрі ГКС без елевації сегмента ST 27-34% пацієнтів – це особи віком понад 75 років [228a, 229a]. Втім пацієнти похилого віку (понад 75 років) як правило складають не більше 20% всіх пацієнтів у недавніх дослідженнях з ГКС без елевації сегмента ST. Навіть коли пацієнтів похилого віку включають у дослідження, як правило, вони мають значно менше супутніх захворювань, ніж ті, що зустрічаються у щоденній практиці [230]. Тому застосування результатів клінічних досліджень до пацієнтів похилого віку у щоденній клінічній практиці може бути сумнівною.

Діагностика і стратифікація ризику для осіб похилого віку

Клінічні прояви ГКС без елевації сегмента ST у пацієнтів похилого віку часто атипові, і у більшості випадків менш виражені [15a]. Серед осіб похилого віку з атиповими скаргами основним симптомом є задишка, в той час як непритомність, нездужання, сплутаність свідомості зустрічаються рідше. Результати ЕКГ, менш ймовірно, будуть показувати значне відхилення сегмента ST. Особи похилого віку частіше потрапляють до лікарні із ГКС без елевації сегмента ST, ніж із ІМ з елевацією сегмента ST.

Вік – один з найбільш важливих предикторів ризику при ГКС без елевації сегмента ST [50]. Пацієнти віком понад 75 років мають щонайменше удвічі вищий показник летальності. Поширеність ускладнень, пов'язаних із ГКС, таких як серцева недостатність, кровотеча, інсульт, ниркова недостатність та інфекції, помітно збільшується з віком.

Лікування

Особи похилого віку мають більший ризик побічних ефектів від медикаментозного лікування. Це особливо стосується ризику кровотеч при антиагрегантній та антикоагулянтній терапії, а також гіпотензії, брадикардії та ниркової недостатності. Пацієнтам похилого віку частіше призначають надмірну дозу антитромботичних препаратів, не враховуючи функцію нирок [231a].

Ризик тяжкої кровотечі, пов'язаний із прийомом НФГ, еноксапарину, інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІІа та інгібіторів рецепторів P2Y₁₂, значно збільшується в осіб похилого віку. У дослідженні SYNERGY результати лікування у групах НФГ і еноксапарину у хворих віком понад 75 років не відрізнялися. Однак кількість великих за ТІМІ та тяжких за GUSTO кровотеч була значно вищою у групі еноксапарину. Як наслідок, у хворих похилого віку еноксапарин має використовуватися обережно, і його доза має призначатися, з огляду на ниркову функцію. Для пацієнтів віком понад 75 років доза має бути зменшеною до 1 мг/кг один раз на день, при цьому потрібно стежити за анти-Ха активністю [232a]. Значно нижчий ризик кровотеч спостерігали у пацієнтів віком понад 65 років при лікуванні фондапаринуксом (при співставленні з еноксапарином) у дослідженні OASIS-5 [175a].

У пацієнтів похилого віку набагато рідше проводять інвазивні втручання після ГКС без елевації сегмента ST. Проте, з огляду на деякі дослідження, існує припущення, що користь від інвазивної стратегії спостерігали переважно у пацієнтів віком понад 65 років [233a, 234a]. В аналізі підгруп дослідження TACTICS-TIMI 18 пацієнтів віком понад 75 років з ГКС без елевації сегмента ST отримували найбільшу користь від інвазивної стратегії за рахунок зменшення ризику великих кровотеч і потреби у переливанні крові [235a]. Такий висновок був підтверджений недавніми мета-аналізами [209a].

Ведення пацієнта похилого віку полягає у визначенні ризику ішемії та кровотечі, оцінці супутніх захворювань, якості життя, бажань пацієнта та можливих ризику і користі від проведення реваскуляризації.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів похилого віку

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання
Через більш часті нетипові прояви пацієнти похилого віку (>75 років) мають обстежуватися щодо розвитку гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST більш	I	C	15a,230a

ретельно			
Призначення лікування пацієнтів похилого віку (>75 років) має враховувати очікувану тривалість життя, супутні захворювання, якість життя, побажання пацієнтів	I	C	230a
Вибір і дозування антитромботичних препаратів має бути обмеженим, для уникнення появи побічних ефектів	I	C	230a
Пацієнти похилого віку повинні розглядатися на предмет ранньої інвазивної стратегії з варіантом можливої реваскуляризації, після ретельного зважування ризику і користі	IIa	B	233a-235a

Коментар робочої групи: З метою попередження загрозливих для життя кровотеч у хворих похилого віку застосування антитромботичних засобів має бути здійснено відповідно до віку хворого і функції нирок. (Jeffrey B. Washam, Charles A. Herzog, Amber L. Beitelshees, et al. *Pharmacotherapy in Chronic Kidney Disease Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome*. *Circulation*. 2015;131:000-000. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000183.

5.5.2. Гендерні питання

Жінки з діагнозом ГКС без елевації сегмента ST, як правило, старші за чоловіків і частіше мають діабет, артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність та інші супутні захворювання [228-238]. Більш поширені атипові прояви, в тому числі задишка, а також симптоми серцевої недостатності [228, 239] Незважаючи на різницю у початковому ризику, чоловіки і жінки із ГКС без елевації сегмента ST мають однаковий прогноз, крім пацієнтів похилого віку, коли жінки мають кращий прогноз, ніж чоловіки. Частково це можна пояснити більшим поширенням необструктивної ІХС у жінок, що виявили при проведенні ангіографічних досліджень. [238] З іншого боку, жінки із ГКС без елевації сегмента ST мають вищий ризик кровотеч, ніж чоловіки.

Лікування

Хоча для більшості лікарських засобів не описано залежності ефекту від статі, доказані підходи до лікування, у тому числі інвазивні діагностичні процедури і коронарна реваскуляризація використовуються у жінок рідше ніж у чоловіків. [236, 237, 240].

Опубліковано суперечливі результати щодо впливу статі пацієнта на результат інвазивної стратегії при ГКС без елевації сегмента ST. У той час, як обсерваційні дослідження виявили кращі довгострокові результати у жінок, які підлягали ранній інвазивній стратегії, мета-аналіз не виявив переваг від інвазивних стратегій у жінок протягом 1 року спостереження [241]. Більше того, рандомізовані дослідження [233, 242] виявили вищу частоту смерті та не фатального ІМ у жінок із ГКС без елевації сегмента ST, що підлягали ранній інвазивній стратегії. У дослідженні FRISC-2 протягом 5 років спостереження, було показано значне зменшення випадків смерті та ІМ при ранній інвазивній стратегії у чоловіків, але не у жінок [234].

Кокранівський мета-аналіз виявив, що жінки мають переваги від раннього інвазивного підходу щодо розвитку смерті або ІМ (BP 0,73, 95% ДІ 0,59–0,91) порівняно із консервативною стратегією, але із збільшенням ризику несприятливих подій у ранній період після реваскуляризації. [243]. На основі декількох досліджень висловлено припущення, що рання інвазивна стратегія має переваги лише у жінок із високим ризиком, наприклад підвищеним рівнем тропоніну [244] або ураженням декількох судин. У групі з 35128 пацієнтів з ангіографічними даними, отриманими з об'єднаного аналізу 11 досліджень смертність жінок протягом 30 днів несуттєво відрізнялася від такої у чоловіків, незалежно від типу ГКС (після поправки за даними ступеня ураження коронарних артерій). Різниця у 30-денній смертності у групах різної статі значно зменшилася після введення поправки на базові характеристики, результати ангіографії та обрану стратегію лікування [246].

Таким чином, рання інвазивна стратегія має розглядатися для жінок на тих самих принципах, що й для чоловіків – на основі оцінки ризику ішемії та кровотечі з урахуванням

клінічних та ЕКГ даних, аналізу біомаркерів, супутніх захворювань і з використанням шкал ризику.

Рекомендації щодо статі

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання
Пацієнти обох статей мають оцінюватися і лікуватися однаковим чином	I	B	246

5.5.3. Цукровий діабет

Приблизно 20-30% пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST мають цукровий діабет, щонайменше стільки ж мають недіагностований діабет або порушений обмін глюкози [247a]. У Euro Heart Survey цукровий діабет (у тому числі вперше виявлений) мали 37% пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST [248]. Пацієнти із діабетом старші за віком, здебільшого жіночої статі, мають більше супутніх захворювань, таких як гіпертензія і ниркова недостатність, частіше надходять з атиповими симптомами та більш схильні до розвитку ускладнень, особливо серцевої недостатності і кровотеч [248].

Цукровий діабет – незалежний предиктор смерті у пацієнтів із ГКС. Пацієнти з діабетом мають вдвічі більший ризик смерті [249, 250]. До того ж пацієнти із порушеною толерантністю до глюкози мають гірші прогнози, ніж пацієнти з нормальним метаболізмом, але кращі, ніж пацієнти із діагностованим діабетом.

Наявність гіперглікемії при надходженні в стаціонар або впродовж госпітального періоду є сильним незалежним маркером несприятливого прогнозу незалежно від того, чи є пацієнт діабетиком, і навіть може бути більш сильним маркером ризику, ніж діагностований діабет [251a].

Лікування

Дані реєстрів свідчать, що пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST і супутнім цукровим діабетом гірше лікуються порівняно із пацієнтами без діабету. В європейських реєстрах пацієнтам із діабетом рідше призначали реваскуляризацію, тієнопіридини, або інгібітори ГП рецепторів ІІв/ІІа, ніж хворим без діабету, що мало значний вплив на лікарняну летальність та результати тривалого спостереження (5,9% проти 3,2% протягом 1 місяця, і 15,2% проти 7,6% протягом 1 року). [248, 250].

Хворі з цукровим діабетом – це пацієнти із високим ризиком, і тому потребують агресивного фармакологічного та інвазивного лікування. Крім того, комплексний підхід до вторинної профілактики має включати фармакологічну терапію і зміни у способі життя [252].

Відомості про контроль глікемії при гострому ІМ не є остаточними [251]. У пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST жорсткий контроль глікемії, із застосуванням інсуліну внутрішньовенно, у DIGAMI зменшував ризик смерті протягом 1 року на 30%, але ці результати не мали підтвердження у DIGAMI-2. Дослідження останніх років навпаки показали збільшення несприятливих серцево-судинних подій при жорсткому контролі глікемії у стабільних пацієнтів із діабетом, які знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії, що пов'язано із епізодами гіпоглікемії [253]. На сьогодні метою лікування має бути уникнення тяжкої гіперглікемії [концентрація глюкози >10-11 ммоль/л (>180–200 мг/дл)] та також гіпоглікемії [<5 ммоль/л (<90 мг/дл)]. Доказів того, що глюкозо-інсуліно-калієва суміш покращує результати лікування немає і, навпаки, вона може бути шкідливою [254].

Реваскуляризація у хворих на цукровий діабет може викликати особливі проблеми. Коронарний атеросклероз у цієї категорії хворих, як правило, дифузний та розповсюджений, а кількість рестенозів та оклюзій після ЧКВ і АКШ значно вищі, ніж в загальній групі хворих. Втім, ранній інвазивний підхід є більш ефективним у хворих з цукровим діабетом, ніж для тих, хто не хворіє на діабет [255].

У хворих на цукровий діабет із ураженням декількох судин результат проведення АКШ кращий, ніж ЧКВ. У мета-аналізі, що охоплює 7812 пацієнтів 10 рандомізованих досліджень, АКШ було пов'язане із значно нижчим рівнем смертності у хворих на цукровий діабет, ніж ЧКВ,

результати отримані на основі спостереження протягом 5,9 року [256]. Загалом смертність після АКШ і ЧКВ не відрізняється (15% проти 16% ВР 0,91; 95% ДІ 0,82-1,02; $P=0,12$), але серед 1233 пацієнтів із цукровим діабетом смертність після АКШ була значно нижчою (23% проти 29%; ВР 0,70; 95% 0,56-0,87, $p=0,05$; кількість лікуваних хворих для отримання результату – 17). У дослідженні «Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI-2D)» хворі на цукровий діабет із стабільною стенокардією були рандомізовані на дві групи: інтенсивної медичної терапії, або інтенсивної медичної терапії і реваскуляризації шляхом АКШ або ЧКВ (вибір лікаря). Протягом 5 років спостереження у 763 пацієнтів із групи АКШ смертність від будь-якої причини була значно нижчою у групі АКШ порівняно із групою медикаментозної терапії (21,1% проти 29,2%; $P<0,010$), так само як і кількість серцевих смертей або ІМ (15,8% проти 21,9%, $P<0,03$) та ІМ (10% проти 17,6%; $P<0,003$). Також не спостерігали значної різниці в результатах інтенсивної медичної терапії та інтенсивної медичної терапії і ЧКВ [257,258]. У SYNTAX – дослідженні, в якому порівнювали АКШ і ЧКВ із застосуванням елютинг-стента ствола і ураженнями декількох судин, – частота розвитку тяжких несприятливих серцевих і мозкових подій протягом 1 року спостереження у групах АКШ і ЧКВ була вдвічі більшою у визначених підгрупах діабетиків, в основному за рахунок повторної реваскуляризації [259]. Однак суттєвої різниці у кількості випадків смерті або ІМ не було. Врешті-решт у Нью-Йоркському реєстрі заявлено про тенденцію до покращення результатів у пацієнтів із діабетом, яким проводили АКШ порівняно з ЧКВ із застосуванням елютинг-стента (ВР для смертності або ІМ протягом 18 місяців; 0,84; 95% ДІ 0,69-1,01) [260].

В загальній популяції хворих на цукровий діабет з багатосудинним ураженням АКШ має переваги перед ЧКВ. У мета-аналізі, що охоплював 7812 пацієнтів з 10 рандомізованих досліджень, АКШ було пов'язане із значно нижчим ризиком смерті протягом 5,9 років у хворих на цукровий діабет, ніж ЧКВ [256]. У дослідженні BARI-2D хворі на цукровий діабет із стабільною стенокардією були рандомізовані на дві групи: інтенсивної медичної терапії, або інтенсивної медичної терапії і реваскуляризації шляхом АКШ або ЧКВ (вибір лікаря). Протягом 5 років спостереження ризик смерті від будь-якої причини був значно нижчим у групі АКШ порівняно із групою медичної терапії (21,1% проти 29,2%; $P<0,010$), так само як і кількість серцевих смертей або ІМ (15,8% проти 21,9%, $P<0,03$) та ІМ (10% проти 17,6%; $P<0,003$). Значної різниці в результатах інтенсивної медикаментозної терапії та інтенсивної медикаментозної терапії плюс ЧКВ не спостерігали [257, 258]. У дослідженні SYNTAX, в якому порівнювали АКШ і ЧКВ із встановленням елютинг-стента у пацієнтів з ураженням стовбура лівої коронарної артерії або багатосудинним ураженням, частота розвитку несприятливих серцевих і мозкових подій протягом 1 року спостереження серед пацієнтів з діабетом була вдвічі більшою при проведенні ЧКВ, в основному за рахунок повторної реваскуляризації [259]. Однак суттєвої різниці у кількості випадків смерті або ІМ не було. У Нью-Йоркському реєстрі у пацієнтів із діабетом також була виявлена тенденція до покращення результатів при проведенні АКШ порівняно з ЧКВ із застосуванням елютинг-стентів (ВР для смертності або ІМ протягом 18 місяців; 0,84; 95% ДІ 0,69-1,01) [260].

Усі ці дослідження свідчать, що у хворих на цукровий діабет АКШ демонструє кращий результат порівняно з ЧКВ. Тим не менше, треба зазначити, що у ці дослідження включали переважно стабільних хворих, і не зовсім зрозуміло, чи можуть ці дані бути узагальнені для пацієнтів з ГКС без елевачії сегмента ST.

Що стосується вибору стента, в мета-аналізі елютинг-стенти виявилися принаймні настільки ж безпечним, що і прості металеві стенти, якщо ПАТТ триватиме більше 6 місяців (у хворих з ГКС без елевачії ST рекомендована протягом щонайменше 12 місяців) [261]. Частота проведення повторної реваскуляризації була значно нижчою при використанні елютинг-стента порівняно із простим металевим стентом (ВР 0,29 елютинг-сиролімус-стент; 0,38 елютинг-паклітаксел-стент). Можна припустити, що ситуація у хворих з ГКС і супутнім цукровим діабетом схожа. При проведенні АКШ спостереження свідчать, що артеріальні шунти дозволяють отримати кращих результатів, аніж венозні.

Не існує жодних ознак того, що антитромбозний режим має відрізнятися у пацієнтів з діабетом та без нього. Однак у дослідженні TRITON-TIMI 38 показано, що пласугрель краще за клопідогрель запобігає виникненню комбінованої кінцевої точки смерті або ІМ а інсульту, не підвищуючи тяжких кровотеч [262]. Так само, при порівнянні тикагрелору із клопідогрелем у дослідженні PLATO спостерігали зниження кількості ішемічних подій без збільшення кількості тяжких кровотеч у пацієнтів з ГКС незалежно від діабетичного стану та контролю глікемії [263]. Під впливом тикагрелору смертність від будь-яких причин зменшувалася у пацієнтів із гемоглобіном A1c, більшим за медіану (>6%.) Хоча у більш ранніх мета-аналізах показано, що при застосуванні інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІа (без супутнього прийому тієнопіридинів) відзначають більш сприятливий вплив на результати лікування у пацієнтів з діабетом [264], не було підтверджено переваг вихідного лікування у більш ранньому дослідженні EARLY-ACS [151]. При використанні високих доз оральних антиагрегантів хворі на цукровий діабет, схоже, не виграють від повсякденного додавання інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІа.

