



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем,
связанных со здоровьем:
I20.0/I21.0/I21.1/I21.2/I21.3/I21.4/I21.9/I22.0/I22.1/I22.8/I22.9/I24.8/I24.9

Возрастная группа: **взрослые**

Год утверждения: **20__**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Российское кардиологическое общество**

27	Список сокращений	5
28	Термины и определения	7
29	1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или	
30	состояний)	10
31	1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	
32	10	
33	1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или	
34	состояний)	12
35	1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или	
36	состояний)	13
37	1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний	
38	или состояний) по Международной статистической классификации болезней и	
39	проблем, связанных со здоровьем	14
40	1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или	
41	состояний)	15
42	1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или	
43	состояний)	17
44	2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний),	
45	медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики ..	18
46	2.1. Жалобы и анамнез	18
47	2.2. Физикальное обследование	19
48	2.3. Лабораторные диагностические исследования	19
49	2.4. Инструментальные диагностические исследования	21
50	2.5. Стратификация риска неблагоприятного исхода	25
51	3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию,	
52	диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к	
53	применению методов лечения	26
54	3.1. Медикаментозное лечение	26
55	3.1.1. Обезболивание	26
56	3.1.2. Коррекция гипоксемии	27
57	3.1.3. Нитраты	28
58	3.1.4. Бета-адреноблокаторы	29
59	3.1.5. Блокаторы кальциевых каналов	31
60	3.1.6. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	32
61	3.1.7. Липидснижающая терапия	33
62	3.1.8. Анти тромботическая терапия	34
63	3.1.9. Иное медикаментозное лечение	48
64	3.2. Инвазивное лечение	51
65	3.2.1. Выбор стратегии лечения пациента с ОКСбпСТ в стационаре	51
66	3.2.2. Способы инвазивного лечения	53
67	3.2.3. Особенности инвазивного лечения ОКСбпСТ у пациентов с сахарным диабетом ...	55
68	3.2.4. Особенности инвазивного лечения ОКСбпСТ у пациентов с хронической болезнью	
69	почек	56
70	3.2.5. Особенности инвазивного лечения ОКСбпСТ при кардиогенном шоке	57

71	4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к	
72	применению методов реабилитации.....	59
73	5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и	
74	противопоказания к применению методов профилактики.	60
75	5.1. Профилактика.....	60
76	5.2. Диспансерное наблюдение	63
77	6. Организация медицинской помощи	63
78	6.1. Показания для госпитализации.....	63
79	6.2. Показания к выписке пациента из стационара.....	65
80	6.3. Иные организационные технологии.....	65
81	7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход	
82	заболевания или состояния)	66
83	Критерии оценки качества медицинской помощи	66
84	Список литературы.....	69
85	Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к	
86	применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных	
87	препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	127
88	Приложение Б. Алгоритмы действий врача	128
89	Приложение Б1. Выбор стратегии ведения пациента с ОКСбпST	128
90	Приложение Б2. Выбор пероральных антитромботических препаратов для лечения	
91	ОКСбпST	129
92	Приложение Б3. Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с	
93	ОКСбпST, нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов	130
94	Приложение В. Информация для пациента	132
95	Приложение Г1. Критерии диагностики инфаркта миокарда	133
96	Приложение Г2. Лекарственные средства, догоспитальное применение которых	
97	влияет на последующее лечение пациента с ОКСбпST	136
98	Приложение Г3. Причины повышения уровня сердечного тропонина в крови	139
99	Приложение Г4. Алгоритм исключения и подтверждение острого некроза миокарда с	
100	учетом уровней сердечного тропонина в крови, оцененных высокочувствительными	
101	методами при госпитализации и через 1 или 2 часа.....	140
102	Приложение Г5. Алгоритм исключения и подтверждения острого некроза миокарда с	
103	учетом уровней сердечного тропонина в крови, определенного	
104	высокочувствительными методами, оцененных при госпитализации и через 3 часа.	
105	141
106	Приложение Г6. Изменения ЭКГ, влияющие на лечение пациента с ОКСбпST	142
107	Приложение Г7. Категории риска неблагоприятного исхода при ОКСбпST.....	143
108	Приложение Г8. Оценка риска неблагоприятного исхода при ОКСбпST с	
109	использованием шкалы GRACE	144
110	Приложение Г9. Оценка риска крупных кровотечений при ОКСбпST с	
111	использованием шкалы CRUSADE	146

112	Приложение Г10. Медикаментозное лечение ОКСбпST	147
113		
114		

Список сокращений

115	
116	АБ – атеросклеротическая бляшка
117	АГ – артериальная гипертензия
118	АД – артериальное давление
119	АДФ — аденозиндифосфат
120	АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
121	АСК – ацетилсалициловая кислота
122	АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
123	БКК – блокатор кальциевых каналов
124	ГМС – голометаллические стенты
125	ГП IIb/IIIa – гликопротеины IIb/IIIa
126	ИБС – ишемическая болезнь сердца
127	ИМ – инфаркт миокарда
128	ИМбпST – инфаркт миокарда без стойкого подъема сегмента ST
129	ИМпST – инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST
130	КА – коронарная артерия
131	КГ – коронарография
132	КР – кардиореабилитация
133	КШ – коронарное шунтирование
134	ЛЖ – левый желудочек
135	ЛНП – липопротеиды низкой плотности
136	ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса
137	МНО – международное нормализованное отношение
138	НМГ – низкомолекулярный гепарин
139	НФГ – нефракционированный гепарин (гепарин натрия**)
140	ОАК – пероральные антикоагулянты
141	ОКС – острый коронарный синдром
142	ОКСбпST – острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST
143	на ЭКГ
144	ОКСпST – острый коронарный синдром со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ
145	ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты (апиксабан**, дабигатрана
146	этексилат**, ривароксабан**)
147	РФ – Российская Федерация
148	СВЛ – стент, выделяющий лекарство
149	СД – сахарный диабет

150	рСКФ – расчётная скорость клубочковой фильтрации
151	ТИА – транзиторная ишемическая атака
152	ТГВ – тромбоз глубоких вен
153	ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий
154	ФВ – фракция выброса
155	ФК – функциональный класс
156	ФП – фибрилляция предсердий
157	ХБП – хроническая болезнь почек
158	ХС – холестерин
159	ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
160	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство (транслуминальная баллонная
161	ангиопластика и стентирование коронарных артерий, стентирование коронарной артерии)
162	ЭКГ – электрокардиография, электрокардиограмма
163	ЭКС – электрокардиостимулятор
164	ЭхоКГ – эхокардиография
165	CHA ₂ DS ₂ -VASc – шкала риска ишемического инсульта при фибрилляции
166	предсердий у пациентов без механического протеза клапанов сердца и
167	умеренного/тяжелого митрального стеноза
168	
169	

Термины и определения

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

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

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

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

Инструментальная диагностика – диагностика с использованием различных приборов, аппаратов и инструментов.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

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

Острый коронарный синдром (ОКС) – термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию (НС). Термин “ОКС” используется, когда диагностической информации еще недостаточно для окончательного суждения о наличии или отсутствии очагов некроза в миокарде и, следовательно, представляет собой предварительный диагноз в первые часы и сутки заболевания, в то время как термины “ИМ”

и “нестабильная стенокардия” используются при формулировании заключительного диагноза. Соответственно, термин “ОКС” может использоваться на догоспитальном или раннем госпитальном этапах и в дальнейшем трансформируется в диагноз “острый ИМ”, “НС”, либо, по результатам дифференциальной диагностики – в любой другой диагноз, в том числе не кардиологический.