Запобігання контраст-індукованій нефропатії особливо важливо у хворих на цукровий діабет, яким потрібно здійснити ангіографію та/або ЧКВ (див. 5.5.4). Ниркова функція повинна бути під пильним контролем після введення контрасту.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів з цукровим діабетом

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання
Всі пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST мають бути досліджені на діабет. Рівень глюкози в крові треба моніторувати у всіх пацієнтів з виявленим діабетом або гіперглікемією.	I	C	-
При лікуванні підвищеного рівня глюкози в крові потрібно уникати гіперглікемії [>10 - 11 ммоль/л (>180 - 200 мг/дл)] і гіпоглікемії [<5 ммоль/л (<90 мг/дл)]	I	B	251, 253
Показання до антитромботичного лікування такі самі, як і у пацієнтів без цукрового діабету	I	C	-
Після введення контрасту повинно проводитися ретельне спостереження за функцією нирок	I	C	-
Рекомендується рання інвазивна стратегія	I	A	233, 255
Для зменшення кількості реваскуляризацій рекомендуються застосовувати елютінг-стенти	I	A	148, 261
У пацієнтів з діабетом і ураженням стовбура лівої коронарної артерії і/або багатосудинним ураженням перевага має надаватися АКШ	I	B	259

Коментар робочої групи: Відповідно до сучасної клінічної практики всі хворі на цукровий діабет із ГКС без елевації сегменту ST мають бути ретельно моніторовані відповідно до визначення функції нирок. Погіршення функції нирок може бути внаслідок контраст-індукованої нефропатії після проведення ангіографії та інтервенційних втручань. Крім того, можливий розвиток у хворих, які лікуються метформіном, лактат-ацидозу із погіршенням функції нирок. При наявності цього ускладнення необхідно зупинити прийом метформіну до відновлення функції нирок.

5.6. Види реваскуляризації міокарда у пацієнтів з цукровим діабетом

5.6.1. Рандомізовані клінічні дослідження

Дослідження майбутньої оцінки реваскуляризації у пацієнтів з цукровим діабетом (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus, FREEDOM) є єдиним рандомізованим дослідженням достатньої потужності, у котрому порівнюється АКШ та ЧКВ з використанням DES ранніх поколінь (94%) у пацієнтів з цукровим діабетом при селективній реваскуляризації з приводу множинного ураження судин за відсутності стенозу стовбура лівої

коронарної артерії.^{175a} За період з 2005 по 2010 рік були оглянуті 33 966 пацієнтів, 3309 з котрих відповідали критеріям включення та 1900 (6%) з котрих прийняли участь у дослідженні. Середній бал за шкалою SYNTAX складав 26 ± 9 .

Частота таких первинних наслідків, як смерть з будь-якої причини, нефатальний інфаркт міокарда чи інсульт, була нижчою у групі АКШ порівняно із групою ЧКВ, розходження кривих починалось через 2 роки. Різниця обумовлювалась сумнівним зниженням рівня смертності з усіх причин ($P=0,049$) та значно нижчою частотою інфаркту міокарда в групі АКШ ($P=0,001$). Навпаки, в групі АКШ подвоювалась частота інсульту ($P=0,03$). Перевага АКШ над ЧКВ була постійною в усіх заздалегідь визначених підгрупах, включаючи бал SYNTAX, єдиним виключенням було те, що пацієнти за межами США ($n=1130$) мали менш виражену відносну користь порівняно із пацієнтами у США ($n=770$) ($P=0,05$ для кореляції).^{175a} При деталізованій оцінці якості життя було виявлено значне та тривале покращення в стані серцево-судинного здоров'я як в групі ЧКВ, так і в групі АКШ. Протягом першого місяця після лікування ЧКВ приводило до більш швидкого покращення стану здоров'я та якості життя; в період від 6 місяців до 2 років ситуація змінювалась на користь АКШ, через 2 роки відмінності зникали.³⁴⁴

Тим не менше, незрозуміло, чи проводився аналіз оцінки по шкалі SYNTAX осліпленою центральною лабораторією, що є важливим для відтворюваності результатів. Слід зазначити, що оцінка по шкалі SYNTAX почала використовуватись у ході дослідження FREEDOM і не зазначена в протоколі цього дослідження.^{345a} Таким чином достовірність спостереження про більш сприятливі наслідки після проведення АКШ порівняно із ЧКВ, не беручи до уваги оцінку по шкалі SYNTAX, є суперечливою і не відповідає даним відносно підгрупи пацієнтів з цукровим діабетом у дослідженні SYNTAX. Підвищений ризик інсульту підіймає питання щодо вибору стратегії лікування, особливо у пацієнтів похилого віку. Також слід зазначити, що середня тривалість періоду подальшого спостереження складала 3,8 року, але тільки 23% пацієнтів входили в групу ризику через 5 років.

У підгрупі пацієнтів з цукровим діабетом та множинним ураженням судин при ІХС у дослідженні SYNTAX, що складалась з 452 осіб, через 5 років не було значущих відмінностей у комбінованій кінцевій точці, що включала смерть з будь-якої причини, інфаркт міокарда чи інсульт (АКШ 19,1% проти ЧКВ 23,9%; $P=0,26$), чи в окремих складових, таких як смерть з будь-якої причини ($P=0,07$), інсульт ($P=0,34$), чи інфаркт міокарда ($P=0,20$).^{346a} Тим не менш, потреба в проведенні повторної реваскуляризації рідше виникала в групі АКШ ($P < 0,001$). Серед пацієнтів з низькою оцінкою по шкалі SYNTAX (≤ 22 балів) частота виникнення MACCE була однаковою для АКШ та ЧКВ (33,7% проти 42,5% відповідно; $P=0,38$), однак потреба в проведенні повторної реваскуляризації частіше виникала в групі ЧКВ (18,5% проти 38,5% відповідно; $P=0,01$). Цікаво, що в дослідженні SYNTAX цукровий діабет не виступав в ролі незалежного предиктора несприятливих наслідків, оскільки оцінку по шкалі SYNTAX було включено до мультиваріабельної моделі.^{25a}

У дослідженні реваскуляризації коронарних артерій при цукровому діабеті (Coronary Artery Revascularization in Diabetes, CARDia) 510 пацієнтів з цукровим діабетом та множинним чи складним ізольованим ураженням судин при ІХС з 24 різних локалізацій були рандомізовані на проведення АКШ чи ЧКВ з використанням BMS або DES та рутинним призначенням абциксімабу. Відмінностей між АКШ та ЧКВ щодо первинної кінцевої точки, яка включала смерть, інфаркт міокарда чи інсульт протягом 1 року, не було.^{347a} При порівнянні підгрупи пацієнтів, яким було встановлено DES, рівні первинних наслідків складали 12,4% в групі АКШ та 11,6% в групі ЧКВ (BP 0,93; 95% ДІ 0,51-1,71; $P=0,82$). Повторна реваскуляризація частіше проводилась у пацієнтів після ЧКВ ($P < 0,001$), тоді як інсульти у цій групі пацієнтів виникали рідше ($P=0,07$).

Таблиця 13. Рандомізовані дослідження реваскуляризації у пацієнтів з цукровим діабетом

Рік	Дослідження	Число пацієнтів	Вихідні характеристики				Первинна кінцева точка			Максимальна тривалість періоду подальшого спостереження					
			Вік (р)	Жіноча стать (%)	УБС (%)	ФВ (%)	Визначення	рокі	Результати	р	Смерть	СС смерть	ІМ	Реваск.	Інсульт
Реваскуляризація проти МТ															
2009	BARI-2D ^{93a}	2368	62	30	31 ^c	57	Смерть	5	11,7% vs 12,2%	5	11,7% vs 12,2%	5,9% vs 5,7%	11,5% vs 14,3%	-	2,6% vs 2,8%
АКШ проти МТ															
2009	BARI-2D ^{b 93a}	763	63	24	52 ^c	57	Смерть	5	13,6% vs 16,4%	5	13,6% vs 16,4%	8,0% vs 9,0%	10,0% vs 17,6% ^a	-	1,9% vs 2,6%
ЧКВ проти МТ															
2009	BARI-2D ^{b 93a}	1605	62	33	20 ^c	57	Смерть	5	10,8% vs 10,2%	5	10,8% vs 10,2%	5,0% vs 4,2%	12,3% vs 12,6%	-	2,9% vs 2,9%
ЧКВ проти АКШ															
2009	SYNTAX ^{d 350}	452	65	29	100	-	Смерть, ІМ, інсульт чи пов. реваскул.	1	26,0% vs 14,2% ^a Sx-бал 0–22: 20,3% vs 18,3%; Sx-бал 23–32: 26,0% vs 12,9%; Sx-бал≥33: 32,4% vs 12,2% ^a	5	19,5% vs 12,9%	12,7% vs 6,5% ^a	9,0% vs 5,4%	35,3% vs 14,6 ^a	3,0% vs 4,6%
2010	CARDia ³⁵¹ (DES/BMS vs АКШ)	510	64	26	93	-	Смерть, ІМ чи інсульт	1	13,0% vs 10,5%	1	3,2% vs 3,2%	-	9,8% vs 5,7%	11,8% vs 2,0% ^a	0,4% vs 2,8%
2012	FREEDOM ^{175a} (DES vs АКШ)	1900	63	29	100	66	Смерть, ІМ чи інсульт	3,8	26,6% vs 18,7% ^a Sx-бал 0–22: 23% vs 17%; Sx-бал 23–32: 27% vs 18% ^a ; Sx-бал≥33: 31% vs 23%	3,8	16,3% vs 10,9% ^a	10,9% vs 6,8%	13,9% vs 6,0% ^a	12,6% vs 4,8% ^a (на році 1)	2,4% vs 5,2% ^a
2013	VA-CARDS ³⁵² (DES vs АКШ)	207	62	1%	-	-	Смерть чи ІМ	2	18,4% 25,3%	2	21% vs 5,0% ^a	10,8% vs 5,0%	6,2% vs 15,0%	18,9% vs 19,5%	1,0% vs 1,2%

СС=серцево-судинний; ФВ=фракція викиду; МТ=медикаментозна терапія; БСУ=багатосудинне ураження; PES=стент, що виділяє паклітаксел; Реваск.=реваскуляризація; SES=стент, що виділяє сиролімус; Sx-бал=оцінка по шкалі SYNTAX; р.=роки.

^a P <0,05. ^b Рандомізація згідно виду реваскуляризації. ^c Трьохсудинне ураження. ^d Аналіз підгруп.

Вік та фракція викиду подані як середні величини.

Таким чином, беручи до уваги нещодавно отримані дані, АКШ є втручанням вибору для реваскуляризації пацієнтів з цукровим діабетом та множинним ураженням судин при ІХС; тим не менш, можна розглядати ЧКВ як альтернативний спосіб лікування для пацієнтів з цукровим діабетом, множинним ураженням судин та низькою оцінкою по шкалі SYNTAX (≤ 22 балів).

5.6.2 Мета-аналізи

Мета-аналіз даних 10 РКД селективної реваскуляризації міокарда ^{106a} підтверджує перевагу АКШ над ЧКВ щодо виживання у пацієнтів з цукровим діабетом, тоді як для пацієнтів без діабету відмінностей не було; важливою була взаємодія між наявністю цукрового діабету та видом реваскуляризації. У цьому сукупному аналізі ЧКВ проводилось шляхом балонної ангіопластики чи постановки BMS. Більш новий мета-аналіз, що стосувався пацієнтів з цукровим діабетом після АКШ чи ЧКВ з 80% і більше артеріальних анастомозів або стентів (BMS та DES ранніх поколінь), продемонстрував достовірно нижчий рівень смертності через 5 років чи при довшому періоді подальшого спостереження при проведенні АКШ (BP 0,67; 95% ДІ 0,52-0,86; $P=0,002$). ^{349a} З іншого боку, цей сукупний аналіз продемонстрував підвищений рівень інсульту при проведенні АКШ в порівнянні з ЧКВ при 5-річному періоді подальшого спостереження (BP 1,72; 95% ДІ 1,18-2,53; $P=0,005$). Аналогічним чином, мета-аналіз, що був обмежений чотирма РКД за участі 3052 пацієнтів, у котрих порівнювали ЧКВ з використанням DES ранніх поколінь та АКШ у пацієнтів з цукровим діабетом та множинним ураженням судин при ІХС, продемонстрував вищий ризик смерті та інфаркту міокарда при реваскуляризації за допомогою DES ранніх поколінь (BP 1,51; 95% ДІ 1,09-2,10; $P=0,01$), але нижчий ризик інсульту (2,3% проти 3,8%; BP 0,59; 95% ДІ 0,39-0,90; $P=0,01$). ^{350a} Аналіз чутливості виявив, що перевага АКШ над DES ранніх поколінь щодо кінцевої точки (MACCE) була більш вираженою у пацієнтів з високою оцінкою по шкалі SYNTAX, але не була значущою у пацієнтів з низьким балом по шкалі SYNTAX. Всі РКД продемонстрували вищу частоту втручань для повторної реваскуляризації у пацієнтів з цукровим діабетом при проведенні ЧКВ порівняно з АКШ. ^{106a,346a}

5.6.3 Реваскуляризація за допомогою черезшкірного коронарного втручання

В ході об'єднаного мережевого мета-аналізу було проведено порівняння DES з BMS у 3852 пацієнтів з цукровим діабетом. ^{351a} Потреба в повторній реваскуляризації після виникнення стенозу була значно нижчою при використанні DES порівняно з BMS [BP 0,29 для стента, що виділяє сиролімус; 0,38 для стента, що виділяє паклітаксел]. У більш новому порівнянні 42 досліджень з комбінованим лікуванням, що включало 22 844 пацієнто-роки подальшого спостереження, оцінювалась ефективність та безпечність кількох DES ранніх і нових поколінь та BMS у пацієнтів з цукровим діабетом. У порівнянні з BMS, усі DES продемонстрували на 37-69% нижчий рівень РІЦС. При використанні будь-якого DES у пацієнтів з цукровим діабетом не було відмінностей у частоті смерті, інфаркту міокарда чи тромбозу стента порівняно із BMS. ^{352a} Немає переконливих даних про перевагу використання у пацієнтів з діабетом будь-якого DES перед іншим.

5.6.4 Реваскуляризація за допомогою аорто-коронарного шунтування

Не існує чітких рандомізованих даних на користь або проти створення у пацієнтів з цукровим діабетом анастомозу з однією внутрішньою грудною артерією (ВГА) порівняно із двома. Вірогідне підвищення ризику розвитку глибоких грудинних раневих ускладнень при використанні обох ВГА все ще є предметом обговорення, хоча пацієнти з цукровим діабетом мають особливу схильність до розвитку грудинних інфекційних ускладнень при двосторонніх втручаннях на ВГА. Тим не менш, дані обсерваційних досліджень з періодами подальшого спостереження до 30 років вказують на покращення довгострокових наслідків при двосторонніх втручаннях на ВГА. ^{23a, 24a} До отримання довгострокових результатів рандомізованого дослідження артеріальної реваскуляризації (Arterial Revascularisation Trial, ART) ^{353a} залишається неясним питання про отримання кращих наслідків при створенні двосторонніх анастомозів з ВГА, проте загальна виживаність при створенні двосторонніх

анастомозів з ВГА не залежала від наявності цукрового діабету.³⁵⁴ В недавно проведеному аналізі не зафіксовано значущого зв'язку з цукровим діабетом при більш ніж 15-річному періоді подальшого спостереження після створення декількох артеріальних шунтів.³⁵⁵ Дійсно, альтернативні методики, включаючи використання променевої артерії у пацієнтів з надзвичайно високим ризиком стернальних ускладнень (наприклад, у пацієнтів з ожирінням), протягом періоду подальшого спостереження довели свою безпечність та спроможність подовжити строки життя порівняно з використанням венозних шунтів.³⁵⁶

5.6.5. Хронічні захворювання нирок

Ниркову дисфункцію виявляють у 30–40% пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST [266, 267]. Функцію нирок визначають шляхом оцінки швидкості клубочкової фільтрації за формулою MDRD, що включає у розрахунки такі фактори, як раса і стать. Її потрібно розраховувати для всіх осіб з наявністю або підвищеним ризиком хронічного захворювання нирок (ХЗН). Проте у щоденній клінічній практиці також може використовуватися кліренс креатиніну (КК), розрахований за формулами Кокрофта – Голта.

У пацієнтів з ХЗН набагато частіше відзначають серцеву недостатність та відсутність типового болю у грудях [268]. Пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST і ХЗН часто не отримують рекомендоване лікування, хоча таке поєднання характеризується дуже несприятливим прогнозом [266, 268] і є незалежним предиктором коротко- і довгострокового ризику смерті і великих кровотеч [267].