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

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

- Симптомы ишемии миокарда;
- Остро возникшие (или предположительно остро возникшие) ишемические изменения на ЭКГ;
- Появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- Подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости, характерных для ишемической этиологии;
- Выявление внутрикоронарного тромбоза при коронарографии (КГ) или на аутопсии.

Подробнее критерии ИМ представлены в Приложении Г1 [9].

Изменения на ЭКГ, характерные для острой ишемии миокарда:

1. Остро возникший подъем сегмента ST в точке J как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ: $\geq 0,1$ мВ во всех отведениях, за исключением отведений V₂-V₃, где элевация сегмента ST должна составлять $\geq 0,2$ мВ у мужчин в возрасте ≥ 40 лет, $\geq 0,25$ мВ у мужчин моложе 40 лет или $0,15 \geq$ мВ у женщин вне зависимости от возраста (при отсутствии гипертрофии левого желудочка или полной блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ)).

Если степень элевации точки J оценивается в сравнении с ранее зарегистрированной ЭКГ, ишемические изменения отражает новая элевация $\geq 0,1$ мВ.

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

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

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

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

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

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

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

В КА пациентов с ОКС обычно находят несколько ранимых АБ, в том числе имеющих надрывы. Из-за высокого риска возникновения повторных окклюзий КА при лечении этих пациентов локальные воздействия в области АБ, обусловившей развитие клинической картины ОКС, должны комбинироваться с общими лечебными мероприятиями, направленными на снижение вероятности повреждения АБ и тромбоза.

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

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

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

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

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

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

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

Тенденции последних лет – снижение заболеваемости ИМпСТ при увеличении заболеваемости ИМбпСТ [13]. Проведённый в ноябре 2012 года краткосрочный Московский регистр ОКС показал, что доля пациентов с ОКСпСТ в городе составила 28,3%,

а летальность от ИМ в целом достигала 8,4% (при ОКСпST – 12,4%, а при ОКСбпST – 1,9%) [14].

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

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

I 20.0 Нестабильная стенокардия.

I 21. Острый инфаркт миокарда.

I 21.0. Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда.

I 21.1. Острый трансмуральный инфаркт нижней стенки миокарда.

I 21.2. Острый трансмуральный инфаркт миокарда других уточненных локализаций.

I 21.3. Острый трансмуральный инфаркт миокарда неуточненной локализации.

I 21.4. Острый субэндокардиальный инфаркт миокарда.

I 21.9. Острый инфаркт миокарда неуточненный.

I 22. Повторный инфаркт миокарда.

I 22.0. Повторный инфаркт передней стенки миокарда.

I 22.1. Повторный инфаркт нижней стенки миокарда.

I 22.8. Повторный инфаркт миокарда другой уточненной локализации.

I 22.9. Повторный инфаркт миокарда неуточненной локализации.

I 24. Другие формы острой ишемической болезни сердца.

I 24.8. Другие формы острой ишемической болезни сердца.

I 24.9. Острая ишемическая болезнь сердца неуточненная.

Чаще всего исходом предварительного диагноза “ОКСбпST” является заключительных диагнозов:

- “ИМ без формирования патологических зубцов Q” (ему соответствуют рубрики I21.4, I22.0-I22.8);

- “НС” (рубрика I20.0).

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

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

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

Использование кодов **I 23. Некоторые текущие осложнения острого инфаркта миокарда** в качестве кодирования основного заболевания/первоначальной причины смерти неправильно, поскольку они включают осложнением основного заболевания – ИМ.

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

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

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

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

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

Классификации ОКС и острого ИМ.

На этапе предварительного диагноза:

1. ОКС с подъемом сегмента ST ИМ с подъёмом сегмента ST (к этой группе относят

479 также остро возникшую блокаду ЛНПГ).

480 2. ОКС без подъёма сегмента ST.

481 **Клинический диагноз (в том числе заключительный) после**

482 **подтверждения/исключения ИМ:**

483 1. ИМ с подъёмом сегмента ST (к этой группе относят также остро возникшую

484 блокаду ЛНПГ).

485 2. ИМ без подъёма сегмента ST.

486 3. Нестабильная стенокардия.

487 **Классификация ИМ на основании последующих изменений на ЭКГ:**

488 1. ИМ с формированием патологических зубцов Q.

489 2. ИМ без формирования патологических зубцов Q.

490 **Классификация ИМ на основании глубины поражения мышечного слоя (является**

491 **приоритетной для патологоанатомического/судебно-медицинского диагноза):**

492 1. Субэндокардиальный ИМ.

493 2. Трансмуральный ИМ.

494 **Классификация ИМ на основании локализации очага некроза:**

495 1. ИМ передней стенки левого желудочка (передний ИМ).

496 2. ИМ боковой стенки левого желудочка (боковой ИМ).

497 3. ИМ верхушки сердца.

498 4. ИМ нижней стенки левого желудочка (нижний ИМ).

499 5. ИМ задней стенки ЛЖ (задний ИМ).

500 6. ИМ межжелудочковой перегородки.

501 7. ИМ правого желудочка.

502 8. ИМ предсердий.

503 9. Возможны сочетанные локализации: задненижний, переднебоковой и др.

504 **Классификация ИМ на основании наличия ИМ в анамнезе:**

505 1. Повторный ИМ – ИМ, развившийся через 28 суток после предшествующего ИМ.

506 2. Рецидив ИМ – ИМ, развившийся в течение 28 суток после предшествующего ИМ.

507 **Классификация типов ИМ [9,16,17]:**

508 **Тип 1.** ИМ, развившийся вследствие разрыва или эрозии атеросклеротической АБ в

509 КА с последующим формированием внутрикоронарного тромба (атеротромбоз) с резким

510 снижением кровотока дистальнее поврежденной АБ или дистальной эмболизацией

511 тромботическими массами/фрагментами АБ с последующим развитием некроза миокарда.

512 Более редкой причиной ИМ 1 типа является интрамуральная гематома в поврежденной

513 атеросклеротической бляшке с быстрым увеличением ее объема и уменьшением просвета

артерии.

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

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

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

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

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

Тип 5. ИМ, связанный с операцией коронарного шунтирования.

Критерии диагностики и дифференциальной диагностики ИМ разных типов представлены в Приложении Г1.

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

Для ишемии миокарда характерны чувство сжатия, давления или тяжести за грудиной, которые иногда описываются пациентом как дискомфорт. Возможны иррадиация в левую руку, левое плечо, горло, нижнюю челюсть, эпигастрий, а также нетипичные клинические проявления, такие как потливость, тошнота, боль в животе, одышка, потеря сознания, которые в некоторых случаях являются единственными или

доминирующими. При ОКС симптомы как правило сходны по характеру с возникающими при приступе стенокардии, но отличается по силе и продолжительности; в ряде случаев симптомы полностью не купируется приемом нитроглицерина**, а иногда и повторными инъекциями наркотических анальгетиков; интенсивность болевого синдрома может быть различной – от незначительной до невыносимой; симптомы могут носить волнообразный характер и продолжается от 20 мин до нескольких часов. При нетипичных клинических проявлениях в зависимости от доминирующей симптоматики у пациентов с развивающимся ИМ выделяют астматический вариант, абдоминальный вариант, аритмический вариант, цереброваскулярный вариант, а также малосимптомную (безболевую) форму.

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

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1. Жалобы и анамнез

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

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

• Рекомендуется учитывать догоспитальное использование лекарственных средств, которые могут повлиять на тактику ведения пациента с ОКСбпST.

Комментарий: *Продолжающееся или начатое использование многих лекарственных средств может влиять на последующее лечение пациента, в связи с чем необходимо предпринять все усилия для выяснения таких данных (Приложение Г2).*

2.2. Физикальное обследование

• Физикальное обследование рекомендуется для выявления признаков, позволяющих оценить наличие и тяжесть других заболеваний, провоцирующих или осложняющих течение ОКСбпST и способных повлиять на выбор подходов к лечению, оценить наличие осложнений ОКС и помочь в дифференциальной диагностике.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

• У всех пациентов с подозрением на ОКСбпST рекомендуется исследование динамики уровня биохимических маркеров повреждения кардиомиоцитов в крови, предпочтительно сердечного тропонина Т или I, для подтверждения/исключения ИМ и оценки риска неблагоприятного исхода [18-22].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии: *Рекомендуется использовать количественное определение уровня сердечных тропонинов, предпочтительно высокочувствительными методами. Качественные и полуколичественные методики могут использоваться при недоступности количественного метода, однако они непригодны для выявления динамики концентрации сердечного тропонина в крови. Преходящее повышение уровня сердечного тропонина в крови свидетельствует о некрозе кардиомиоцитов вне зависимости от причины, которая может быть связана как с первичным ограничением коронарного кровотока, так и другими, в том числе внесердечными факторами (Приложение Г3) [9]. Повышение уровня сердечного тропонина выше 99-го перцентиля верхней референсной границы в условиях, указывающих на наличие ишемии миокарда, свидетельствует об остром ИМ (Приложение Г1). У пациентов с нарушенной функцией почек повышенная концентрация сердечного тропонина в крови часто связана с неишемическим повреждением кардиомиоцитов и свидетельствует о повышенном риске сердечных осложнений [22].*

• В ранние сроки после госпитализации с ОКСбпST рекомендуется использовать валидизированные алгоритмы, предполагающих определение концентрации сердечных тропонинов Т или I в крови (предпочтительно высокочувствительными методами) для быстрого подтверждения/исключения ИМ [23-45].

ЕОК ІВ (УУР А, УДД 2)

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

Для высокочувствительных методов определения сердечного тропонина в крови для выявления острого ИМ рекомендуются протоколы с его повторным определением через 1 час, 2 часа (Приложения Г4)[27-44] или 3 часа (Приложение Г5) [44,45] при условии, что применяемый диагностикум валидирован в рамках указанных алгоритмов и для него известны пороговые значения показателей. При заборе крови в первый час после начала боли повторную оценку уровня сердечного тропонина высокочувствительным методом рекомендуется проводить через 3 часа. Может также использоваться калькулятор, представленный в Интернет по адресу <https://compass-mi.com>.

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

- У всех пациентов с подозрением на ОКСбпST при поступлении в стационар рекомендуется исследование уровня креатинина в крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) с целью выявления противопоказаний и выбора дозировок для ряда лекарственных средств, стратификации пациентов по риску развития ишемических и геморрагических осложнений [46,47].

ЕОК ІА (УУР А, УДД 1)

- У всех пациентов с подозрением на ОКСбпST при поступлении в стационар рекомендуется исследование уровня общего гемоглобина в крови, оценка гематокрита, а также исследование уровня эритроцитов и тромбоцитов с целью выявления противопоказаний для лекарственных средств и стратификации пациентов по риску геморрагических осложнений [46,47].

ЕОК ІА (УУР А, УДД 1)

Комментарий: *Выявление сниженного уровня гемоглобин, эритроцитов и тромбоцитов в крови является свидетельством повышенного риска кровотечений.*

- У всех пациентов с подозрением на ОКСбпST при поступлении в стационар рекомендуется исследование уровня глюкозы в крови, скрининг на наличие сахарного диабета, а также повторное определение уровня глюкозы в крови при сахарном диабете в анамнезе или гипергликемии при госпитализации с целью оценки риска неблагоприятного исхода, определения необходимости использования и выбора доз сахароснижающих лекарственных средств [48,49].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

- При ОКСбпST рекомендуется как можно быстрее выполнить биохимический анализ крови по оценке нарушений липидного обмена натошак, предпочтительно в первые 24 ч после госпитализации, для последующего сопоставления с уровнями липидов, достигнутыми при использовании гиполипидемических лекарственных средств [50].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 3)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- У всех пациентов с подозрением на ОКС рекомендуется в течение 10 мин на месте первого контакта с медицинским работником (как правило, догоспитально) зарегистрировать и интерпретировать ЭКГ в покое как в минимум в 12 стандартных отведениях для диагностики ОКСбпST, исключения ОКС с подъемом сегмента ST и других причин возникновения симптомов [51-57].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

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

Для ОКСбпST характерно наличие признаков ишемии миокарда, о которой свидетельствуют преходящие (продолжительностью менее 20 минут) подъемы сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ, а также преходящие или стойкие депрессии сегмента ST (особенно горизонтальные или косонисходящие) как минимум на 0,05 мВ. Выраженные ($\geq 0,2$ мВ) симметричные отрицательные зубцы T в прекардиальных отведениях также предполагают наличие острой ишемии миокарда. К неспецифическим признакам относят смещение сегмента ST менее 0,05 мВ и инверсию зубца T менее 0,1 мВ. Если изменения на ЭКГ в 12 стандартных отведениях неинформативны, а по клиническим данным предполагается наличие ишемии миокарда, рекомендуется использовать дополнительные отведения, такие как V₇—V₉, V_{3R}—V_{4R}

[55,56]. При неинформативной ЭКГ у пациентов с сохраняющимся подозрением на ОКС, продолжающимися или возобновляющимися симптомами, для своевременного выявления ишемических изменений на ЭКГ рекомендуется регистрировать повторно (например, с интервалами в 15—30 мин в течение первого часа) или начать мониторинг ЭКГ с оценкой смещений сегмента ST в 12 отведениях ЭКГ [57].