Таблиця 14. Рекомендації щодо використання антитромботичних препаратів при ХЗН

Препарат	Рекомендація
Клопідогрель	Інформація для пацієнтів із нирковою дисфункцією відсутня
Прасугрель	Корекція дози не потрібна, в тому числі і для пацієнтів з вираженою дисфункцією
Тикагрелор	Зменшення дози не потрібне. Інформація для пацієнтів із діалізом відсутня
Еноксапарин	У випадку тяжкої ниркової дисфункції (КК<30 мл/хв) необхідне зменшення дози до 1 мг/кг один раз на день. Монітування анти Ха- активності.
Фондапаринукс	Протипоказано при тяжкій нирковій дисфункції (КК<20 мл/хв). Препарат вибору для пацієнтів із помірно зниженою функцією нирок (КК 30-60 мл/хв)
Бівалірудин	Пацієнти із помірним порушенням функції нирок (КК 30-59 мл/хв) мають отримувати інфузію 1.75 мг/кг/год. Якщо КК <30 мл/хв, швидкість інфузії має зменшитись до 1 мг/кг/год. Зменшення дози болюсу не потрібне. Якщо пацієнт перебуває на гемодіалізі, швидкість інфузії має бути зменшена до 0,25 мг/кг/год
Абсиксимаб	Особливих рекомендацій щодо використання абсиксимабу або корекції його дози при нирковій недостатності немає. Необхідна ретельна оцінка ризику кровотечі перед використанням препарату у випадку ниркової недостатності
Ептифібатид	Швидкість інфузії має бути зменшена до 1 мкг/кг/хв для пацієнтів із КК<50 мл/хв. Доза болюсу 180 мкг/кг залишається без змін. Ептифібатид протипоказаний пацієнтам із КК<30 мл/хв.
Тирофібан	Для пацієнтів із нирковою недостатністю необхідна адаптація дози. Якщо КК <30 мл/хв. – перехід на 50% дози болюсу та стандартної швидкості інфузії

Лікування

Незважаючи на той факт, що пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST та ХЗН представлені у клінічних дослідженнях не репрезентативно, лікування таких пацієнтів не повинно суттєво відрізнятися від терапії у пацієнтів без ниркової дисфункції. Проте необхідно з обережністю призначати антиагрегантну терапію у зв'язку з більшим ризиком кровотеч [168, 269,270]. Дані реєстрів свідчать, що пацієнти із ХЗН часто отримують антикоагулянти та

інгібітори ГП рецепторів ІІb/ІІа у дуже високих дозах і тому більш схильні до кровотеч. Препарати, що виводяться виключно або переважно нирковим шляхом, у пацієнтів із ХЗН мають застосовуватися у низьких дозах, або не використовуватися зовсім. Це стосується таких препаратів, як еноксапарин, фондапаринукс, бівалірудин, низькомолекулярні інгібітори ГП рецепторів ІІb/ІІа (Таблиця 14). У випадку важкого захворювання нирок, якщо фондапаринукс і еноксапарин протипоказані, потрібно використовувати НФГ. Проте у реєстрі GRACE застосування НФГ не запобігало виникненню кровотеч, а збільшення ризику розвитку кровотеч відповідало ступеню ниркової дисфункції [269]. Переваги НФГ над іншими антикоагулянтами при ХЗН полягають у тому, що за антикоагуляційною активністю можна легко спостерігати за допомогою АЧТЧ, а дія НФГ може бути легко нейтралізована у випадку кровотечі. Фондапаринукс характеризувався більш безпечним профілем, ніж НМГ при ХЗН за даними дослідження OASIS 5. При застосуванні тикагрелору порівняно з клопідогрелем у дослідженні PLATO відзначали значне зниження кількості ішемічних кінцевих точок і смертності без суттєвого зростання кількості тяжких кровотеч, проте збільшувалася частота кровотеч, що не пов'язані з проведеною процедурою [271].

Даних щодо впливу інвазивної стратегії на клінічні кінцеві точки у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST і ХЗН, на жаль, немає, оскільки у численних дослідженнях з реваскуляризації пацієнтів з ХЗН виключали. У великому реєстрі, так само як і в декількох субдослідженнях, результати лікування пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST та супутнім ХЗН при інвазивному лікуванні покращувалися не тільки при вираженій дисфункції, а й при помірній нирковій недостатності. При клінічних спостереженнях рання інвазивна терапія асоціювалася з кращим виживанням протягом 1 року у пацієнтів з легкою та помірною нирковою дисфункцією, але переваги інвазивного підходу зникали відповідно до погіршення функції та були непереконливі при нирковій недостатності або у пацієнтів на діалізі.

Пацієнти із ХЗН мають ризик розвитку контраст-індукованої нефропатії. Цей ризик зростає у пацієнтів старшого віку і при наявності діабету. У випадку термінової ангіографії ризик контраст-індукованої нефропатії має урівноважуватися ризиком розвитку ішемії. Стратегія, що найкраще зменшує ризик нефропатії – це проведення гідратації перед (12 год) та після (24 год.) ангіографії і/або ангіопластики. Кількість використаного контрасту має складати <4 мл/кг.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок

Рекомендації	Клас а	Рівень ь b	Посилання я с
Ниркову функцію потрібно оцінювати за КК або ШКФ у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST, звертаючи особливу увагу на літніх людей, жінок і пацієнтів з низькою масою тіла, так як наближені до нормального рівні креатиніну сироватки можуть відповідати більш низьким, ніж очікувалося, показникам КК і ШКФ	I	C	-
Пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST і ХЗН повинні отримувати таку ж антитромботичну терапію першої лінії, як і пацієнти без ХЗН, з корекцією дози відповідно до ступеню порушення функції нирок	I	B	269, 270
Залежно від ступеня ниркової дисфункції треба проводити корекцію дози фондапаринуксу, еноксапарину, бівалірудину (або переходити на НФГ) та проводити корекцію дози низькомолекулярних інгібіторів ГП ІІb / ІІа рецепторів	I	B	269, 270
Інфузію НФГ кориговану у відповідності до АЧТЧ рекомендують при КК <30 мл/хв або ШКФ <30 мл/хв/1.73 м ² . (перехід з фондапаринуксу на НФГ при КК <20 мл/хв.)	I	C	-

Рекомендації	Клас а	Рівень b	Посилання c
У пацієнтів з ГКС без елевачії сегмента ST і ХЗН при виборі інвазивної стратегії рекомендують гідратацію та низько – або ізоосмотичні контрастні речовини, які повинні використовуватися у малих дозах (<4 мл/кг)	I	B	148, 272
Проведення АКШ або ЧКВ у пацієнтів з ХЗН рекомендується після ретельної оцінки співвідношення ризик – користь з врахуванням тяжкості порушення функції нирок	I	B	273

Коментар робочої групи: Ведення хворих на ГКС із ХЗН належним чином представлена у нещодавно виданому документі групи експертів ACC та AHA (США, 2015) – Jeffrey B. Washam, Charles A. Herzog, Amber L. Beitelshes, et al. *Pharmacotherapy in Chronic Kidney Disease Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome*. *Circulation*. 2015; 131:000-000. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000183. Варто використовувати дані щодо дози парентеральних антитромботичних препаратів при їх застосуванні у хворих із ХЗН. (див. табл. нижче)

Препарат	Виведення нирками	Доза у пацієнтів без ХЗН	Коригування на ХЗН
Абсиксимаб	Не важливо	ЧКВ: 0,25 мг/кг болюс з подальшим вливанням 0,125 мкг · кг-1 · хв-1 (максимум 10 мкг/хв) протягом 12 год після процедури	Коригування не рекомендується
Бівалірудин	20%	ЧКВ: 0,75 мг/кг болюс з подальшим вливанням 1,75 мг на кг · -1 · год-1 протягом процедури	КК <30 мл/хв: - ЧКВ: 0,75 мг / кг болюс з подальшим вливанням 1 мг · кг-1 · год-1 протягом усього терміну процедури Діаліз: - ЧКВ: 0,75 мг/кг болюс з подальшим вливанням 0,25 мг · кг-1 · год-1
Еноксапарин	40%	- НС / NSTEMI: 1 мг / кг підшкірно кожні 12 год - пацієнти зі STEMI у віці <75 років з моменту отримання фібринолітичної терапії: болюс 30 мг в/в плюс 1 мг/кг підшкірно плюс потім по 1 мг/кг підшкірно кожні 12 год. - пацієнти зі STEMI у віці ≥ 75 років з моменту отримання фібринолітичної терапії: без болюсу, 0,75 мг/кг підшкірно кожні 12 год.	КК <30 мл / хв: - НС / NSTEMI: 1 мг/кг підшкірно один раз на день - пацієнти зі STEMI у віці <75 років з моменту отримання фібринолітичної терапії: болюс 30 мг в/в плюс 1 мг/кг підшкірно плюс потім 1 мг/кг підшкірно один раз на день - пацієнти зі STEMI у віці ≥ 75 років з моменту отримання фібринолітичної терапії: без болюсу, 1 мг / кг один раз на день підшкірно. Не рекомендується пацієнтам на діалізі
Ептифібатид	50%	- ГКС: 180 мкг/кг болюс з подальшим вливанням 2 мкг · кг-1 · хв-1 протягом 72 год - ЧКВ: 180 мкг/кг з подальшим	КК <50 мл / хв: ГКС: 180-мкг / кг болюс з подальшим вливанням 1 мкг · кг-1 · хв-1 протягом

		вливанням 2 мкг · кг ⁻¹ · хв ⁻¹ протягом 18-24 год. Другий болюс 180 мкг/кг через 10 хв після першого болюса	72 год • ЧКВ: 180 мкг/кг болюс з подальшим вливанням 1 мкг · кг ⁻¹ · хв ⁻¹ протягом 18-24 год. Другий болюс 180 мкг/кг через 10 хв після першого болюса. Протипоказаний пацієнтам на діалізі
Фондапаринукс	75%	• пацієнти зі STEMI, які отримували фібринолітичну терапію: 2,5 мг в/в з подальшим введенням 2,5 мг підшкірно щодня, починаючи наступного дня • НС / NSTEMI: 2,5 мг підшкірно щодня	КК <30 мл / хв: • Уникайте використання
Нефракційований гепарин	Не важливо	• НС / NSTEMI (початкове дозування): болюс 60 ОД/кг (максимально 4000 ОД) з подальшим вливанням 12 ОД · кг⁻¹ · год⁻¹ (максимум 1000 ОД/год), щоб підтримувати АЧТЧ під контролем в 1,5-2,0 рази • пацієнти зі STEMI, які отримували фібринолітичну терапію: болюс 60 ОД/кг (максимально 4000 ОД/кг) з наступним вливанням 12 ОД · кг⁻¹ · год⁻¹ (максимум 1000 ОД), з коригуванням для підтримки АЧТЧ під контролем в 1,5-2,0 рази протягом 48 год або до реваскуляризації.	Коригування не рекомендується
Тирофібан	65%	• ЧКВ: 25 мкг/кг в/в протягом 3 хв з наступним вливанням 0,075 мкг · кг⁻¹ · хв⁻¹ до 18 год після ЧКВ	КК ≤60 мл/хв: • ЧКВ: 25 мкг/кг в/в протягом 3 хв з наступним вливанням 0,075 мкг · кг ⁻¹ · хв ⁻¹ до 18 год після ЧКВ
КК – кліренс креатиніну; НС – нестабільна стенокардія, NSTEMI – гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST, STEMI – гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST, в/в – внутрішньовенно			

5.5.5. Систолічна дисфункція лівого шлуночка і серцева недостатність

Серцева недостатність – одне з найбільш поширених і фатальних ускладнень ГКС без елевації сегмента ST [274], хоча частоту її розвитку можна зменшувати [50]. Фракція викиду ЛШ і розвиток серцевої недостатності є незалежними предикторами смерті та інших несприятливих серцевих подій при ГКС без елевації сегмента ST.

Серцева недостатність частіше зустрічається у пацієнтів похилого віку і пов'язана із гіршим прогнозом незалежно від того коли її виявляють – при надходженні або протягом перебування у стаціонарі [274]. У пацієнтів із серцевою недостатністю без болю у грудях ГКС може бути складно діагностувати через підвищений рівень тропонінів, пов'язаний із гострою серцевою недостатністю. У таких пацієнтів часто неможливо відрізнити гостру серцеву недостатність від ІМ без елевації сегмента ST, ускладненого серцевою недостатністю.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів із серцевою недостатністю

Рекомендації	Клас а	Рівень b	Посилання
β-адrenoблокатори та інгібітори АПФ/ БРА потрібно титрувати у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST і дисфункцією ЛШ з ознаками або без ознак серцевої недостатності	I	A	275
Інгібітори альдостерону, переважно еплеренон, показані пацієнтам з ГКС без елевації сегмента ST, дисфункцією ЛШ і серцевою недостатністю	I	A	275–277
Пацієнтам з ГКС без елевації сегмента ST і дисфункцією ЛШ або серцевою недостатністю рекомендують пройти коронарну реваскуляризацію, якщо це можливо	I	A	209
У пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST і тяжкою дисфункцією ЛШ через 1 місяць слід розглянути питання щодо застосування пристроїв (ресинхронізатор та/або кардіовертер-дефібрилятор) додатково до оптимальної медикаментозної терапії	IIa	B	275, 278

Терапевтичні міркування

Пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST і серцевою недостатністю доволі рідко отримують рекомендовану терапію, що включає β-адrenoблокатори та інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), коронарну ангіографію та реваскуляризацію у повному обсязі [50, 274]. Всі рекомендації, отримані із досліджень за участю хворих, що перенесли ІМ, можуть бути екстрапольовані для пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST і серцевою недостатністю.

Коментар робочої групи: У разі виникнення механічного ушкодження стінки серця (розрив) або клапанного апарата із значною гемодінамічною нестабільністю слід негайно провести консультації із кардіохірургами віжсною можливістю проведення реконструктивного втручання. Користь від застосування внутрішньосудинної балонної контрпульсації у хворих на кардіогенний шок не доведена і може бути рекомендована лише для хворих, яким планується хірургічне втручання (Buerke M, Prodzinsky R, Lemm H, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of infarction-related cardiogenic shock – review of the current evidence. *Artiforgans*. 2012; 36(6):505-511).

5.5.6. Екстремальна вага тіла

Низька маса тіла асоціюється зі збільшеним ризиком смерті або ІМ, а також із кровотечами, що часто виникають в результаті невідповідного дозування антитромботичних препаратів [279]. Нормальний рівень креатиніну у пацієнтів із малою масою тіла може приховувати ниркову недостатність, особливо у пацієнтів похилого віку, що може збільшувати ризик побічних ефектів від препаратів, що виводяться через нирки. Тому у пацієнтів із малою масою тіла рекомендовано оцінювати КК і коригувати дози препаратів відповідно до нього.

Хоча ожиріння асоціюється із підвищеним ризиком розвитку коронарних подій у населення, пацієнти із надмірною масою тіла при ГКС без елевації сегмента ST показують кращі результати лікування протягом госпітального періоду та одного року спостереження, в тому числі нижчий рівень ризику кровотеч, що отримало назву «парадокс ожиріння» [279, 280]. Пацієнти з ожирінням, як правило, мають більшу кількість факторів ризику, але молодші за віком. Загалом такі хворі частіше отримують терапію, засновану на доказах, що може пояснити кращі результати [280].

5.5.7. Необструктивні ураження коронарних артерій

У досить значної кількості пацієнтів (~15%) із ГКС без елевації сегмента ST коронарні артерії не є ураженими, або відзначаються необструктивні ураження. Патофізіологія ГКС без елевації сегмента ST неоднорідна, і серед можливих механізмів може бути спазм коронарних артерій (стенокардія Принцметала), нестенозуюча бляшка, ускладнена гострим тромбозом із подальшою реканалізацією, коронарна емболізація та «синдром Х».

У пацієнтів з підозрою на ГКС без елевації сегмента ST виявлення нормальних або близьких до нормальних коронарних артерій за допомогою ангіографії ускладнює діагностику. Проте зміни сегмента ST на ЕКГ і вивільнення біомаркерів у пацієнтів із типовим болем у грудях незважаючи на прохідність коронарних артерій без значного стенозу скоріше спостерігаються при некрозі, ніж хибнопозитивний результат тестів. Така клінічна картина частіше спостерігається у жінок. Значуще атеросклеротичне ураження може бути наявним навіть при відсутності значного стенозу при ангіографії, оскільки воно може мати дифузний характер і призводити до ремоделювання артеріальної стінки, при яких стінка потовщується і розширюється назовні, без потовщення у просвіт.

Коментар робочої групи: феномен «позитивного ремоделювання» стінки артерії при ураженні атеросклерозом (визначається, як правило, при проведенні внутрішньосудинного ультразвукового дослідження, IVUS) і під час ангіографії може виглядати, як гемодинамічно незначущий стеноз. Однак доцільно визначати FFR для підтвердження гемодинамічної значущості стенозу.

Прогноз у таких пацієнтів є кращим, ніж у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST і вираженим коронарним атеросклерозом, але вони повинні отримувати оптимальну антитромботичну терапію і вторинну профілактику антиагрегантами і статинами [281].

Варіантна стенокардія, або стенокардія Принцметала часто не розпізнається. Вона проявляється розвитком типового болю за грудиною, який виникає без фізичного навантаження чи емоційного стресу і супроводжується тимчасовою елевацією сегмента ST на ЕКГ. Патологічний механізм, що лежить в її основі – спазм епікардіальної коронарної артерії, що може виникати у зоні значущого фокального стенозу, але, як правило, виявляється при ангіографії у зонах з ангіографічно мінімальним атеросклеротичним ураженням. Пацієнти із таким варіантом стенокардії, як правило, молодші за віком, ніж пацієнти зі звичайним ГКС без елевації сегмента ST, і часто є завзятими курцями. Симптоми при цьому часто тяжкі і можуть супроводжуватися втратою свідомості. Напади стенокардії Принцметала частіше за все відбуваються у проміжку між 12-ю годиною ночі та 8-ю годиною ранку. Спазм може бути спонтанним, або його може викликати ацетилхолін, холодова проба або гіпервентиляція. Основна терапія під час перебування у стаціонарі при стенокардії Принцметала полягає у призначенні антагоністів кальцію. Показано, що таке лікування ефективне при профілактиці коронарного спазму у вигляді монотерапії, або у комбінації із нітратами. Їх потрібно призначати у максимально-переносимих дозах.