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

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

- У всех пациентов с подозрением на ОКСбпST рекомендуется мониторинг ЭКГ для своевременного выявления опасных нарушений сердечного ритма [58-60].

ЕОК IC (УУР В GPP 4)

Комментарий: У пациентов с продолжающимися или возобновляющимися симптомами рекомендуется мониторинг ЭКГ с оценкой смещений сегмента ST в 12 отведениях, если это технически возможно [57].

- У всех пациентов с подозрением на ОКСбпST рекомендуется выполнить эхокардиографию (ЭхоКГ) с обязательной оценкой фракции выброса (ФВ) ЛЖ для уточнения диагноза, подходов к лечению, проведения дифференциальной диагностики и выявления осложнений [61-67].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

Комментарий: ЭхоКГ желательно выполнить до инвазивного обследования, однако при наличии показаний для экстренного вмешательства ее выполнение не должно задерживать транспортировку пациента на КГ. Неотложное выполнение ЭхоКГ рекомендуется пациентам с острой сердечной недостаточностью, при подозрении на механические осложнения ИМ (острая митральная регургитация на фоне дисфункции папиллярных мышц, отрыва папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана, разрыв межжелудочковой перегородки, разрыв свободной стенки ЛЖ), диссекцию восходящего отдела аорты, тампонаду сердца, дисфункцию клапанов сердца (аортальный стеноз, митральная недостаточность, а также при неинформативной ЭКГ (блокада ЛНПГ, ритм электрокардиостимулятора и др.). У пациентов в критическом состоянии целесообразно использовать формализованный краткий протокол ЭхоКГ для скрининга основных возможных причин нарушения гемодинамики. ЭхоКГ необходима для оценки функции и геометрии ЛЖ (с выявлением признаков, предполагающих наличие ишемии или

некроза миокарда), а также для распознавания таких осложнений, как тромбоз в полостях сердца, разрывы сердца, нарушение функции клапанов сердца, ИМ правого желудочка, перикардит. Существенна роль ЭхоКГ в диагностике расслоения аорты, синдрома такотсубо. Оценка динамики локальной и глобальной функции ЛЖ помогает уточнить эффективность лечения. Кроме того, ЭхоКГ необходима для определения прогноза заболевания и оценки необходимости использования лекарственных средств с положительным влиянием на прогноз [65-67]. В некоторых случаях проведение ЭхоКГ позволяет уточнить расположение связанного с данным обострением ИБС поражения коронарного русла.

- При необходимости проведения дифференциальной диагностики у пациентов с подозрением на ОКСбпСТ рекомендуется выполнить рентгенографию легких.

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

- При подозрении на ОКС рекомендуется выполнение КГ для уточнения диагноза, оценки прогноза, определения показаний для инвазивного лечения и выбора метода реваскуляризации миокарда, целесообразность и срочность которой определяется тяжестью проявлений заболевания и результатом стратификации риска неблагоприятного исхода [68,69].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

Комментарии: Основная задача КГ – определение показаний для инвазивного лечения и выбор метода реваскуляризации миокарда. КГ может оказаться полезной для выявления артерии и/или ее участка, ответственных за развитие ОКС; для подтверждения диагноза ОКС (обнаружение окклюзирующего или пристеночного тромбоза КА) или его исключения (обнаружение интактных артерий становится поводом для поиска альтернативных причин боли в грудной клетке) с возможностью избежать ненужного в этом случае антитромботического лечения; для оценки ближайшего и отдаленного прогноза, особенно у пациентов, не подвергнутых реваскуляризации. Если данных КГ недостаточно, для уточнения характера и локализации патологического изменения в коронарных артериях могут быть использованы методы внутрисосудистой визуализации (внутрисосудистое ультразвуковое исследование сосудистой стенки, оптическая когерентная томография КА) [9,17,18]. Для уточнения функциональной значимости стенозов КА рекомендуется измерение фракционного резерва коронарного кровотока.

- Для выявления ишемии миокарда у пациентов с подозрением на ОКС, без возобновляющихся приступов боли в грудной клетке, ишемических изменений на ЭКГ в динамике и диагностически значимого повышения уровня сердечного тропонина в крови

при повторных определениях (предпочтительно высокочувствительным методом) для выявления ишемии миокарда рекомендуется выполнение неинвазивного стресс-теста [70-77].

ЕОК IА (УУР В, УДД 3)

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

- У пациентов с подозрением на ОКСбпСТ рекомендуется магнитно-резонансная томография в качестве предпочтительного метода для уточнения локализации и объёма поражения миокарда, а также метода дифференциальной диагностики поражений миокарда [9,78,79].

ЕОК IВ (УУР С, УДД 4)

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

- У пациентов с подозрением на ОКСбпСТ рекомендуется сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-пирофосфатом в покое в качестве дополнительного метода верификации некроза миокарда преимущественно в случаях, когда имеются существенные затруднения в интерпретации изменений ЭКГ в связи с наличием блокады ножек пучка Гиса, пароксизмальных нарушений сердечного ритма или признаков перенесенного в прошлом ИМ, а также у пациентов с клиническим подозрением на ОКС при отсутствии ишемических изменений на ЭКГ или повышенного уровня сердечного тропонина в крови [80,81].

ЕОК IIaВ (УУР В, УДД 2)

- Компьютерно-томографическая коронарография рекомендуется для исключения ОКС у пациентов с невысокой вероятностью наличия ИБС при отсутствии ишемических изменений на ЭКГ и повышенного уровня сердечного тропонина в крови [82-89].

ЕОК IIaА (УУР В, УДД 1)

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

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

2.5. Стратификация риска неблагоприятного исхода

- Для стратификации риска неблагоприятного исхода и выбора стратегии ведения у пациентов с ОКСбпСТ рекомендуется осуществлять совокупную оценку анамнеза, клинических данных, ЭКГ, ЭхоКГ, результатов определения сердечного тропонина в крови (предпочтительно методом с высокой чувствительностью), функции почек (рСКФ) и в некоторых случаях методик выявления ишемии миокарда с помощью визуализации сердца [90-95].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии: Группы риска неблагоприятного исхода при ОКСбпСТ и критерии отнесения пациентов к каждой из этих групп, представлены в Приложении Г7.