Термін «синдром Х» використовується для описання пацієнтів із стенокардією, що виникає при фізичних вправах, із депресією сегмента ST під час тесту з навантаженням, і з відсутністю обструктивного ураження коронарних артерій при ангіографії. Такі пацієнти можуть мати типові характеристики нестабільної стенокардії (збільшення частоти та тривалості ангінозних приступів або болі у стані спокою). Прогноз, як правило, сприятливий. Реальна причина синдрому досі не встановлена і найбільш часто її пов'язують із зниженою ендотелій-залежною артеріальною вазодилатацією, зменшеним продукуванням оксиду азоту, підвищеною чутливістю до симпатичної стимуляції. Існує дедалі більше доказів того, що такі пацієнти мають підвищену чутливість до болю. Оскільки прогноз є сприятливим, найбільш важливо при лікуванні заспокоїти пацієнта і полегшити симптоми шляхом призначення нітратів, β-адреноблокаторів і антагоністів кальцію.

Розширення верхівки ЛЖ (кардіоміопатія «такотсубо») клінічно може нагадувати ІМ з елевацією сегмента ST чи ГКС без елевації сегмента ST, при цьому виявляють ангіографічно нормальні коронарні артерії, що доповнюються апікальною, іноді медіавентрикулярною або базальною акінезією. Вона частіше виникає у жінок, і в основному після сильного емоційного

стресу. Дисфункція ЛШ, як правило, відновлюється протягом певного періоду – від 1 дня до 1 тижня.

У рідкісних випадках ГКС без елевації сегмента ST з нормальною або близькою до нормальної ангіограмою пов'язана із коронарною емболізацією при фібриляції або тріпотінні передсердь. Оскільки фібриляцію передсердь часто клінічно важко розпізнати, частота такого механізму ГКС без елевації сегмента ST може недооцінюватися.

5.5.8. Анемія

Анемія асоціюється з поганим прогнозом (серцева-судинна смерть, ІМ або повторна ішемія) серед усього спектра ГКС [69]. Окрім госпітального періоду, стійка або прогресуюча анемія, або анемія пов'язана із підвищенням ризику смерті та/або серцевої недостатності порівняно з пацієнтами, що не мали анемії або позбулися її в процесі лікування [282]. Анемія пов'язана із великою кількістю супутніх станів, такими як літній вік, діабет, ниркова недостатність, а також із не серцево-судинними факторами (геморагічний діатез або злоякісні новоутворення), які частково можуть впливати на погіршення прогнозу. Початковий рівень гемоглобіну є незалежним предиктором ризику кровотечі: чим нижчий рівень гемоглобіну, тим вищий ризик пов'язаних та непов'язаних з інвазією кровотеч [283].

Лікування пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST та супутньою анемією є емпіричним. Важливо виявити причину анемії, можливо, вона виникає через невиявлені кровотечі. Особливу увагу потрібно приділяти антитромботичній терапії. Використання елютинг-стентів потрібно обмежити через необхідність довготривалої ПАТТ. Показання до ангіографії і точки доступу (переважно радіальний підхід) мають розглядатися дуже прискільки, щоб запобігти подальшій втраті крові [284, 285]. Трансфузію червоних кров'яних клітин здійснювати лише за суворими показаннями, оскільки існують докази того, що трансфузія пов'язана із підвищеною смертністю у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST. На основі результатів досліджень припускають, що трансфузій потрібно уникати, поки гематокрит >25% і анемія добре переноситься [286].

Рекомендації для пацієнтів з анемією

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання
Низький базовий рівень гемоглобіну є незалежним маркером ризику ішемії і кровотечі, тому вимірювання гемоглобіну рекомендується для оцінки ризику	I	B	69, 283
Переливання крові рекомендується лише у випадку небезпечного гемодинамічного стану або гематокриту <25% або рівня гемоглобіну <7 г/дл	I	B	287

5.5.9. Кровотечі та переливання крові

Кровотечі є найбільш частими неішемічними ускладненнями, що спостерігають при лікуванні ГКС без елевації сегмента ST, так само як і при інших клінічних умовах, таких як ІМ з елевацією сегмента ST, ЧКВ і операції на серці. У попередньому документі [3] важливість кровотеч детально описувалася, також це було підтверджено у нових дослідженнях. Цей документ зосереджений лише на новітніх відкриттях.

Оскільки немає універсального визначення кровотечі, їх справжню частоту у різних дослідженнях і реєстрах важко оцінити. «Універсальне визначення» кровотечі, запропоноване Bleeding Academic Research Consortium, може зробити оцінювання кровотеч у майбутньому більш об'єктивним [288]. Цікаво, що частота кровотечі, що спостерігається у реєстрах, зменшується протягом останніх 7 років, незважаючи на частіше використання агресивного фармакологічного лікування із подвійною або потрійною антиагрегантною терапією і антикоагулянтами, і частішим використанням інвазивної стратегії для діагностики і у терапевтичних цілях [289]. Це може свідчити про те, що лікарі стають більш обізнаними про ризик кровотеч, що виникають у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST, і відповідно до того адаптують стратегії лікування.

Незалежно від шкали, що використовувалася для оцінки кровотечі, велика кількість досліджень підтвердила дозозалежний зв'язок між кровотечами та ризиком смерті або інших ішемічних подій. Показано, що тяжкі кровотечі пов'язані із чотирикратним збільшенням ризику смерті і п'ятикратним ризиком повторного ІМ і трикратним ризиком інсульту у 30-денний термін [290]. Ці дані були підтверджені у подальшому аналізі реєстру GRACE і у клінічних дослідженнях, таких як OASIS-5 [291] і ACUTY [292]. Слабкі кровотечі також можуть впливати на результат, хоча і меншою мірою.

Виникнення кровотеч докладно вивчалось у початковій фазі ГКС (тобто протягом перших 30 днів), у той же час ризик кровотеч у результаті довготривалої антиагрегантної терапії (від 30 днів до закінчення спостереження через 1 рік) досліджено набагато гірше. У дослідженні CURE [111] ризик будь-якої тяжкої кровотечі становив 1,54% у групі плацебо і 2,01% – у групі клопидогрелю протягом перших 30 днів. Дані у період від 30 днів до 1 року становили відповідно 1,18 і 1,75%. У дослідженні TRITON з інвазивним протоколом частота тяжких кровотеч становила 1,23% для клопидогрелю і 1,71% для прасугрелю у період від 30 до 450 днів [293]. Відповідні показники недоступні у дослідженні PLATO. Різниця у загальній кількості тяжких кровотеч не спостерігалась, але відзначали поступове підвищення тяжких кровотеч, не пов'язаних із АКШ із плином часу із РР 1,19 (95% ДІ 1,02–1,38, $P < 0,03$) протягом року. При стабільних судинних захворюваннях спостерігали поступове підвищення ризику кровотеч при застосуванні клопидогрелю порівняно з плацебо (ВР 1,88; 95% ДІ 1,45–2,45, $P = 0,001$) протягом 1 року спостереження [294]. Тому ризик кровотеч найвищий протягом перших 30 днів, але довготривалий вплив антиагрегантної терапії призводить до стійкого підвищення ризику кровотеч.

Незалежними предикторами тяжких кровотеч, які були визначені в дослідженнях і реєстрах, є такі основні характеристики, як вік, жіноча стать, наявність кровотеч в анамнезі, вихідний рівень гемоглобіну, наявність діабету, ниркової недостатності. Порушення ниркової функції, зокрема при рівні КК < 60 мл/хв, має значний вплив на ризик кровотечі. Лікування також відіграє важливу роль. Ризик кровотеч зростає зі збільшенням кількості застосування антитромботичних препаратів, у тому числі антикоагулянтів, АСК, інгібіторів рецепторів $P2Y_{12}$ і частково інгібіторів ГП рецепторів $IIb/IIIa$, так само, як і застосування стенозного, а не радіального доступу [284, 285]. Додатково надмірне дозування у пацієнтів із дуже високим ризиком, таких як жінки, пацієнти похилого віку та із нирковою недостатністю також дуже сильно впливає на ризик кровотеч [168]. Більше того, комбінація ПАТТ і АВК, що часто призначають у пацієнтів з ГКС, також потенційно збільшує ризик кровотеч [295]. Для визначення ризику кровотеч.

Механізми, що реалізують негативний вплив кровотечі на кінцевий результат, залишаються невизначеними. Головна компонента ризику – це, можливо, необхідність призупинення прийому антиагрегантних і антитромботичних препаратів при виникненні кровотечі, що призводить до підвищеного ризику ішемічних подій, зокрема тромбозу стента після ЧКВ. Більше того, оскільки багато факторів ризику кровотеч та ішемічних подій є спільними, можливо, що пацієнти із високим ризиком віднесені до обох груп і лікуються згідно з найбільш агресивними медичними та інвазивними стратегіями. У реєстрі GRACE збільшення ризику кровотечі при порушенні ниркової функції відбувається паралельно зі збільшенням ризику смерті. Таке відкриття підтвердилося після аналізу дослідження OASIS-5, в якому показано що ризик кровотечі зменшувався при збільшенні балів ризику за шкалою GRACE [296]. Таким чином, виникнення кровотечі може бути фактором розвитку поганого результату лікування. Інші фактори можуть збільшувати смертність у пацієнтів, в яких спостерігаються кровотечі, а саме: гемодинамічні наслідки кровотечі, потенційні шкідливі наслідки переливання крові і протромбічний або прозапальний стан, викликаний кровотечею [297, 298].

Лікування ускладнень кровотечі

Профілактика кровотеч стала настільки ж важливою, як і профілактика ішемічних подій. Тому, оцінка ризику у пацієнтів з ГКС повинна враховувати ймовірність виникнення

цих обох ускладнень. Профілактика кровотеч включає вибір більш безпечних препаратів, їх правильне дозування (з урахуванням віку, статі, КК), зменшення тривалості антитромботичного лікування, використання комбінації антитромботичних і антиагрегантних препаратів за показаннями, вибір радіального, замість стегового, доступу при використанні інвазивної стратегії [299]. В об'єднаному аналізі досліджень ACUITY і HORIZONS показано, що використання бівалірудину замість звичайних антикоагулянтів у поєднанні з інгібіторами ГП рецепторів ІІb/ІІІa позитивно впливає на зменшення ризику кровотечі [300].

Шлунково-кишкові кровотечі становлять приблизно 50% усіх спонтанних кровотеч в гострому періоді ГКС. Тому у цьому періоді рекомендоване використання інгібіторів протонної помпи, особливо у пацієнтів з шлунково-кишковими кровотечами або із пептичною язвою в анамнезі. Потенційна взаємодія клопідогреля з омепразолом, та особливо іншими інгібіторами протонної помпи, не є клінічно важливою (див. розділи 5.2.2)

Малі кровотечі (за винятком тих, що довго тривають) не потребують переривання активної терапії. Великі кровотечі (шлунково-кишкові, заочеревенні, внутрішньочерепні або інші значні втрати крові) потребують припинення та нейтралізації антиагрегантного і антикоагулянтного лікування. Переривання терапії необов'язкове, якщо повний контроль над кровотечею може бути встановлений за допомогою локальних заходів. У клінічній практиці ризик переривання антитромботичної терапії має порівнюватися із ризиком тромботичних подій особливо у пацієнтів після імплантації стенту.

Дія НФГ нейтралізується еквімолярними дозами протаміна сульфату. Протамін сульфат у меншій мірі нейтралізує дію еноксапарину і не впливає на антикоагулянтні ефекти фондапаринуксу або бівалірудину. Бівалірудин має короткий термін напіввиведення, тобто його нейтралізація може бути непотрібною. Для зменшення ефектів фондапаринуксу, рекомендують введення рекомбінантного VIIa фактору згортання крові, застосування якого втім пов'язано із підвищеним ризиком тромботичних ускладнень [301]. Антидоти до аспірину, клопідогрелю, прасугрелю та тикагрелору досі не відомі. Тому їх дія може бути нейтралізована лише шляхом переливання свіжих тромбоцитів. Дія тикагрелору є зворотною і відновлення функції тромбоцитів відбувається раніше, ніж при застосуванні інших препаратів (менше 3 діб). Інгібітори ГП рецепторів ІІb/ІІІa мають різні фармакологічні властивості, які слід враховувати при оцінці умов для нейтралізації. Малі молекули (тирофібан та ептіфібатид) зворотно зв'язуються із рецептором і швидко виводяться через нирки, повернення до нормальної тромбоцитарної функції очікується через 4-8 год. після переривання інфузії. У випадку абсиксимабу нормальна функція тромбоцитів відновлюється приблизно через 48 год. після призупинення застосування препарату. Антиагреганти і/або антикоагулянти не повинні вводитися повторно до тих пір, поки не буде отриманий стійкий контроль над кровотечею протягом щонайменше 24 год.

Вплив переливання крові

Переливання крові має негативний вплив (підвищує ризик смерті та ІМ, а також легеневої інфекції) у багатьох клінічних ситуаціях, включаючи ГКС, ЧКВ, операції на серці та інтенсивну терапію [286, 298]. Механізм негативного впливу переливання крові багатофакторний і в основному пов'язаний із зберіганням крові. Негативний вплив переливання крові на кінцеві точки багато в чому залежить від найнижчого рівня гематокриту або рівня гемоглобіну, за яких призначається переливання. Переливання крові має позитивний вплив лише при рівні гематокриту <25%, але не вище [286, 298]. У зв'язку з цим рекомендовано обмежити переливання крові. В умовах інтенсивної терапії переливання крові мало кращі результати лише при зниженні рівня гемоглобіну нижче 70 г/л (цільовий рівень – 90-100 г/л) [287, 302]. У гемодинамічно стабільних пацієнтів останнім часом дедалі частіше рекомендується розглядати переливання лише при вихідному рівні гемоглобіну <70 г/л, хоча у пацієнтів із нестабільною гемодинамічною ситуацією обмежень не вводиться.

Терапія залізом та еритропоетином

Терапія залізом необхідна при наявності анемії, пов'язаної із дефіцитом заліза або кровотечами із значними втратами крові. Лікування дефіциту заліза полягає у довгостроковому пероральному прийомі сполук заліза. Внутрішньовенне введення заліза може використовуватися, якщо пероральний прийом погано переноситься. Одночасне введення еритропоєтину при ГКС неможливий через підвищений ризик тромбозу глибоких вен, інсульту і гострих коронарних подій [303].

Рекомендації для пацієнтів з геморагічними ускладненнями

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання
Оцінку індивідуального ризику кровотечі рекомендують проводити на основі базових характеристик (з використанням шкал ризику), типу і тривалості фармакотерапії	I	C	83
Пацієнтам з високим ризиком кровотеч показані препарати, комбінації препаратів та процедури (судинне втручання), які мають менший ризик кровотеч	I	B	196, 285, 299
У випадку великих кровотеч показано переривання та нейтралізація антикоагулянтної і антиагрегантної терапії, окрім випадків, якщо кровотеча може бути контрольована певними гемостатичними заходами	I	C	-
Поєднання інгібіторів протонної помпи і антитромботичних препаратів показано пацієнтам із збільшеним ризиком шлунково-кишкових кровотеч	I	B	125-127
Малі кровотечі мають бути усунені переважно без переривання активного лікування	I	C	-
Переривання антиагрегантної терапії і її нейтралізацію шляхом трансфузії тромбоцитів проводять в залежності від препарату та тяжкості кровотечі	I	C	-
Переливання крові може мати негативний ефект тому показане лише після індивідуальної оцінки, але не рекомендоване у гемодинамічно стабільних пацієнтів із гематокритом >25% або рівнем гемоглобіну >7 г/дл	I	B	287, 298
Еритропоєтин не показаний при лікуванні анемії або втраті крові	III	A	303

5.5.10. Тромбоцитопенія

Тромбоцитопенія визначається як зменшення кількості тромбоцитів <100 000/мкл або більш ніж на 50% від початкового рівня. При рівні тромбоцитів 20 000-50 000/мкл тромбоцитопенія вважається помірною, <20 000/мкл – тяжкою. У хворих з ГКС розрізняють два типи тромбоцитопенії, обумовленої препаратами, гепарин-індукована тромбоцитопенія і тромбоцитопенія, викликана інгібіторами ГП рецепторів IIb/IIIa.

Гепарин-індукована тромбоцитопенія виникає у <15% пацієнтів, що лікуються НФГ, менш часто при використанні НМГ, і зовсім не спостерігалася при прийомі фондапаринуксу. При підозрі на гепарин-індуковану тромбоцитопенію, необхідно негайно припинити терапію НФГ/НМГ. Має вводитися альтернативне антитромботичне лікування, навіть за відсутності тромботичних ускладнень. З цією метою можуть використовуватися гепариноїди, такі як данапароїд натрію, або прямі інгібітори тромбіну, такі як аргатробан, гірудин, або їх похідні. Фондапаринукс також теоретично може використовуватися при гепарин-індукованій тромбоцитопенії, проте він не затверджений для таких показань.

Тромбоцитопенія, викликана інгібіторами ГП рецепторів IIb/IIIa, виникає у 0,5-5,6% хворих в залежності від препарату, який використовується. Навіть значна тромбоцитопенія при застосуванні інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa може проходити практично безсимптомно, лише з незначною кровотечею або виділенням у місці катетеризації. Тяжкі кровотечі доволі

рідкісні, але можуть загрожувати життю. Для всіх пацієнтів, що лікуються за допомогою інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІа, треба вимірювати кількість тромбоцитів протягом 8 год. після початку введення препарату, або у випадку появи кровотечі. Якщо кількість тромбоцитів впаде нижче 10000/мкл, рекомендується припинити прийом інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІа, так само як і НФГ або еноксапарину. У випадку кровотечі рекомендується трансфузія тромбоцитів. Також можливо поповнення фібриногену за рахунок введення свіжомороженої плазми або кріопреципиту, як у чистому вигляді, так і одночасно із трансфузією тромбоцитів.

Рекомендації для пацієнтів з тромбоцитопенією

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Негайна відміна блокаторів ГП рецепторів ІІb/ІІа і/або гепаринів (НФГ чи НМГ) у разі значної тромбоцитопенії (<10000/мкл або зниження >50% від вихідного рівня) під час лікування	I	C
Трансфузія тромбоцитарної маси з або без поповнення фібриногену за рахунок введення свіжомороженої плазми або кріопреципиту показана у разі розвитку кровотечі на фоні тяжкої тромбоцитопенії (<10000/мкл), викликаній введенням блокаторів ГП рецепторів ІІb/ІІа	I	c
Переривання гепаринів показано у разі розвитку або підозрі на розвиток гепарин-індукованої тромбоцитопенії та їх заміна прямими інгібіторами тромбіну при наявності тромботичних ускладнень	I	C
Для попередження ГП рекомендовано призначення антикоагулянтів з низьким ризиком її розвитку (фондапарінукс або бівалірудін) або гепаринів (НФГ та НМГ) короткостроковим курсом	I	C

5.6. Довгострокове лікування

Оскільки ішемічні події можуть часто виникати навіть після закінчення гострої фази, вторинна профілактика має першочергове значення. У базі даних 16 321 пацієнта із ГКС, 20% пацієнтів були повторно госпіталізовані і 18% чоловіків та 23% жінок віком понад 40 років померли протягом року після основного ішемічного випадку [304].

В такому контексті вторинна профілактика має великий вплив на довгостроковий результат. Довгострокове лікування пацієнтів після ГКС без елевачії сегмента ST докладно описане у попередніх Рекомендаціях [3]. До того ж, рекомендації щодо вторинної профілактики докладно описані у Рекомендаціях ЄТК щодо профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці [252]. Рекомендації ЄТК стосуються всіх пацієнтів із ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, або з наявними серцево-судинними захворюваннями. Якщо у пацієнта діагностоване серцево-судинне захворювання, його відносять до групи високого ризику. Рекомендації щодо вторинної профілактики American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) особливо стосуються пацієнтів після гострих серцевих подій [305]. Тому в цьому розділі увага буде зосереджена на нових розробках у цій галузі. Для більш докладної інформації слід звернутися до згаданих вище документів. При вторинній профілактиці і лікуванні серцево-судинних факторів ризику, будь ласка, звертайтеся до таблиці в інтернет-додатку (www.escardio.org/guidelines).

У вторинній профілактиці слід застосовувати всі заходи і методи лікування, ефективність яких доведена: зміна стилю життя, контроль факторів ризику, прийом препаратів фармакологічних класів із доведеною ефективністю, наприклад АСК, інгібітори рецепторів P2Y₁₂, β-адреноблокатори, статини, інгібітори ангіотензинперетворюючих ферментів або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА). Нещодавно було показано, що пацієнти із ГКС без елевачії сегмента ST без вивільнення серцевих біомаркерів (нестабільна стенокардія) менш часто отримують медикаментозну вторинну профілактику, що описана у рекомендаціях, порівняно з пацієнтами із ІМ без елевачії сегмента ST [59]. Проте слід наголосити, що всі пацієнти із ГКС отримують користь від повної вторинної профілактики.

Проведення серцевої реабілітації/вторинної профілактики може покращити дотримання пацієнтами медичного режиму і особливо рекомендується пацієнтам із декількома модифікованими факторами ризику, а також з ризиком від помірного до високого, в яких виправданий нагляд. Переваги вторинної профілактики були описані у подальшому вивченні пацієнтів у дослідження OASIS-5. У цьому дослідженні пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST було запропоновано приєднатися до здорового харчування, регулярної фізичної активності і відмовитися від куріння на 30 днів після появи симптомів. У пацієнтів, що погодилися приєднатися до здорового харчування і фізичної активності, спостерігалось зниження відносного ризику ІМ, інсульту або смерті на 54% (ВР 0,46; 95% ДІ 0,38-0,57; $P < 0,0001$), для тих, хто кинув палити зменшення відносного ризику ІМ становило 43% (ВР 0,57; 95% ДІ 0,36-0,89; $P = 0,0145$) [306]. Два інші дослідження підтвердили, що введення заходів вторинної профілактики після ГКС рятує принаймні таку ж кількість життів, що й лікування, надане у гостру фазу [307,308].

Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину загальноприйнято використовувати у вторинній профілактиці [309,310], і особливо показані у пацієнтів із зниженою функцією ЛШ. У пацієнтів із поганою переносністю інгібіторів АПФ альтернативою є БРА, і у великому дослідженні доведено, що телмісартан не поступається рампірилу, має меншу кількість побічних ефектів, ніж інгібітори АПФ [311]. Комбінація інгібіторів АПФ і БРА не рекомендується. Як і при інгібіторах АПФ, БРА можуть бути застосовані у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST.

Показано, що антагоністи альдостерону, а саме еплеренон, зменшують серцево-судинну смертність після ІМ у пацієнтів із зниженою функцією ЛШ (ФВ ЛШ $\leq 35\%$), навіть у пацієнтів із невираженими симптомами [277]. Таким чином, ці результати можуть бути екстрапольовані на пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST із зниженою функцією ЛШ.

Статини рекомендуються всім пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST (при відсутності протипоказань), незалежно від рівня холестерину на ранніх стадіях (1-4 дні) після госпіталізації з метою досягнення рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) $< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл). Ці твердження ґрунтуються на результатах декількох великих досліджень з аторвастатином і правастатином. Мета-аналіз ранньої терапії статинами не виявив покращення результату у перші 4 місяці [312]. Проте при подальшому спостереженні до 2 років було виявлено зниження на 19% показників смертності або серцево-судинних подій. Подальше зменшення негативних проявів полягало у зменшенні рівня ХС ЛПНЩ до $< 1,81$ ммоль/л (< 70 мг/дл) [313]. Для досягнення максимального ефекту доза має бути високою (80 мг аторвастатину). Цей ефект незалежний і поєднується з протизапальним ефектом (зменшення СРБ) статинів. Досі невідомо, чи характерні ефекти аторвастатину і правастатину для всього класу сполук.

Рекомендації щодо застосування препаратів у вторинній профілактиці

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
β-адреноблокатори рекомендовані всім пацієнтам зі зниженою систолічною функцією ЛШ (ФВ ЛШ $\leq 40\%$)	I	A	314
Призначення інгібіторів АПФ протягом перших 24 годин показано всім пацієнтам із серцевою недостатністю, діабетом, гіпертонією, ХЗН та ФВ ЛШ $\leq 40\%$, якщо немає протипоказань	I	A	315,316
Інгібітори АПФ показані всім іншим пацієнтам з метою профілактики повторних ішемічних подій; перевага має надаватися препаратам і дозам, ефективність яких доведена	I	B	309,310
БРА рекомендуються всім пацієнтам із поганою переносимістю інгібіторів АПФ, перевага має надаватися препаратам і дозам, ефективність яких доведена	I	B	311,317
Блокатор альдостерону еплеренон відразу після надходження у стаціонар пацієнтам після ІМ, що лікуються інгібіторами АПФ і β-блокаторами, та мають ФВ ЛШ $\leq 35\%$, діабет або серцеву	I	A	276,277

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
недостатність, без значної дисфункції нирок [креатинін сироватки >221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл) для чоловіків і >177 мкмоль/л (>2,0 мг/дл) для жінок] або гіперкаліємії			
Терапія статинами рекомендована відразу після надходження у стаціонар із цільовими рівнями ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл), або зниження більше 50% від вихідних значень	I	B	313

Коментар робочої групи Відносно високоінтенсивної терапії статинами доведено, що позитивний вплив на перебіг захворювання мають високі дози не тільки аторвастатину (не менше 40-80 мг), але і розувастатину (не менше 20-40 мг), які дозволяють у більшості випадків знизити рівень ХС ЛПНЩ до цільового рівня або досягти 50% його зниження. –

- Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:438–45.

- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. 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;376:1670–81.

Проте, після отримання позитивних результатів дослідження IMPROVE-IT, у якому доведена додаткова користь від зниження ХС ЛПНЩ менше 1,8 ммоль/л при використанні із статином іншого гіполіпідемічного препарату нестатинового походження езетимібу, відкривається можливість застосування езетимібу не тільки у разі непереносимості статину, але і для досягнення додаткового зниження рівню холестерину.

Використання іАПФ слід поширити не тільки на хворих з серцевою недостатністю, але й на хворих з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом. –

- Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006;368:581–8.

- Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of longterm randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:787–96.

Гіпотензивна терапія має бути застосована із досягненням цільових рівнів тиску (менше 140/90 мм рт.ст.).

6. Показники ефективності

Декілька великих реєстрів показали недоліки у лікуванні пацієнтів із ІМ з елевацією сегмента ST при порівнянні із сучасними рекомендаціями. Недовиконання рекомендацій, заснованих на доказовій базі, на жаль є досить поширеним. Втім, дотримання сучасних рекомендацій приводить до покращення результатів лікування, в тому числі до зменшення ризику смерті [318].

Співвідношення ризик/користь від рекомендованого лікування (NNT – кількість хворих, яку треба пролікувати для попередження 1 випадку смерті/ІМ та NNH – кількість хворих, яку треба пролікувати для розвитку великої кровотечі) можна оцінити на *Рисунку 4*.

Для підвищення якості лікування і мінімізації небажаних відхилень від доказового лікування слід проводити безперервний моніторинг показників ефективності. Послідовне застосування лікування на основі надійних даних (*рис. 4*) може мати навіть більш значний ефект у реальних умовах, ніж у клінічних дослідженнях, особливо при комбінованому застосуванні декількох ефективних методів лікування. Такі програми з моніторингу успішно проходять у декількох країнах, включаючи Швецію (регістр RIKS-HIA), Велику Британію (регістр MINAP), Німеччину, Італію та Ізраїль, а також у багатьох інших країнах (на тимчасовій основі). Такі програми проводяться (регістр з інтервенційних втручань) і планується проводити і в Україні (тромболітичної терапії при гострому інфаркті міокарда).

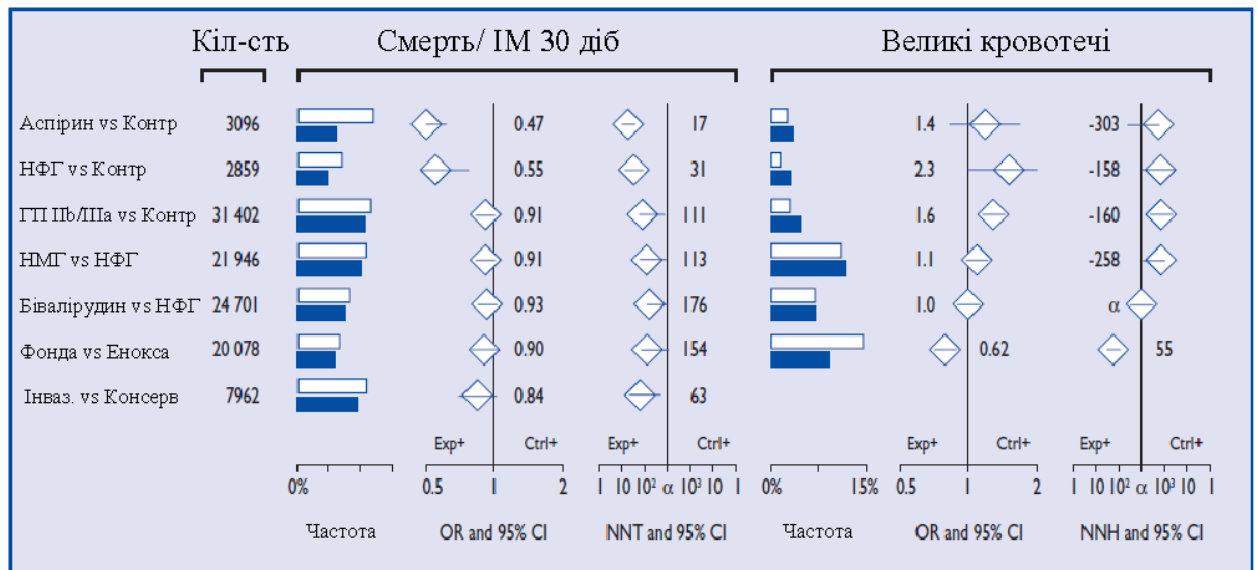


Рисунок 4. Користь та ризик від різних лікувальних стратегій

CI – конфіденційний інтервал; Контр – Контрольна група; НМГ – низькомолекулярний гепарин; фонда – фондапаринукс; НФГ – нефракціонований гепарин; ГП IIb/IIIa – блокатори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa; Інвaz – інвазивна стратегія; Консерв – консервативна стратегія; NNT – кількість хворих, яку треба пролікувати для попередження випадку смерті/ІМ; NNH – кількість хворих, яку треба пролікувати для розвитку великої кровотечі.

Найбільш корисні показники ефективності для моніторингу і покращення стандартів надання допомоги при ГКС без елевачії сегмента ST наведені у *Таблиці 15*.

Таблиця 15. Показники ефективності лікування для пацієнтів із ІМ без елевачії сегмента ST

Використання АСК
Використання клопідогрелю/прасугрелю/тикагрелору
Використання НФГ/еноксапарину/фондапаринуксу/бівалірудину
β-блокатори при виписці у пацієнтів з дисфункцією ЛШ
Використання статинів
Використання інгібіторів АПФ або БРА
Використання ранніх інвазивних процедур у пацієнтів з високим і середнім ризиком
Порада припинити куріння
Залучення до програм вторинної профілактики/реабілітації

Рекомендації щодо показників ефективності

Рекомендації	Клас	Рівень
Рекомендується розробка регіональних і/або національних програм із систематичного вимірювання показників ефективності і повідомлення результатів у лікарні	I	C

7. Стратегії лікування

Цей розділ узагальнює діагностичні та терапевтичні заходи, докладно розглянуті в попередніх розділах, з ціллю їх об'єднання і визначення правильної послідовності дій. В окремих пацієнтів можливі відхилення від запропонованої стратегії, оскільки спектр пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST дуже гетерогенний з різним ризиком смерті, ІМ та інших серцево-судинних подій. Для кожного пацієнта лікар має обирати індивідуальне рішення, беручи до уваги анамнез (супутні захворювання, вік тощо), клінічний стан пацієнта, оцінку при першому контакті і доступні фармакологічні і нефармакологічні методи лікування.

Етап перший: початкова оцінка

Наявність болю або дискомфорту у грудях, а також інших симптомів, описаних у розділі 3.1, потребує медичного спостереження та госпіталізації пацієнта. Пацієнт із підозрою на ГКС без елевації сегмента ST має бути госпіталізований і відразу обстежений кваліфікованим лікарем. Спеціалізовані кардіологічні відділення з палатою інтенсивної терапії або відділення кардіореанімації надають кращу і найоперативнішу допомогу [47].

Першим кроком є негайне визначення робочого діагнозу, на якому буде засновуватися стратегія лікування.

Критерії оцінки такі:

- Тип болю у грудях і фізичне обстеження, орієнтоване на симптоми.
- Оцінка ймовірності ІХС (вік, фактори ризику, перенесені ІМ, АКШ, ЧКВ).
- ЕКГ (для виявлення відхилення сегмента ST або інших аномалій).

На основі цих результатів, що мають бути доступними через 10 хвилин після першого медичного контакту, пацієнту може бути встановлений один із трьох основних робочих діагнозів:

- ІМ з елевацією сегмента ST.
- ГКС без елевації сегмента ST.
- Підозра на ГКС (висока / мала ймовірність).

Лікування пацієнтів із ІМ з елевацією сегмента ST описане у відповідних рекомендаціях [2]. Діагноз, віднесений до категорії «малоймовірно», має встановлюватися з обережністю, або якщо є очевидне пояснення (наприклад травма грудної клітки). Заходи щодо початкового лікування наведені у *Таблиці 16*.

Таблиця 16. Початкові терапевтичні заходи

Кисень	Інсуфляція (4-8 л/хв.) при насиченні киснем $spO_2 < 90\%$
Нітрати	Під язик або внутрішньовенно (обережно, якщо систолічний артеріальний тиск < 90 мм рт. ст.)
Морфін	3-5 мг внутрішньовенно або підшкірно у випадку сильного болю

Аналіз крові проводять відразу після госпіталізації та результати повинні бути доступними у межах 60 хвилин для використання на другому етапі. Початкові аналізи крові мають включати: вміст тропоніну Т або І, креатиніну, гемоглобіну, глюкози крові, стандартний біохімічний та загальний аналіз крові. Встановлення діагнозу ГКС без елевації сегмента ST веде до другого етапу – підтвердження діагнозу і оцінка ризику.

Етап другий: підтвердження діагнозу та оцінка ризику

Після встановлення діагнозу ГКС без елевації сегмента ST, потрібно розпочати внутрішньовенне та пероральне антитромботичне лікування (*Таблиця 17*). Подальше ведення пацієнта ґрунтується на додатковій інформації:

- Реакція на антиангінальну терапію.
- Показники біохімічного аналізу крові та рівень тропонінів (при госпіталізації і після 6-9 год.), а також інших маркерів відповідно до диференційного діагнозу (наприклад D-дімери, МНП, NT-проМНП). Якщо доступні високочутливі тести на тропонін, може бути реалізований швидкий (3 год.) протокол виключення ураження міокарда (*Рисунок 5*).

- Повторне або безперервне моніторування сегмента ST (якщо доступно).
- Оцінка значення ризику ішемічних подій (за шкалою GRACE).
- Ехокардіограма.
- Додатково: рентгенологічне дослідження грудної клітини, КТ, МРТ для проведення диференційної діагностики (напр. розшарування аорти, тромбоемболія легеневої артерії тощо).
- Оцінка ризику кровотечі (за шкалою CRUSADE).