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

- У пациентов с ОКСбпСТ для стратификации риска неблагоприятного исхода рекомендуется использовать валидизированные индексы и шкалы [96-106].

ЕОК IВ (УУР А, УДД 2)

Комментарии: Для оценки прогноза при ОКСбпСТ рекомендуется использовать шкалу GRACE (Приложение Г8) [97-103]. Один из ее вариантов дает возможность осуществить стратификацию риска при госпитализации, другой — при выписке из стационара.

Для оценки риска кровотечений рекомендуются шкала CRUSADE (оценка риска крупный кровотечений в период госпитализации у пациентов, подвергнутых КГ) (Приложение Г9) [104,105] и шкала PRECISE-DAPT (оценка риска кровотечений у стентированных пациентов при использовании двойной антитромбоцитарной терапии) (представлена в Интернет по адресу <http://www.precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html>) [106]. Предложена также отечественная шкала ОПАКУЛ [107]. У пациентов с высоким риском кровотечений рекомендуются мероприятия по его снижению. Высокий риск кровотечений не должен автоматически приводить к отказу от наиболее эффективных способов антитромботического и инвазивного лечения ОКСбпСТ. Выбор подходов к лечению пациента с высоким риском кровотечений должен быть персонифицирован с учетом опасности тромботических осложнений, наличия неустраняемого источника кровотечения, данных о соотношении пользы и риска у каждого из планируемых вмешательств, а также всех других обстоятельств ведения конкретного пациента.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Медикаментозное лечение

3.1.1. Обезболивание

- При ОКСбпСТ внутривенное введение наркотического анальгетика (предпочтительно морфина**) рекомендуется для купирования болевого синдрома, связанного с ишемией миокарда, сохраняющегося на фоне применения короткодействующих нитратов и бета-адреноблокаторов [108-114].

ЕОК ПьВ (УУР В, УДД 3)

Комментарии: Помимо обезболивания морфин** способствует уменьшению страха, возбуждения, снижает симпатическую активность, увеличивает тонус блуждающего нерва, вызывает расширение периферических артерий и вен (последнее особенно важно при отеке легких). Доза, необходимая для адекватного обезболивания, зависит от индивидуальной чувствительности, возраста, размеров тела. Перед использованием 10 мг морфина разводят в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Первоначально следует ввести в/в медленно 2-4 мг лекарственного вещества. При

необходимости введение повторяют каждые 5-15 мин по 2-4 мг до купирования боли или возникновения побочных эффектов, не позволяющих увеличить дозу.

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

При использовании морфина** возможны следующие осложнения:

- выраженная артериальная гипотензия; устраняется в горизонтальном положении в сочетании с поднятием ног (если нет отека легких). Если этого недостаточно, в/в вводится 0,9% раствор хлорида натрия. В редких случаях – прессорные препараты;

- выраженная брадикардия в сочетании с артериальной гипотензией; устраняется атропином** (в/в 0,5-1,0 мг);

- тошнота, рвота; устраняется производными фенотиазина, в частности, метоклопрамидом** (в/в 5-10 мг);

- выраженное угнетение дыхания; устраняется налоксоном (в/в 0,1-0,2 мг, при необходимости повторно каждые 15 мин), однако при этом уменьшается и анальгезирующее действие препарата.

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

- При наличии признаков выраженного беспокойства и возбуждения для их устранения у пациентов с ОКСбпСТ рекомендуется применение транквилизаторов.

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

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

3.1.2. Коррекция гипоксемии

- У пациентов с ОКСбпСТ при наличии гипоксемии (сатурация крови кислородом <90% или парциальное давление кислорода в артериальной крови <60 мм рт. ст.) для ее устранения рекомендуется кислородотерапия.

896 **ЕОК IC (УУР C, УДД 5)**

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

901 • У пациентов с ОКСбпST с уровнем сатурации крови кислородом $\geq 90\%$ не
902 кислородотерапия рекомендуется из-за отсутствия положительного влияния на течение
903 болезни и прогноз [115-119].

904 **ЕОК IIIA (УУР A, УДД 1)**

905 **3.1.3. Нитраты**

907 • У пациентов с ОКСбпST не рекомендуется рутинное применение нитратов
908 из-за отсутствия доказательств положительного влияния на прогноз [120].

909 **ЕОК IA (УУР A, УДД 1)**

910 • Для уменьшения симптомов, связанных с ишемией миокарда, пациентам с
911 ОКСбпST рекомендуется сублингвальный прием быстродействующих нитратов [121].

912 **ЕОК IC (УУР C, УДД 4)**

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

918 • При сохранении или возобновлении ишемии миокарда, неконтролируемой
919 артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности, для уменьшения их
920 выраженности у пациентов с ОКСбпST рекомендуется внутривенная инфузия нитратов
921 (нитроглицерина или изосорбида динитрата), если к препаратам этой группы нет
922 противопоказаний [122].

923 **ЕОК IB (УУР B, УДД 3)**

924 **Комментарии:** При внутривенном введении доза нитратов титруется под
925 контролем АД до исчезновения или хотя бы существенного уменьшения симптомов
926 (стенокардия, одышка) или снижения систолического АД на 10—15% при исходно
927 нормальном АД и на 25—30% при АГ (но не ниже 100 мм рт. ст.). Обычная начальная
928 скорость введения нитроглицерина составляет 10 мкг/мин. При ее неэффективности
929 скорость инфузии увеличивается на 10-15 мкг/мин каждые 5-10 мин, пока не будет
930 достигнут желаемый эффект. Если достичь целевого уровня снижения АД не удастся,

даже увеличив скорость инфузии нитроглицерина до 200 мкг/мин, то дальнейшее увеличение дозы не имеет смысла. Оптимальная продолжительность инфузии нитратов составляет не более 24-48 ч, поскольку в дальнейшем часто развивается толерантность. При развитии артериальной гипотонии обычно достаточно прекратить инфузию, реже приходится проводить стандартные мероприятия по увеличению притока крови к сердцу.

- У пациентов с ОКСбпСТ и сохраняющейся стенокардией рекомендуется длительный пероральный прием нитратов для устранения симптомов ишемии миокарда [121].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

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

- У пациентов с ОКСбпСТ рекомендуется применение нитратов при подозрении на вазоспастический механизм развития ОКС, а также при доказанной вазоспастической стенокардии, для купирования и профилактики приступов стенокардии [123-125].

ЕОК IIa B (УУР B, УДД 2)

- У пациентов с ОКСбпСТ нитраты не рекомендуются при артериальной гипотонии, ИМ правого желудочка, а также после недавнего приема ингибиторов фосфодиэстеразы V (силденафил или варденафил в предыдущие 24 ч, тадалафил – в предыдущие 48 ч) из-за высокого риска осложнений [126-128].

ЕОК IIb B (УУР B, УДД 2)

3.1.4. Бета-адреноблокаторы

- У пациентов с ОКСбпСТ при сохраняющейся ишемии миокарда рекомендуется скорейшее начало использования бета-адреноблокаторов для уменьшения выраженности ишемии миокарда и профилактики связанных с ней осложнений если к препаратам этой группы нет противопоказаний [129-140].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

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

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

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

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

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

- При ОКСбпST длительный пероральный прием бета-адреноблокаторов рекомендуется у пациентов с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 40\%$ для снижения риска смерти, если к препаратам этой группы нет противопоказаний [66,141-149].

ЕОК IА (УУР В, УДД 2)

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

- У пациентов с ИМбпST рекомендуется пероральный прием бета-адреноблокаторов для снижения риска осложнений и улучшения прогноза, если к препаратам этой группы нет противопоказаний [150-167].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии: В настоящее время нет убедительных свидетельств пользы продолжения применения бета-адреноблокаторов через 1 год после ИМ у пациентов без сниженной ФВ ЛЖ.

3.1.5. Блокаторы кальциевых каналов

- У пациентов с ОКСбпСТ не рекомендуется рутинное применение блокаторов кальциевых каналов из-за отсутствия доказательств положительного влияния на прогноз [168-180].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

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

- У пациентов с ОКСбпСТ, возобновляющейся ишемией миокарда и противопоказаниями к бета-адреноблокаторам, для устранения симптомов рекомендуются верапамил** или дилтиазем, если нет клинически значимой сократительной дисфункции ЛЖ, повышенного риска кардиогенного шока, продолжительности интервала PQ >0,24 с, АВ-блокад 2-й или 3-й степени без установленного электрокардиостимулятора [181-187].

ЕОК IB (УУР В, УДД 2)

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

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

Применение длительно действующих производных дигидропиридина можно рассматривать у пациентов с сохраняющейся ишемией миокарда, когда бета-адреноблокаторы противопоказаны, оказались неэффективными или дают неприемлемые осложнения.

- У пациентов с ОКСбпСТ при подозрении на вазоспастический генез ОКС или доказанной вазоспастической стенокардии рекомендуются верапамил**, дилтиазем или

длительно действующие производные дигидропиридина для устранения симптомов и профилактики возникновения ишемии миокарда [188].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

3.1.6. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

- У пациентов с ОКСбпST при ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, АГ, сахарном диабете, хронической болезни почек (ХБП) рекомендуются ингибиторы АПФ для предотвращения дисфункции ЛЖ, сердечной недостаточности и смерти, если к препаратам этой группы нет противопоказаний [65,189-192].

ЕОК Ia (УУР А, УДД 1)

Комментарии: У пациентов с острым ИМ титрование дозы ингибиторов АПФ следует начать в первые 24 ч от начала лечения после стабилизации гемодинамики. При сердечной недостаточности с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ рекомендуется использовать целевые дозы ингибиторов АПФ с доказанным положительным влиянием на прогноз (Приложение Г10). Длительное применение ингибиторов АПФ можно также рассматривать у пациентов очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

- Пациентам с ИМбпST рекомендуется назначение ингибиторов АПФ в первые 24 часа ИМ, особенно при наличии сердечной недостаточности, сниженной ФВ ЛЖ, СД или ИМ передней локализации для предотвращения дисфункции ЛЖ, сердечной недостаточности и смерти, если к препаратам этой группы нет противопоказаний [193-199].

ЕОК Ia (УУР А, УДД 1)

Комментарии: У пациентов с острым ИМ рекомендуется использовать ингибиторы АПФ с доказанным положительным влиянием на прогноз, постепенно увеличивая дозу до рекомендуемой (целевой), которая по данным клинических исследований обеспечивает положительное влияние на прогноз, а если это невозможно, до максимально переносимой (Приложение Г10). Противопоказания для начала использования ингибиторов АПФ: систолическое АД < 100 мм рт. ст., выраженная почечная недостаточность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, беременность, индивидуальная непереносимость.

- У пациентов с ОКСбпST при непереносимости ингибиторов АПФ рекомендуется использовать блокаторы рецептора ангиотензина для предотвращения дисфункции ЛЖ, сердечной недостаточности и смерти, если к препаратам этой группы нет противопоказаний [200,201].

ЕОК Ib (УУР В, УДД 2)

Комментарии: У пациентов с острым ИМ в сочетании со сниженной ФВ ЛЖ и/или признаками сердечной недостаточности изучено применение валсартана, который не уступал по эффективности ингибитору АПФ [200].

- У пациентов с ИМбпСТ при ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ в сочетании с сердечной недостаточностью или СД, а также у пациентов с ОКСбпСТ и сохраняющейся сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов по NYHA при ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, не имеющих существенного снижения функции почек (уровень креатинина в крови >221 мкмоль/л у мужчин или >177 мкмоль/л у женщин) и гиперкалиемии (если уровень калия в крови $>5,0$ ммоль/л), к терапевтическим дозам ингибиторов АПФ и бета-адреноблокаторов рекомендуется добавить блокатор рецепторов альдостерона (предпочтительно эплеренон) для предотвращения сердечной недостаточности и смерти [67, 202-204].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

3.1.7. Липидснижающая терапия

- У всех пациентов с ОКСбпСТ в период госпитализации рекомендуется начать или продолжить лечение высокими дозами статинов вне зависимости от исходного уровня холестерина в крови, если к ним нет противопоказаний и высокая доза статина хорошо переносятся, с целью снижения риска повторных ишемических событий [205-208].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии: Рекомендуется применение статинов с наиболее выраженным гиполипидемическим действием, в частности аторвастатина** в суточной дозе 40-80 мг или розувастатина в суточной дозе 20-40 мг.

- После ОКС ОКСбпСТ рекомендуется поддерживать уровень ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л и добиваться его снижения как минимум на 50% для обеспечения максимального эффекта по снижению риска повторных ишемических событий [209-212].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 2)

- У пациентов с ОКСбпСТ рекомендуется определить уровень ХС ЛНП в крови через контр недель после начала лечения для оценки эффективности терапии статином, определения необходимости увеличения его дозы и/или добавления гиполипидемических препаратов с другим механизмом действия [213].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

Комментарии: Поскольку колебания уровня ХС ЛНП в крови, связанные с ОКС, продолжаются вплоть до 6 месяцев, целесообразно предусмотреть его повторное определение также в эти сроки после начала заболевания.

• Если у пациентов с ОКСбпST при использовании максимально переносимой дозы статина концентрация ХС ЛПН в крови остаётся $\geq 1,4$ ммоль/л, рекомендуется добавить к статину эзетимиб для дополнительного снижения уровня ХС ЛПН в крови и риска ишемических событий [210].