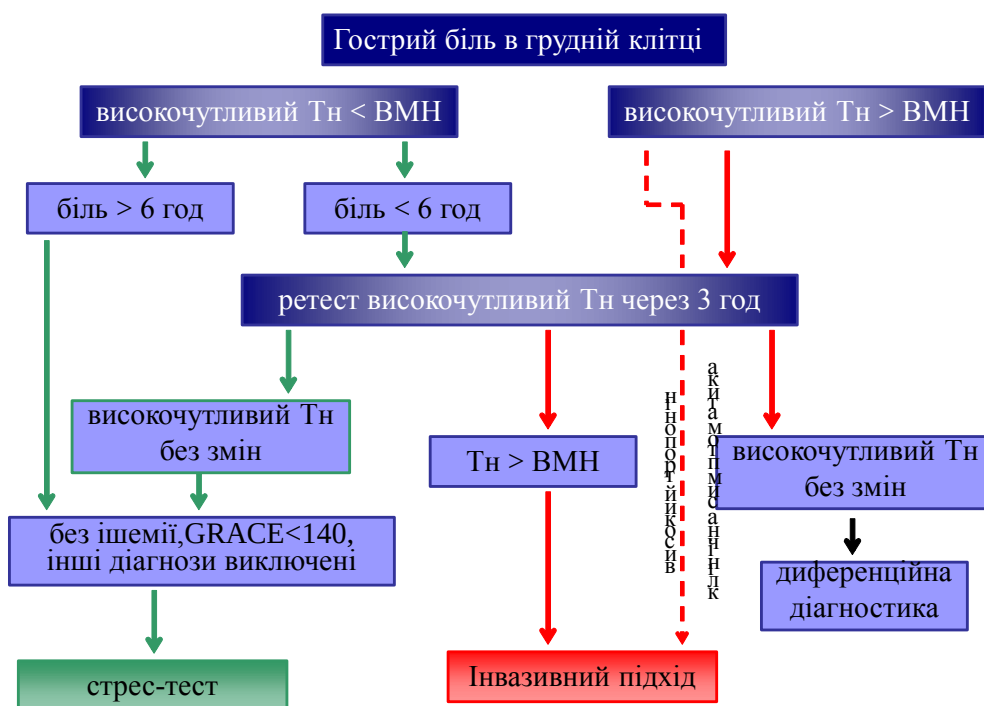


Рисунок 5. Швидка діагностика ГКС з використанням високочутливого тропоніну.
ВМН – верхня межа норми

Під час другого етапу можуть бути встановлені чи виключені інші діагнози, такі як тромбоемболія легеневої артерії або аневризма аорти (див. табл. 4 або розділ 3.3).

Лікування пацієнта проводиться відповідно до його особистого ризику, який має бути оцінений якомога раніше, а також неодноразово протягом лікування (при виникненні повторних симптомів ішемії міокарда, а також при отриманні додаткової інформації з лабораторних аналізів крові або методів візуалізації).

Оцінка ризику є важливою складовою процесу прийняття рішення і має постійно повторюватися. Вона включає в себе оцінку як ішемічного ризику, так і ризику кровотеч. Фактори ризику для кровотеч та ішемії є значною мірою спільними. Таким чином, важливим є як вибір медичної стратегії (подвійна або потрійна антиагрегантна терапія, антикоагулянтна терапія), так і дозування препаратів, місце пункції при ангіографії. Особлива увага має приділятися функції нирок, порушення якої часто відзначають в осіб похилого віку, а також у пацієнтів із діабетом. Способи медикаментозної терапії наведені у *Таблиці 17*.

Таблиця 17. Медикаментозне лікування для пацієнтів з великою ймовірністю встановлення діагнозу ГКС

АСК	Початкова доза 150-300 мг (не ентеральна форма) з наступною дозою 75-100 мг/день (можливе внутрішньовенне введення)
Інгібітори рецепторів P2Y₁₂	Навантажувальна доза тикагрелору або клопідогрелю ^a

Антикоагулянтна терапія	Вибір з декількох варіантів залежно від стратегії: • Фондапаринукс у дозі 2,5 мг/день підшкірно • Еноксапарин у дозі 1 мг/кг двічі на добу підшкірно • НФГ внутрішньовенно болюсно у дозі 60-70 МО/кг (максимум 5000 МО) з наступною інфузією 12-15 МО/кг (максимум 1000 МО/год) під контролем АЧТЧ (збільшення 1,5-2,5 x контроль) • Бівалірудин показаний тільки пацієнтам з плановою інвазивною стратегією
Пероральні β-адреноблокатори	При тахікардії або гіпертонії без ознак серцевої недостатності

^a Прасугрель не згадується і не підтверджений для лікування перед інвазивною стратегією, а тільки після ангіографії, коли відомі анатомічні особливості.

Етап третій: інвазивна стратегія

• Показано, що катетеризація серця із наступною реваскуляризацією запобігає повторній ішемії і/або покращує короткострокові та довгострокові результати лікування. За допомогою декількох факторів ризику (підвищений рівень тропоніну, діабет, депресія сегмента ST, ниркова недостатність тощо) можна визначити довгострокову користь від проведення інвазивної стратегії. Залежно від ступеню ризику, терміни проведення ангіографії розділяють на чотири категорії (Рисунок 6).

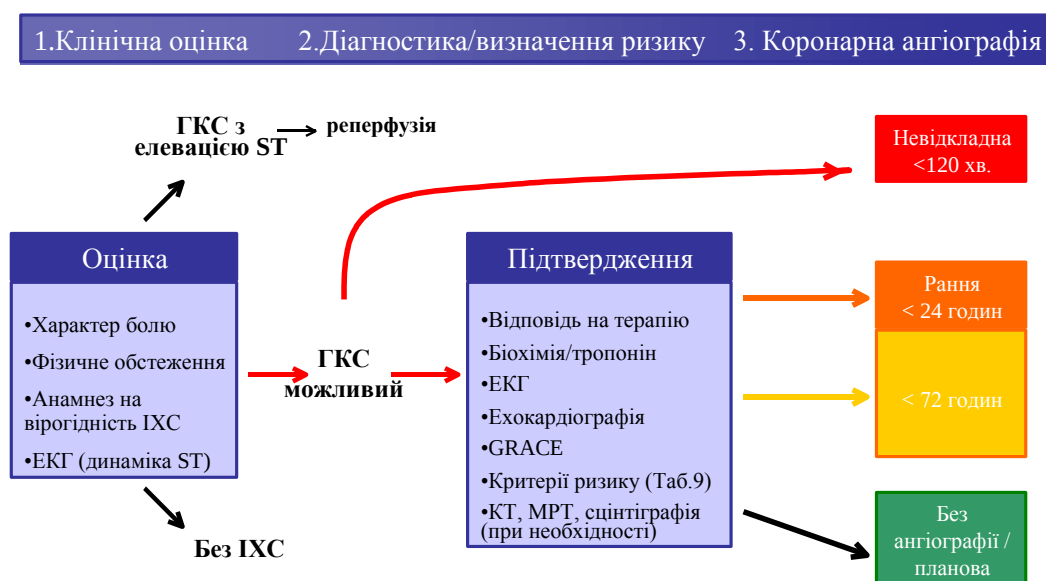


Рисунок 6. Алгоритм прийняття рішення при ГКС

- **Інвазивна** (<72 год.)
 - **Термінова інвазивна** (<120 хв.)
 - **Рання інвазивна** (<24 год.)
- **Консервативна** (первинно)

Вибір оптимального часу залежить від профілю ризику для окремого пацієнта і може бути оцінений за допомогою декількох параметрів.

Термінова інвазивна стратегія (<120 хв. після першого медичного контакту)

Терміновій інвазивній стратегії потребують пацієнти з дуже високим ризиком, а саме:

- Рефрактерна стенокардія
- Повторна стенокардія, незважаючи на інтенсивне антиангінальне лікування, пов'язане із депресією ST (2 мм) або глибокими негативними зубцями Т.
- Клінічні симптоми серцевої недостатності або гемодинамічної нестабільності («шок»).
- Аритмія із загрозою для життя (фібриляція шлуночків або шлуночкова тахікардія).

Інгібітори ГП рецепторів ІІb/ІІІa (ептифібатид або тирофібан) можуть вводитися таким пацієнтам щоб знизити ризик до проведення катетеризації. Антитромботичне лікування, що передусє ЧКВ, наведені у *Таблиці 18*.

Таблиця 18. Антитромботичне лікування пацієнтів перед проведенням ЧКВ

АСК	Підтвердити призначення навантажувальної дози перед ЧКВ
Інгібітори рецепторів P2Y₁₂	Підтвердити призначення навантажувальної дози тикагрелору або клопидогрелю перед ЧКВ Якщо блокатори P2Y ₁₂ не призначалися, можна використовувати прасугрель (якщо <75 років, >60 кг, не було раніше інсульту або транзиторних ішемічних атак)
Антикоагулянтна терапія	Попереднє лікування фондапаринуксом: додатково НФГ перед ЧКВ Попереднє лікування еноксапарином: додати, якщо показано Попереднє лікування НФГ: титрування до АЧЗ >250 с, або перейти на бівалірудин (болюс 0,1 мг/кг із наступним 0,25 мг/кг/год.)
Інгібітори ГП рецепторів ІІb/ІІІa	Введення тирофібану або ептифібатиду пацієнтам з анатомічними особливостями, пов'язаними з високим ризиком, або підвищенням рівня тропонінів Абсиксімаб тільки при ЧКВ у пацієнтів високого ризику

Рання інвазивна стратегія (<24 год. після першого медичного контакту)

Більшість пацієнтів спочатку відповідають на антиангінальне лікування, однак все ж мають підвищений ризик і потребують ангіографії із подальшою реваскуляризацією. Пацієнти із високим ризиком (оцінка за шкалою GRACE >140 і/або наявністю хоча б одного первинного критерію ризику з Табл. 9), мають пройти інвазивні процедури протягом 24 годин.

Інвазивна стратегія (<72 годин після першого медичного контакту)

У пацієнтів із менш значним ризиком, згідно з табл. 9 і без повторення симптомів, ангіографію можна проводити у проміжку до 72 год. Такі пацієнти повинні проходити інвазивні процедури при першій можливості, що визначається локальними особливостями.

Консервативна стратегія (без планової ангіографії або з нею)

Пацієнти, що задовольняють всім описаним нижче критеріям, вважаються такими, що мають низький ризик і не повинні обов'язково проходити ранні інвазивні процедури:

- Немає повторного болю у грудях.
- Немає ознак серцевої недостатності.
- Немає змін на початковій ЕКГ або на другій ЕКГ (через 6-9 год.).
- Немає підвищення рівня тропоніну (при надходженні і через 6-9 год.).
- Немає ішемії у відповідь на навантаження

Низький ризик за шкалою GRACE підтверджує вибір консервативної стратегії лікування. Подальше ведення таких пацієнтів відповідає лікуванню стабільної ІХС [319]. Тест з навантаженнями для виявлення ішемії проводять перед випискою з лікарні для вибору лікування та призначення планової ангіографії.

Етап четвертий: методи реваскуляризації

Якщо ангіографія не виявила критичних стенозів коронарних артерій, пацієнтам буде надаватися медичне лікування. Перед випискою діагноз ГКС без елевачії сегмента ST може

бути переглянутим і особлива увага повинна приділятися іншим можливим причинам появи симптомів. Однак відсутність критичних коронарних уражень не відкидає діагноз ГКС. В такій ситуації пацієнти мають проходити лікування згідно з рекомендаціями для ГКС без елевації сегмента ST.

Рекомендації щодо вибору методу реваскуляризації при ГКС без елевації сегмента ST подібні до таких при планових процедурах. У пацієнтів з одностудинним ураженням найкращим методом реваскуляризації є ЧКВ із стентуванням. У пацієнтів із ураженням багатьох судин, вибір між ЧКВ та АКШ має робитися індивідуально, відповідно до встановлених протоколів. Етапний підхід, що складається із реваскуляризації інфаркт-залежної артерії за допомогою ЧКВ із подальшим плановим АКШ для інших уражень, може бути оптимальним у деяких пацієнтів.

Під час ЧКВ не повинні змінюватися антикоагулянти. У пацієнтів, що попередньо лікувалися фондапаринуксом, перед ЧКВ необхідно додати НФГ. Якщо рівень тропонінів підвищений або при ангіографії виявлено тромб, слід використовувати інгібітори ГП рецепторів ІІb/ІІІa. При плановому АКШ інгібітори рецепторів P2Y₁₂ можна відмінити і операцію можна відкласти тільки, якщо дозволяють клінічні умови і ангіографічні результати.

Якщо ангіографія вказує на неможливість реваскуляризації через ступінь ураження і/або слабкий дистальний витік, за допомогою медикаментів потрібно зменшити симптоми стенокардії у стані спокою, а також потрібно провести заходи щодо вторинної профілактики.

Етап п'ятий: Виписка із лікарні і терапія після виписки

Хоча при ГКС без елевації сегмента ST більшість подій виникає під час гострої фази, але ризик ІМ або смерті залишається підвищеним ще декілька місяців. У пацієнтів, що проходили ранню реваскуляризацію, ризик небезпечних для життя аритмій є низьким (2,5%), 80% з яких виникає протягом перших 12 годин після появи симптомів [320]. Таким чином, регулярне спостереження за пацієнтами після 24-48 годин не є виправданим. Пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST мають залишатися у стаціонарі щонайменше 24 години після вдалого стентування.

Інтенсивна модифікація факторів ризику і зміна способу життя виправдані у всіх пацієнтів з діагнозом ГКС без елевації сегмента ST (див. розділ 5.6). Зарахування до програми серцевої реабілітації після виписки може збільшити прихильність пацієнтів до лікування і може позитивно вплинути на зміну факторів ризику. Порядок дій, які необхідно провести при виписці з лікарні, наведено у Таблиці 19.

Таблиця 19. Заходи, що проводяться при виписці

АСК	Продовжувати позитивно
Інгібітори рецепторів P2Y₁₂	Продовжувати 12 місяців (окрім випадків високого ризику кровотечі)
β-блокатори	дисфункція ЛШ
Інгібітори АПФ/БРА	дисфункція ЛШ без зниження функції ЛШ
Антагоністи альдостерону/еплеренону	Якщо функція ЛШ знижена (ФВ ЛШ ≤35%) і наявний діабет або серцева недостатність без значної ниркової дисфункції
Статини	Тривалий прийом, титрувати до досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл)
Стиль життя	Поради щодо модифікації факторів ризику, залучення до програм серцевої реабілітації/вторинної профілактики

Додаток 1

Шкали та стратифікація ризику

Шкала SYNTAX (Таблиця 1) була розроблена для оцінки анатомічної складності коронарних уражень у пацієнтів з ураженням стовбура лівої коронарної артерії або трохосудинного ураження. Шкала була визнана незалежним прогностичним фактором довготривалих тяжких серцево-судинних і цереброваскулярних небажаних явищ у пацієнтів, що проходять ЧКВ (але не АКШ).^{17а,18а} Вона полегшує вибір оптимального лікування, дозволяючи виявляти пацієнтів з найбільшим ризиком розвитку небажаних явищ, що супроводжують ЧКВ. Варіабельність результатів у різних дослідників дослідження SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) є значною,^{19а} хоча розробка неінвазивних оцінок може полегшити обчислення оцінки по шкалі SYNTAX.

Таблиця 1. Спосіб розрахунку оцінки за шкалою SYNTAX

Кроки	Оцінювана змінна	Опис
Крок 1	Домінування	Показник окремих коронарних сегментів залежить від домінування коронарної артерії (правої чи лівої). Змішане домінування у шкалі SYNTAX не допускається
Крок 2	Коронарний сегмент	Уражений коронарний сегмент безпосередньо впливає на оцінку, оскільки кожен коронарний сегмент отримує оцінку, в залежності від місця положення, від 0,5 (наприклад, задньо-бокова гілка) до 6 балів (наприклад, головний стовбур лівої коронарної артерії при лівосторонньому домінуванні). Правостороннє домінування. Лівостороннє домінування. Фактор оцінювання
Крок 3	Діаметр стенозу	Оцінка кожного ураженого коронарного сегменту помножується на 2 у випадку 50–99% стенозу і на 5 – у разі повної оклюзії. У випадку повної оклюзії будуть нараховані додаткові бали: - Вік >3 місяців або невідомий: + 1 - Оклюзія з «тупим кінцем»: + 1 - Наявність мостовидних колатералей: + 1 - Перший сегмент видимий дистально: + 1 за невидимий сегмент - Бокова гілка при оклюзії: + 1, якщо діаметр <1,5 мм + 1, якщо діаметр <1,5 та ≥1,5 мм + 0, якщо діаметр ≥1,5 мм (біфуркаційне ураження)
Крок 4	Трифуркаційне ураження	Наявність трифуркаційного ураження додає додаткові бали в залежності від кількості уражених сегментів - 1 сегмент: + 3 - 2 сегменти: + 4 - 3 сегменти: + 5 - 4 сегменти: + 6
Крок 5	Біфуркаційне ураження	Наявність біфуркаційного ураження додає додаткові бали в залежності від типу біфуркації відповідно до класифікації Медіна: ²⁹ - Медіна 1,0,0 або 0,1,0: 1 додатковий бал - Медіна 1,1,1 або 0,0,1 або 1,0,1 або 0,1,1: 2 додаткових бали Крім того, наявність кута біфуркації <70° додає 1 бал.
Крок 6	Аорто-остіальне ураження	Наявність аорто-остіального ураження додає 1 додатковий бал
Крок 7	Важка ступінь завитості судин	Наявність важкого ступеню завитості судин поблизу ураженого сегменту додає 2 додаткові бали
Крок 8	Довжина ураження	Довжина ураження >20 мм додає 1 додатковий бал
Крок 9	Кальцифікація	Наявність тяжкого ступеня кальцифікації додає 2 додаткові бали
Крок 10	Тромби	Наявність тромбів додає 1 додатковий бал
Крок 11	Дифузні захворювання/малі судини	Наявність сегментів з дифузним захворюванням або звужених сегментів дистальніше ураження (наприклад, коли щонайменше 75% довжини сегменту дистальніше ураження мають діаметр <2 мм) додає 1 додатковий бал за кожен сегмент

JITEPATYPA:

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349: 1498–1504.
2. Van deWerf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–2945.
3. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–16604. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362:2155–2165.
5. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009-GRACE. *Heart* 2010;96:1095–1101.
6. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707–713.
7. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285–2293.
8. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18–26
9. Hamm CW, Moellmann H, Bassand JP, Van deWerf F. Acute coronary syndrome. In: Camm AJ, Lu'scher TF, Serruys PW, eds. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2009.
10. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226–235.
11. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522–523.
12. van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1534–1539.
13. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;90:248–253.
14. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002;144: 1012–1017.
15. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126:461–469.
- 15a. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP, Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task F. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3: valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1 Suppl):S43–62.
16. Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, Hasdai D. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003; 91:224–227.
17. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr., Kirk JD, Smith SC Jr., Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437–442.
- 17a. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr., Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381(9867):629–638.
18. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhilb S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634–2653.