ЕОК IV (УУР В, УДД 2)

• Если при использовании максимально переносимой дозы статина в сочетании с эзетимибом концентрация ХС ЛПН в крови остаётся $\geq 1,4$ ммоль/л, рекомендуется добавить препарат из группы блокаторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (алирокумаб** или эволокумаб**) для дополнительного снижения уровня ХС ЛПН в крови и риска ишемических событий [211,212,214,215].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

Комментарии: Если на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах уровень ХС ЛНП остается значительно повышенным ($> 2,5$ ммоль/л), можно рассмотреть добавление блокатора пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 без предварительного применения эзетимиба.

3.1.8. Антитромботическая терапия

• У пациентов с ОКСбпST в начале лечения рекомендуется тройная антитромботическая терапия (сочетание АСК, ингибитора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов и антикоагулянта) с последующим переходом на сочетание АСК с ингибитором P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов или, для пациентов с показаниями к длительному применению антикоагулянтов, на сочетание перорального антикоагулянта с одним или двумя антиагрегантами [216-221, 262, 263, 267-269, 272,279, 283-294].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

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

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

Пероральные антитромбоцитарные препараты (антиагреганты) у пациентов, не имеющих показаний к длительному приему пероральных антикоагулянтов

• Длительный (неопределенно долгий) прием АСК рекомендуется всем пациентам с ОКСбпST, не имеющим противопоказаний, вне зависимости от стратегии лечения, для снижения риска суммы случаев смерти и ИМ [223-225,].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии: У пациентов, в последнюю неделю регулярно не принимавших АСК, рекомендуется начальная (нагрузочная) доза 150-325 мг (таблетку разжевать и проглотить); постоянная поддерживающая доза АСК 75-100 мг внутрь 1 раз в сутки. При непереносимости АСК вместо монотерапии АСК рекомендуется клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки [222].

• Всем пациентам с ОКСбпST, не имеющим высокого риска кровотечений, в добавление к АСК** рекомендуются ингибиторы P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов для снижения риска неблагоприятных исходов [223-225].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

■ Прасугрел (нагрузочная доза 60 мг, ежедневная поддерживающая доза 10 мг внутрь) в добавление к АСК рекомендуется при коронарном стентировании у пациентов с ОКСбпST, не получавших других ингибиторов P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов, если в нем нет противопоказаний (внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, ишемический инсульт/ТИА в анамнезе, продолжающееся кровотечение, тяжелая печеночная недостаточность) с целью снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта; тромбоз стента) [224].

ЕОК IВ (УУР А, УДД 2)

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

При выборе блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов у пациентов с ОКСбпST, следует учитывать результаты прямого сравнения тикагрелора** и прасугрела в исследования ISAR-REACT 5, в котором у больных с ОКС (59% из них с ОКСбпST), подвергнутых ЧКВ в первые часы после госпитализации, показано преимущество прасугрела (у пациентов с ОКСбпST в прием первой дозы после диагностической КГ и принятия решения о стентировании КА) над тикагрелором** (прием первой дозы до диагностической КГ) на уровне суммарной частоты развития ишемических событий (сумма случаев смерти, ИМ или инсульта за 12 месяцев) без убедительных различий в частоте крупных кровотечений.

1174

1175 • Тикагрелор** (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая 90 мг 2 раза в сутки
1176 внутри) в добавление к АСК рекомендуется пациентам с ОКСбпST со средним и высоким
1177 риском неблагоприятных исходов вне зависимости от начальной стратегии лечения и
1178 предшествующего использования клопидогрела**, если к нему нет противопоказаний
1179 (внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, продолжающееся кровотечение) с целью
1180 снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти,
1181 ИМ и инсульта; тромбоз стента) [225].

1182 **ЕОК Ib (УУР А, УДД 2)**

1183 ▪ Пациентам с ОКСбпST, которые не могут получать тикагрелор** или
1184 прасутрел или нуждаются в приеме пероральных антикоагулянтов, в добавление к АСК
1185 рекомендуется клопидогрел** (нагрузочная доза 300 или 600 мг, поддерживающая 75 мг 1
1186 раз в сутки внутри) с целью снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев
1187 сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта) [223,226,227].

1188 **ЕОК Ib (УУР А, УДД 2)**

1189 **Комментарии:** Если выполняется ЧКВ, рекомендуется нагрузочная доза
1190 клопидогрела** 600 мг; в остальных случаях рекомендуется нагрузочная доза 300 мг.

1191 • У пациентов с ОКСбпST, высоким риском ишемических и низким риском
1192 геморрагических осложнений, не переносивших в прошлом инсульт или ТИА, после
1193 прекращения парентерального введения антикоагулянта к сочетанию АСК и
1194 клопидогрела** рекомендуется рассмотреть возможность добавления ривароксабана** в
1195 дозе 2,5 мг 2 раза в сутки сроком на 12 месяцев (в отдельных случаях – вплоть до 24
1196 месяцев) с целью снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-
1197 сосудистой смерти, ИМ и инсульта; тромбоз стента) [228].

1198 **ЕОК Ib (УУР В, УДД 2)**

1199 **Комментарии:** Приема ривароксабана** в дозе 2,5 мг 2 раза в добавление к
1200 сочетанию АСК и клопидогрела** рекомендуется начинать в первую неделю после начала
1201 лечения ОКСбпST, после выполнения процедур реваскуляризации миокарда (если к ним были
1202 показания) и прекращения парентерального введения антикоагулянтов. Добавление
1203 ривароксабана** в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки не изучено в комбинации с двойной
1204 антитромбоцитарной терапией, в состав которой входят прасутрел или тикагрелор**.
1205 Данный подход не может использоваться у пациентов, нуждающихся в использовании
1206 более высоких доз пероральных антикоагулянтов (в частности, при наличии ФП).

Начинать использование ингибитора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов рекомендуется после подтверждения диагноза ОКСбпST, чтобы уменьшить риск геморрагических осложнений в случаях, когда подозрение на ОКС не подтвердится [229].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарий. Единой точки зрения о целесообразности применения ингибитора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов клопидогрела** или тикагрелора** до диагностической КГ в случаях, когда планируется раннее инвазивное лечение ОКСбпST, нет.

При ОКСбпST прасутрел не рекомендуется использовать до диагностической КГ и принятия решения о ЧКВ, поскольку такой подход не способствует приросту клинической эффективности и сопряжен с увеличением риска кровотечений [230].