- 18a. MohrFW, Rastan AJ, SerruysPW, Kappetein AP, Holmes DR, Pomar JL, Westaby S, Leadley K, Dawkins KD, Mack MJ. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(1):130–140.
19. Okamatsu K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;109:465–470.
- 19a. Genereux P, Palmerini T, Caixeta A, Cristea E, Mehran R, Sanchez R, Lazar D, Jankovic I, Corral MD, Dressler O, Fahy MP, Parise H, Lansky AJ, Stone GW. SYNTAX score reproducibility and variability between interventional cardiologists, core laboratory technicians, and quantitative coronary measurements. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4(6):553–561.
20. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868–877.
21. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858–867.
22. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010;56:642–650.
23. Weber M, Bazzino O, Estrada JJN, Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetrau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;162:81–88.
- 23a. Wykrzykowska JJ, Garg S, Onuma Y, de Vries T, Goedhart D, Morel MA, van Es GA, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Corti R, Eberli F, Wijns W, Morice MC, di Mario C, van Geuns RJ, Juni P, Windecker S, Serruys PW. Value of age, creatinine, and ejection fraction (ACEF score) in assessing risk in patients undergoing percutaneous coronary interventions in the 'All-Comers' LEADERS trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4(1):47–56.
24. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361:2538–2547.
- 24a. Farooq V, Vergouwe Y, Raber L, Vranckx P, Garcia-Garcia H, Diletti R, Kappetein AP, Morel MA, de Vries T, Swart M, Valgimigli M, Dawkins KD, Windecker S, Steyerberg EW, Serruys PW. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Logistic Clinical SYNTAX score. *Eur Heart J* 2012;33(24):3098–3104.
25. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;304:2503–2512.
- 25a. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR Jr., Mack M, Feldman T, Morice MC, Stahle E, Onuma Y, Morel MA, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW. Anatomical and clinical characteristics to guide decisionmaking between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;381(9867):639–650.
26. Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Seino Y. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease. *Am Heart J* 2010;159:972–978.
27. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;31: 2197–2204.
28. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106:2941–2945.
29. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, Mahaffey KW, Newby LK, Califf RM, Simoons ML, Topol EJ, Berger P, Lauer MS. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047–2052.
30. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648–1653.
31. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104–1121.
32. Than M, Cullen L, Reid CM, Lim SH, Aldous S, Ardagh MW, Peacock WF, Parsonage WA, Ho HF, Ko HF, Kasliwal RR, Bansal M, Soerianata S, Hu D, Ding R, Hua Q, Seok-Min K, Sritara P, Sae-Lee R, Chiu TF, Tsai KC, Chu FY, Chen WK, Chang WH, Flaws DF, George PM, Richards AM. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011; 377:1077–1084.
33. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr.,

Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146–1162.

34. Nucifora G, Badano LP, Sarraf-Zadegan N, Karavidas A, Trocino G, Scaffidi G, Pettinati G, Astarita C, Vysniauskas V, Gregori D, Ilerigelen B, Marinigh R, Fioretti PM. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain. *Am J Cardiol* 2007;100:1068–1073.

35. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, Christian TF, Balaban RS, Arai AE. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;107:531–537.

36. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2693–2700.

37. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, Truong QA, Cury RC, Abbara S, Shapiro MD, Moloo J, Butler J, Ferencik M, Lee H, Jang IK, Parry BA, Brown DF, Udelson JE, Achenbach S, Brady TJ, Nagurney JT. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1642–1650. ESC Guidelines Page 47 of 56 Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on January 21, 2014

38. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY, Kogan A, Shapira R, Peled N, Lewis BS. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation* 2007;115:1762–1768.

39. Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Weustink AC, Pugliese F, van Pelt N, Cademartiri F, Vourvouri E, de Jaegere P, Krestin GP, de Feyter PJ 64-Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007;93:1386–1392.

40. Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, Collin MJ, Walsh KM, McCusker CM, Baxt WG, Litt HI. One-year outcomes following coronary computerized tomographic angiography for evaluation of emergency department patients with potential acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med* 2009;16:693–698.

41. Chang SA, Choi SI, Choi EK, Kim HK, Jung JW, Chun EJ, Kim KS, Cho YS, Chung WY, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Chang HJ. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain. *Am Heart J* 2008;156:375–383.

42. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89:1545–1556.

43. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708–715.

44. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–224.

45. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409–1420.

46. Hasdai D, Lev EI, Behar S, Boyko V, Danchin N, Vahanian A, Battler A. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;24:623–629.

47. Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, Nahir M, Parkhomenko A, Thygesen K, Tubaro M, Wallentin LC, Zakke I. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J* 2005;26:1676–1682.

48. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345–2353.

49. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842.

50. 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.

- 50a. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF, Investigators FS. Fractional flow reserve vs. angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360(3):213–224.
51. Carrillo X, Curoso A, Muga R, Serra J, Sanvisens A, Bayes-Genis A. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and in-hospital outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:1244–1250.
52. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905–915.
53. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64–71.
54. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol* 1993;39:131–142.
55. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, 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.
56. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, Dalby AJ, Mohanavelu S, Qin J, Aroesty J, Hedgepeth CM, Stone PH, Braunwald E. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1411–1421.
57. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint PP, Simoons ML. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 2001;22:1997–2006.
58. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342–1349.
59. Kontos MC, de Lemos JA, Ou FS, Wiviott SD, Foody JM, Newby LK, Chen A, Roe MT. Troponin-positive, MB-negative patients with non-ST-elevation myocardial infarction: an undertreated but high-risk patient group: results from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network—Get With The Guidelines (NCDR ACTION-GWTG) Registry. *Am Heart J* 2010;160:819–825.
60. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275–281.
61. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. *Am J Med* 2009;122: 107–108.
62. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2011;32:1093/eurheartj/ehq509.
63. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1535–1542.
64. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1998;31: 1460–1465.
65. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med* 2000;343:1139–1147.
66. Currie CJ, Poole CD, Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein, and all-cause mortality. *Heart* 2008;94:457–462.
67. Aronson D, Hammerman H, Suleiman M, Markiewicz W. Usefulness of changes in fasting glucose during hospitalization to predict long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:1013–1017.
68. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, Markiewicz W, Aronson D. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005;111:754–760. 6
9. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042–2049.
70. Mahaffey KW, Yang Q, Pieper KS, Antman EM, White HD, Goodman SG, Cohen M, Kleiman NS, Langer A, Aylward PE, Col JJ, Reist C, Ferguson JJ, Califf RM. Prediction of one-year survival in high-risk patients with acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *J Gen Intern Med* 2008;23: 310–316.

71. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106:974–980.
72. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, Simoons ML, Hamm CW. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440–1445.
73. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McErlean ES, Topol EJ, Nissen SE, Hazen SL. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349: 1595–1604.
74. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, Lindahl B, Horn-Wichmann R, Brabant G, Simoons ML, Armstrong PW, Califf RM, Drexler H, Wallentin L. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007;115: 962–971.
75. Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, de Lemos JA, Murphy SA, Ruff CT, Rifai N, Cannon CP, Hazen SL. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J* 2008;29:1096–1102.
76. Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, Thistlethwaite SJ, Sivananthan MU, Hassan TB, Barth JH, Hall AS. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2590–2598.
77. Van Belle E, Dallongeville J, Vicaut E, Degrandt A, Baulac C, Montalescot G. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *Am Heart J* 2010;159:570–576.
78. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:60–68.
79. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;26:865–872.
80. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009;4:e7947.
81. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J* 2010;160:88–94.
82. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;290:2174–2181.
83. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr., Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873–1882.
84. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzenbichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2556–2566.
85. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27:335–371.
86. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2:57–66.
87. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981;1:1225–1228.
88. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987;60:18A–25A.
89. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260: 2088–2093.
90. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebocontrolled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J* 1985;6:199–226.
91. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr., Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2007;120:685–692.
92. Brandler E, Paladino L, Sinert R. Does the early administration of beta-blockers improve the in-hospital mortality rate of patients admitted with acute coronary syndrome? *Acad Emerg Med* 2010;17:1–10.
93. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Xie JX, Liu LS. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622–1632.

- 93a. Frye RL, August P, BrooksMM,Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ,Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME,NestoRW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetesand coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(24):2503–2515.
94. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, Douthat L, Becker RC, Palmeri ST, Henry T, Hochman JS, Fuchs J, Antman EM, McCabe C, Braunwald E. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. *Am J Cardiol* 1998;81:678–681.
95. Ambrosio G, Del Pinto M, Tritto I, Agnelli G, Bentivoglio M, Zuchi C, Anderson FA, Gore JM, Lopez-Sendon J, Wyman A, Kennelly BM, Fox KA. Chronic nitrate therapy is associated with different presentation and evolution of acute coronary syndromes: insights from 52,693 patients in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2010;31:430–438.
96. Cotter G, Faibel H, Barash P, Shemesh E, Moshkovitz Y, Metzkor E, Simovitz A, Miller R, Schlezinger Z, Golik A. High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. *Am J Emerg Med* 1998;16:219–224.
97. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:717–722.
98. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, Maseri A. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1986;57:899–906.
99. Hansen JF. Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction. Review of the Danish studies on verapamil in myocardial infarction (DAVIT I and II). *Drugs* 1991;42 Suppl 2:43–53.
100. Moss AJ, Oakes D, Rubison M, McDermott M, Carleen E, Eberly S, Brown M. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1991;68:429–433.
101. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269–1275.
102. Borer JS. Therapeutic effects of I(f) blockade: evidence and perspective. *Pharmacol Res* 2006;53:440–445.
103. Morrow DA, Scirica BM, Karwadowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297: 1775–1783.
104. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, de Guise P, Pelletier G, Rinzler D, Waters D. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105–1111.
105. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88:2045–2048.
106. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, Jablonsky G, Kostok WJ, Melendez LJ, Myers MG, Sackett DL, Staley BJ, Tanser PH. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985;313:1369–1375.
- 106a. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, BrooksMM, Carrie D,Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF,King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P,Sigwart U, Stables RH,OwensDK, Pocock SJ.Coronary artery bypass surgery comparedwith percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborativeanalysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373(9670):1190–1197.
107. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
108. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233–1243.
109. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:2906–2913.
110. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502. ESC Guidelines Page 49 of 56 Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on January 21, 2014
111. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, Budaj A, Wittlinger T, Fox KA. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:966–972.
112. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, Jesse RA, Rumsfeld JS. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008;299: 532–539.
113. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome:

the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202–1208.

114. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet J-P, Henry P, Beygui F, Drouet L. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931–938.

115. Snoop JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:221–231.

116. Aleil B, Jacquemin L, De Poli F, Zaehring M, Collet J-P, Montalescot G, Cazenave J-P, Dickele M-C, Monassier J-P, Gachet C. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) Randomized Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:631–638.

117. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930–942.

118. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goesser T, Kastrati A, Schomig A, Schomig E. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:486–501.

119. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376:1312–1319.

120. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821–1830.

121. Breet N, van Werkum J, Bouman H, Kelder J, Ruven H, Bal E, Deneer V, Harmsze A, van der Heyden J, Rensing B, Suttrop M, Hackeng C, ten Berg J. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303:754–762.

122. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, Stellos K, May AE, Gawaz M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006;27:2420–2425.

123. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Cytochrome P450 2C19 681G.A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 1925–1934.

124. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillablower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097–1105.

125. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989–997.

126. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122:2619–2633.

127. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanis A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909–1917.

128. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann F-J, Michelson AD, Angiolillo DJ, Hod H, Montalescot G, Miller DL, Jakubowski JA, Cairns R, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E, PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation* 2007;116:2923–2932.

129. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008;48:475–484.

130. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann F-J, Ardissino D, De Servi S, Murphy S, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson C, Antman E. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.

131. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Paris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the

ONSET and OFFSet of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009;120:2577–2585.

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

133. Cannon C, Harrington R, James S, Ardissino D, Becker R, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltai H, Khurmi N, Kontny F, Lewis B, Steg P, Storey R, Wojdyla D, Wallentin L, the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes patients with a planned invasive strategy (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283–293.

134. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, 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.

135. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27:1038–1047.

136. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, Storey RF. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1844–1851.

137. Storey RF, Bliden K, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, Teng R, Wei C, Tantry US, Gurbel P. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel or placebo in the ONSET/OFFSET Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:185–193.

138. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, Edwards FH, Steinhubl SR, Becker RC. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1693–1701.

139. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, Haile E, Hill PC, Dullum MK, Bafi AS, Petro KR, Corso PJ. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J* 2005;26:576–583.

140. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, Ohman EM, Cannon CP, Gibler WB, Pollack CV Jr., Smith SC Jr., Ferguson TB, Peterson ED. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:281–286.

141. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, Manoukian SV, Feit F, Cox DA, Gersh BJ, Ohman EM, White HD, Moses JW, Ware JH, Lincoff AM, Stone GW. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1965–1972.

142. Kim JH, Newby LK, Clare RM, Shaw LK, Lodge AJ, Smith PK, Jolicœur EM, Rao SV, Becker RC, Mark DB, Granger CB. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 2008;156:886–892.

143. Fitchett D, Eikelboom J, Fremes S, Mazer D, Singh S, Bittira B, Brister S, Graham JJ, Gupta M, Karkouti K, Lee A, Love M, McArthur R, Peterson M, Verma S, Yau TM. Dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent coronary artery bypass grafting surgery: a position statement of the Canadian Cardiovascular Society. *Can J Cardiol* 2009;25:683–689.

144. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:2361–2367.

145. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813–818.

146. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527–533.

147. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411–2420.

148. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schali J, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555.

149. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heeschen C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Theroux P, White HD, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularisation strategy. *Eur Heart J* 2002; 23:1441–1448.

150. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Jafar MZ, Chandna H, Hartmann F, Leisch F, Strasser RH, Desaga M, Stuckey TD, Zelman RB, Lieber IH, Cohen DJ, Mehran R, White HD. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007;297:591–602.
151. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK, the EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176–2190.
152. Kastrati A, Mehilli J, Neumann F-J, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A, for the Intracoronary Stenting, Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 Trial I. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA* 2006;295:1531–1538.
153. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/ IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J* 2000;140:206–211.
154. Jubelirer SJ, Koenig BA, Bates MC. Acute profound thrombocytopenia following C7E3 Fab (Abciximab) therapy: case reports, review of the literature and implications for therapy. *Am J Hematol* 1999;61:205–208.
155. Lajus S, Clofent-Sanchez G, Jais C, Coste P, Nurden P, Nurden AT. Thrombocytopenia after abciximab use results from different mechanisms. *Thromb Haemost* 2010;103 651–661.
156. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet glycoprotein IIb/ IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. *N Engl J Med* 1998;339:436–443.
157. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, Buratti S, Brennan DM, Moliterno DJ, Topol EJ, Ardissino D. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2004;109:2203–2206.
- 157a. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ,Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K,Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention vs. coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(10):961–972.
158. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen EA, Bertrand M, Neumann F-J, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SJ, DeLucca PT, Demopoulos L, the TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888–1894.
159. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C, Neumann F-J, Ardissino D, Bassand J-P, Borzi L. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002;360:355–360.
160. De Luca G, Ucci G, Casseti E, Marino P. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1668–1673.
161. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AWJ, Campo G, Hamm C, ten Berg J, Bolognese L, Saia F, Danzi GB, Briguori C, Okmen E, King SB, Moliterno DJ, Topol EJ. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2010;31:35–49.
162. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, Penny WF, Fridrich V, McCabe CH, Sabatine MS, Wiviott SD. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:678–685.
163. Buller C, Pate G, Armstrong P, O'Neill B, Webb J, Gallo R, Welsh R. Catheter thrombosis during primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction despite subcutaneous low-molecular-weight heparin, acetylsalicylic acid, clopidogrel and abciximab pretreatment. *Can J Cardiol* 2006;22:511–515.
164. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, Steg PG, Valentin V, Budaj A, Granger CB, Joyner CD, Chrolavicius S, Yusuf S, Mehta SR. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:468–476.
165. White HD, Ohman EM, Lincoff AM, Bertrand ME, Colombo A, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JA, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW, Stone GW. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:807–814.
166. Lincoff AM, Steinhubl SR, Manoukian SV, Chew D, Pollack CV Jr, Feit F, Ware JH, Bertrand ME, Ohman EM, Desmet W, Cox DA, Mehran R, Stone GW. Influence of timing of clopidogrel treatment on the efficacy and safety of bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: an analysis of the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:639–648.

167. Brieger D, Van de Werf F, Avezum A, Montalescot G, Kennelly B, Granger CB, Goodman SG, Dabbous O, Agnelli G. Interactions between heparins, glycoprotein IIb/IIIa antagonists, and coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2007;153:960–969.
168. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED, for the CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294: 3108–3116.
169. Li Y, Spencer F, Becker R. Comparative efficacy of fibrinogen and platelet supplementation on the in vitro reversibility of competitive glycoprotein IIb/IIIa receptor-directed platelet inhibition. *Am Heart J* 2002;143:725–732.
170. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ('cooling-off' strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1593–1599.
171. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, Steg G, Guyatt GH, Goodman SG. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133: 670S–707S. ESC Guidelines Page 51 of 56 Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on January 21, 2014
172. 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.
173. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, Ruzyllo W, Umans VA, Vahanian A, Van De Werf F, Zeymer U; PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2183–2190.
174. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519–1530.
175. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354: 1464–1476.
- 175a. 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, Investigators FT. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367(25):2375–2384.
176. 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.
177. Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S, Johnston M, Afzal R, Mehta SR, Fox KA, Budaj A, Eikelboom JW. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. *J Thromb Haemost* 2010;8:243–249.
178. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;304: 1339–1349.
179. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, Bayes De Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premeureur J, Braunwald E. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/ non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593–1601.
180. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premeureur J, Bigonzi F. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447–452.
- 180a. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Guidelines ESCCfP. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999–3054.
181. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:701–707.
- 181a. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs. selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293(23):2908–2917.

182. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease *Lancet* 1996;347:561–568.
183. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:188S–203S.
184. TIMI 11A Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1474–1482.
- 184a. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. Long-term outcome of a routine vs. 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(22):2435–2445.
185. Montalescot G, Collet JP, Tanguy ML, Ankri A, Payot L, Dumaine R, Choussat R, Beygui F, Gallois V, Thomas D. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. *Circulation* 2004;110:392–398.
186. Choussat R, Montalescot G, Collet JP, Vicaut E, Ankri A, Gallois V, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1943–1950.
- 186a. 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(4):261–270.
187. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001;103: 658–663.
- 187a. 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, Investigators T. Early vs. delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360(21):2165–2175.
188. Murphy S, Gibson C, Morrow D, Van de Werf F, Menown I, Goodman S, Mahaffey K, Cohen M, McCabe C, Antman EM, Braunwald E. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2077–2086.
- 188a. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tcheng JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(14):1709–1716.
189. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, DiBattiste PM, Palmisano J, Bilheimer DW, Snapinn SM, Ramsey KE, Gardner LH, Hasselblad V, Pfeffer MA, Lewis EF, Braunwald E, Califf RM. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:55–64.
- 189a. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R, Lansky AJ, Weisz G, Nikolsky E, Argenziano M, Williams MR, Colombo A, Aylward PE, Stone GW. Surgical vs. percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(10):1059–1067.
190. Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, Senatore F, Lis J, Mukherjee R, Harris K, Bigonzi F. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J* 2002;144:470–477.
- 190a. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, Dangas G, Lazar D, Sanchez R, Fahy M, Xu K, Stone GW. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(24):2389–2397.
191. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation* 2003;107: 238–244.
192. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45–54.
- 192a. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, Jacobs AK, Stamato NJ, Venditti FJ, Holmes DR Jr., Sharma S, King SB 3rd. Staged vs. one-time complete revascularization with percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease patients without ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6(1):12–20.
193. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, LeMoigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004;292:89–96.

194. Sanchez-Pena P, Hulot JS, Urien S, Ankri A, Collet JP, Choussat R, Lechat P, Montalescot G. Anti-factor Xa kinetics after intravenous enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:364–373.
- 194a. Monteiro P. Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coronary syndrome patient population. *Circulation* 2006;114(1 Suppl):I467–I472.
195. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhubl SR. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1006–1017.
- 195a. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, Brilakis ES, Ohman EM, Chen AY, Wang TY, Peterson ED, Roe MT, Holper EM. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-GetWith The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(4):419–427.
196. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203–2216.
197. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet* 2007;369:907–919.
198. Stone G, Ware J, Bertrand M, Lincoff A, Moses J, Ohman E, White H, Feit F, Colombo A, McLaurin B, Cox D, Manoukian S, Fahy M, Clayton T, Mehran R, Pocock S. For the ACUITY Investigators. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA* 2007;298:2497–2506.
199. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, Miller CD, Pollack CV Jr., Feit F, Lincoff AM, Bertrand M, Pocock S, Ware J, Ohman EM, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 1734–1741.
200. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox KA, Goodman SG, Harrington RA, Huber K, Husted S, Lewis BS, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;119: 2877–2885.
201. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29–38.
202. Alexander J, Becker R, Bhatt D, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox K, Goodman S, Harrington R, Huber K, Husted S, Lewis B, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. For the APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;119:2877–2885.
203. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, Ebrahim IO, Kiss RG, Saaiman A, Polasek R, Contant CF, McCabe CH, Braunwald E. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2009;374:787–795.
204. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;31:1311–1318.
205. Yan AT, Yan RT, Tan M, Eagle KA, Granger CB, Dabbous OH, Fitchett D, Grima E, Langer A, Goodman SG. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the GRACE risk score. *Am J Cardiol* 2005;96:913–916.
- 205a. Wang TY, Nallamothu BK, Krumholz HM, Li S, Roe MT, Jollis JG, Jacobs AK, Holmes DR, Peterson ED, Ting HH. Association of door-in to door-out time with reperfusion delays and outcomes among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011;305(24):2540–2547.
206. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908–2917.
207. 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.

208. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:71–80.
- 208a. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27(7):779–788.
209. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 2435–2445.
- 209a. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367(9510):579–588.
210. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, Choussat R, Leclercq F, Silvain J, Duclos F, Aout M, Dubois-Rande JL, Barthelemy O, Ducrocq G, Bellemain-Appaix A, Payot L, Steg PG, Henry P, Spaulding C, Vicaut E. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009;302:947–954.
211. van't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, Gosselink AT, Zijlstra F, de Boer MJ. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;24:1401–1405.
212. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165–2175.
213. 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* 2010;32:32–40.
214. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, Kiemeneij F, Amoroso G, Patterson MS, Sutorp MJ, Tijssen JG, Laarman GJ. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2009;95:807–812.
215. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tcheng JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1416–1424.
216. Brener SJ, Milford-Beland S, Roe MT, Bhatt DL, Weintraub WS, Brindis RG. Culprit-only or multivessel revascularization in patients with acute coronary syndromes: an American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry report. *Am Heart J* 2008;155:140–146.
217. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R, Lansky AJ, Weisz G, Nikolsky E, Argenziano M, Williams MR, Colombo A, Aylward PE, Stone GW. Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1059–1067.
218. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–972.
219. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219–227.
220. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, Michels HR, Sanders GT, Tijssen JG, Verheugt FW. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1095–1104.
221. Monteiro P. Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coronary syndrome patient population. *Circulation* 2006;114:1467–1472.
222. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, Brilakis ES, Ohman EM, Chen AY, Wang TY, Peterson ED, Roe MT, Holper EM. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:419–427.
223. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004;78:1536–1541.
224. Solodky A, Behar S, Boyko V, Battler A, Hasdai D. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience. *Cardiology* 2005;103:44–47.
225. Kaiser C, 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.

226. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD004587.
227. Vlaar PJ, Diercks GF, Svilaas T, Vogelzang M, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. The feasibility and safety of routine thrombus aspiration in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:937–942.
228. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J* 2006;27:789–795.
229. Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, Zahn R, Senges J, Zeymer U. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2873–2878.
- 229a. Knot J, Widimsky P, Wijns W, Stenestrand U, Kristensen SD, Van THA, Weidinger F, Janzon M, Norgaard BL, Soerensen JT, van de Wetering H, Thygesen K, Bergsten PA, Digerfeldt C, Potgieter A, Tomer N, Fajadet J. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries. *EuroIntervention* 2009;5(3):299, 301–309.
230. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2549–2569.
- 230a. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Mattera JA, Roumanis SA, Curtis JP, Nallamothu BK, Magid DJ, McNamara RL, Parkosewich J, Loeb JM, Krumholz HM. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355(22):2308–2320.
231. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108–3116.
- 231a. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza JP Jr., Antman EM, Cannon CP, Gibson CM. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114(19):2019–2025.
232. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, White HD, Spinler S, Col J, Aylward PE, Califf RM, Mahaffey KW. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J* 2008;29:1827–1833.
- 232a. Steg PG, Cambou JP, Goldstein P, Durand E, Sauval P, Kadri Z, Blanchard D, Lablanche JM, Gueret P, Cottin Y, Juliard JM, Hanania G, Vaur L, Danchin N. Bypassing the emergency room reduces delays and mortality in ST elevation myocardial infarction: the USIC 2000 registry. *Heart* 2006;92(10):1378–1383.
233. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. *Lancet* 2000;356:9–16.
- 233a. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2009;104(4):507–513.
234. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-Year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;368:998–1004.
- 234a. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, Gersh BJ, Wong SC, Witztzenbichler B, Guagliumi G, Dudek D, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW. Prognostic impact of staged vs. "one-time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(7):704–711.
235. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLuca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004;141:186–195.
- 235a. Politi L, Sgura F, Rossi R, Monopoli D, Guerri E, Leuzzi C, Bursi F, Sangiorgi GM, Modena MG. A randomised trial of target-vessel vs. multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up. *Heart* 2010;96(9):662–667.
236. Rosengren A, Wallentin L, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;25:663–670.
237. Alfredsson J, Stenestrand U, Wallentin L, Swahn E. Gender differences in management and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007;93:1357–1362.
238. Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, Rasmussen JN, Rasmussen S, Madsen JK, Sand NP, Tilsted HH, Thayssen P, Sindby E, Højbjerg S, Abildstrom SZ. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur Heart J* 2010;31:684–690.
239. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, Blomkalns A, Chen AY, Miller C, Wiviott S, Peterson ED. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute

Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J* 2010;160:80–87 e83.

240. Heer T, Gitt AK, Juenger C, Schiele R, Wienbergen H, Towae F, Gottwitz M, Zahn R, Zeymer U, Senges J. Gender differences in acute non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;98:160–166.

241. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, Ramchandani SR, Kenchaiah S, Antman EM. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am J Cardiol* 2004;93: 830–835.

242. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 2002;360:743–751.

243. Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004815.

244. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Cannon CP, Braunwald E. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:3124–3129.

245. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *Lancet* 2002;360: 342–343.

246. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, Simes RJ, White HD, Van de Werf F, Topol EJ, Hochman JS, Newby LK, Harrington RA, Califf RM, Becker RC, Douglas PS. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2009;302:874–882.

247. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:1990–1997.

248. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med* 2005;22: 1542–1550.

249. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765–775.

250. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, Behar S, Bueno H, Hasin Y. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009;103:772–778.

251. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J* 2010;31:1557–1564.

252. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28:2375–2414.

253. Finfer S, 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.

254. Diaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, Chrolavicius S, Zhu J, Kazmi K, Liu L, Budaj A, Zubaid M, Avezum A, Ruda M, Yusuf S. Glucose–insulin–potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007;298:2399–2405.

255. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/ IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–1887.

256. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190–1197.

257. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009; 120:2529–2540.

258. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360: 2503–2515.

259. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, Glauber M, Kellett MA, Kramer RS, Leadley K, Dawkins KD, Serruys PW. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1067–1075.

260. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Jones RH. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358:331–341.
261. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttrop 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.
262. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626–1636.
263. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006–3016.
264. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Theroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104: 2767–2771.
265. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD002967.
266. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190–1201.
267. Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, Vila J, Elosua R, Permanyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, Benderly M, Guetta V, Behar S, Marrugat J. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med* 2010;170:888–895.
268. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med* 2010;268:40–49.
269. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Laufenberg CV, Klutman M, Gowda N, Gulba D. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/ IIIa inhibitors on outcomes. *The Global Registry of Acute Coronary Events. Eur Heart J* 2005;26:2285–2293.
270. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, Valentin V, Moccetti T, Chrolavicius S, Afzal R, Yusuf S. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2007;147:304–310.
271. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056–1067.
272. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006;295:2765–2779.
273. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation* 2009;120:851–858.
274. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA Jr. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004;109:494–499.
275. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, Vahanian A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Simes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Anker SD, Blanc JJ, Gasparini M, Hoes AW, Israel CW, Kalarus Z, Merkely B, Swedberg K, Camm AJ. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010;31:2677–2687.
276. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1321.
277. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.

278. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.
279. Diercks DB, Roe MT, Mulgund J, Pollack CV Jr., Kirk JD, Gibler WB, Ohman EM, Smith SC Jr., Boden WE, Peterson ED. The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2006;152:140–148.
280. Steinberg BA, Cannon CP, Hernandez AF, Pan W, Peterson ED, Fonarow GC. Medical therapies and invasive treatments for coronary artery disease by body mass: the ‘obesity paradox’ in the Get With The Guidelines database. *Am J Cardiol* 2007;100:1331–1335.
281. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Voehringer M, Sechtem U. 3-Year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (coronary artery spasm in patients with acute coronary syndrome) study follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:147–152.
282. Hasin T, Sorkin A, Markiewicz W, Hammerman H, Aronson D. Prevalence and prognostic significance of transient, persistent, and new-onset anemia after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:486–491.
283. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, Wallentin L, Peters R, Budaj A, Fox KA, Joyner CD, Chrolavicius S, Granger CB, Mehta S, Yusuf S. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010;31:50–58.
284. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, Klink WP, Carere RG, Pi D, Berry B, Hilton JD. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart* 2008;94: 1019–1025.
285. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Louvard Y, Hamon M. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:349–356.
286. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, Ohman EM, Roe MT, Boden WE, Harrington RA, Peterson ED. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;155:1047–1053.
287. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, Henderson KM. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD002042.
288. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium (BARC). *Circulation* 2011;123:2736–2747.
289. Fox KA, Carruthers K, Steg PG, Avezum A, Granger CB, Montalescot G, Goodman SG, Gore JM, Quill AL, Eagle KA. Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The global registry of acute coronary events. *Eur Heart J* 2010;31:667–675.
290. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774–782.
291. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, Chrolavicius S, Bassand JP, Fox KA, Wallentin L, Peters RJ, Granger CB, Joyner CD, Yusuf S. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009;30:655–661.
292. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, Clayton TC, Dangas GD, Feit F, Manoukian SV, Nikolsky E, Lansky AJ, Kirtane A, White HD, Colombo A, Ware JH, Moses JW, Ohman EM. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J* 2009;30:1457–1466.
293. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, Chandna H, Macias W, McCabe CH, Braunwald E. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2028–2033.
294. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Shao M, Brennan DM, Hacke W, Montalescot G, Steinhilb SR, Topol EJ. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010;121:2575–2583.
295. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967–1974.
296. Joyner CD, Peters RJ, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, Fox KA, Granger CB, Franzosi MG, Flather M, Budaj A, Bassand JP, Yusuf S. Fondaparinux compared to enoxaparin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: outcomes and treatment effect across different levels of risk. *Am Heart J* 2009;157:502–508.

297. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, Goldberg RJ, Steg PG, Goodman SG, Budaj A, FitzGerald G, Fox KA. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007;116:2793–2801.
298. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555–1562.
299. Alexander KP, Peterson ED. Minimizing the risks of anticoagulants and platelet inhibitors. *Circulation* 2010;121:1960–1970.
300. Marso SP, Amin AP, House JA, Kennedy KF, Spertus JA, Rao SV, Cohen DJ, Messenger JC, Rumsfeld JS. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;303:2156–2164.
301. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, Sundaram V, McMahon D, Olkin I, McDonald KM, Owens DK, Stafford RS. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Ann Intern Med* 2011;154:529–540.
302. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409–417.
303. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355:2085–2098.
304. Menzin J, Wygant G, Hauch O, Jackel J, Friedman M. One-year costs of ischemic heart disease among patients with acute coronary syndromes: findings from a multi-employer claims database. *Curr Med Res Opin* 2008;24:461–468.
305. Smith SC Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113:2363–2372.
306. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750–758.
307. Chew DP, Huynh LT, Liew D, Astley C, Soman A, Brieger D. Potential survival gains in the treatment of myocardial infarction. *Heart* 2009;95:1844–1850.
308. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388–2398.
309. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581–588.
310. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:787–796.
311. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
312. 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.
313. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
314. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25: 1341–1362.
315. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.
316. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Lancet* 1999; 354:9–12.
317. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1906.
318. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr., Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *JAMA* 2007;297:1892–1900.
319. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines

on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341–1381.

320. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, Secknus MA, Hayerizadeh BF, Niebauer J, Schuler G. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur Heart J* 2006;27:1706–1711.

344. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, Spertus JA, Farkouh ME, Fuster V, Cohen DJ, Investigators FT. Quality of life after PCI vs. CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(15):1581–1590.

345. Serruys PW, Farooq V. Revascularization strategies in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2013;368(15):1454–1455.

346. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, Dawkins KD, Mack MJ, Investigators S. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(5):1006–1013.

347. 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. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(5):432–440.

350. Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc* 2013;2(4):e000354.

351. 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, Sirtorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, De Carlo M, Erglis A, Chechi T, Ortolani P, Schali J 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.

352. 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.

353. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu LM, Campbell H, Flather M. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J* 2010;31(20):2470–2481.

354. Puskas JD, Sadiq A, Vassiliades TA, Kilgo PD, Lattouf OM. Bilateral internal thoracic artery grafting is associated with significantly improved long-term survival, even among diabetic patients. *Annals of Thoracic Surgery* 2012;94(3):710–715; discussion 715–716. 356. Schwann TA, Al-Shaar L, Engoren M, Habib RH. Late effects of radial artery vs. saphenous vein grafting for multivessel coronary bypass surgery in diabetics: a propensity-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44(4):701–710.