ЕОК IB (УУР A, УДД 2)

У пациентов с ОКСбпST рекомендуется продолжать двойную антитромбоцитарную терапию (сочетание АСК с ингибитором P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов) на протяжении 12 месяцев вне зависимости от тактики лечения и типа установленного стента, если нет высокого риска кровотечений, с целью уменьшить риск ишемических осложнений [223-226].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

При высоком риске кровотечений у пациентов с ОКСбпST рекомендуется рассмотреть целесообразность уменьшения длительности двойной антитромбоцитарной терапии (сочетание АСК с ингибитором P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов) до 6 месяцев с целью обеспечить наилучший баланс эффективности и безопасности антитромботического лечения [231-243].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

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

Если прерывание двойной антитромбоцитарной терапии является абсолютно необходимым, следует иметь в виду, что альтернативного более безопасного варианта профилактики тромбоза стента нет. Рекомендуемая минимальная длительность двойной антитромбоцитарной терапии после установки ГМС составляет 1 месяц, после установки современных типов СВЛ – 3 месяца [229,242,243]. При отсутствии возможности выдержать даже эти сроки решение об оперативном лечении следует принимать консилиумом врачей разных специальностей, который должен оценить риски кровотечения и отмены двойной антитромбоцитарной терапии, а также учесть тип хирургического вмешательства, риск рецидива ишемии миокарда, степень поражения коронарных артерий, время, прошедшее от начала ОКС и ЧКВ, а также тип

установленных стентов. Тикагрелор** следует отменить как минимум за 3 дня, клопидогрел** как минимум за 5 дней, прасугрел – как минимум за 7 дней до планового хирургического вмешательства [242,243]. По мере возможности АСК следует продолжить, так как отмена обоих препаратов еще больше повышает риск тромбоза стента. При хирургических вмешательствах с низким риском кровотечения не следует досрочно прерывать двойную антитромбоцитарную терапию.

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

- У пациентов с ОКСбпST, высоким риском коронарных осложнений и низким риском кровотечений, рекомендуется рассмотреть возможность продления двойной антитромбоцитарной терапии (сочетание АСК с ингибитором P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов) на более длительный срок для дополнительного снижения риска неблагоприятных исходов. При этом соотношение пользы и риска продления двойной антитромбоцитарной терапии должно регулярно пересматриваться [244-249].

ЕОК ПьА (УУР В, УДД 1)

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

- У пациентов, перенесших ИМбпST, с высоким риском коронарных осложнений, не имевших кровотечений в первый год двойной антитромбоцитарной терапии (сочетание АСК с ингибитором P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов – тикагрелором** в дозе 90 мг 2 раза в сутки, прасугрелом или клопидогрелом**), рекомендуется рассмотреть возможность ее продления в виде сочетания АСК с уменьшенной дозой тикагрелора** (60 мг 2 раза в сутки внутрь) на дополнительные 36 месяцев с целью дополнительного снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта) [245,250].

ЕОК ПьВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии: К пациентам, перенесшим ИМбпST, имеющим высокий риск коронарных осложнений, относят лиц ≥ 50 лет в сочетании как минимум с одним из следующих факторов риска: возрасте ≥ 65 лет, наличие требующего медикаментозного лечения сахарный диабет (СД), два и более перенесенных ИМ, многососудистый коронарный атеросклероз, ХБП со рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

- Через 12 месяцев после ОКСбпST у пациентов с высоким риском тромботических осложнений атеросклероза и невысоким риском кровотечений рекомендуется рассмотреть возможность перехода на длительное использование сочетания АСК с ривароксабаном** в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки внутрь с целью дополнительного снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта) [251].

ЕОК ПьВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии: К пациентам с высоким риском тромботических осложнений атеросклероза рекомендуется относить лиц, перенесших ИМбпST или имеющих многососудистый коронарный атеросклероз с гемодинамически значимыми стенозами в случаях, когда возраст составляет ≥ 65 лет или имеется атеросклеротическое поражение других сосудистых бассейнов, или как минимум два из следующих факторов риска: курение, СД, нетяжелая хроническая сердечная недостаточность, нелакунарный ишемический инсульт в анамнезе, ХБП с рСКФ 15-60 мл/мин/1,73 м².

- У пациентов с ОКСбпST во время двойной антитромбоцитарной терапии рекомендуется использовать ингибиторы протонного насоса для снижения риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [252-256].

ЕОК IА (УУР А, УДД 2)

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

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

• В некоторых случаях в первые 12 месяцев после ОКСбпСТ у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию с использованием сочетания АСК с прасугрелом или тикагрелором**, рекомендуется рассмотреть возможность перехода на сочетание АСК с клопидогрелом** с целью уменьшения риска кровотечений, сохранения приверженности к двойной антитромбоцитарной терапии или изменения состава антитромботической терапии из-за возникновения показаний к длительному применению антикоагулянтов [257-259].

ЕОК ПьВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии: *Возможные основания для перехода с прасугрела или тикагрелора** на клопидогрел** в первые 12 месяцев после ОКСбпСТ: появление или повторение клинически значимых кровотечений, причину которых невозможно выявить или устранить; небольшие повторяющиеся (“надоедливые”) кровотечения, источник которых устранить не удастся, сказывающиеся на приверженности к лечению; побочные эффекты тикагрелора** (одышка, клинические проявления гиперурикемии); возникновение показаний к длительному лечению антикоагулянтами (ФП, ТГВ/ТЭЛА, тромб в полости левого желудочка, имплантация искусственного клапана сердца); возникновение ишемического инсульта или ТИА у получающих прасугрел; желание пациента уменьшить кратность приема препарата (перехода с тикагрелора** на клопидогрел**) и число принимаемых таблеток (переход с тикагрелора** или прасугрела на фиксированную комбинацию АСК с клопидогрелом**) с целью улучшения приверженности к лечению; ограниченная доступность прасугрела или тикагрелора**, не позволяющая обеспечить их регулярный прием.*

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

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

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

*2) Спустя 30 дней от начала лечения ОКС и/или ЧКВ: прием внутрь 75 мг клопидогрела** через 24 часа от последнего приема прасугрела; прием внутрь 600 мг*

клопидогрела** через 24 часа от последнего приема тикагрелора**. При переходе на клопидогрел** из-за кровотечения или его опасения следует рассмотреть начало приема клопидогрела** с поддерживающей дозы (75 мг). В последующем доза клопидогрела** 75 мг 1 раз в сутки.

Парентеральные антитромбоцитарные препараты (антиагреганты)

- У пациентов с ОКСбпСТ в условиях широкого применения двойной антитромбоцитарной терапии парентеральное введение ингибиторов гликопротеинов (ГП) IIb/IIIa тромбоцитов рекомендуется только как спасительное средство при возникновении тромботических осложнений или феномена slow/no-reflow время ЧКВ с целью уменьшить последствия осложнений ЧКВ.

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

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

Ингибиторы ГП IIb/IIIa тромбоцитов должны использоваться вместе с парентеральными антикоагулянтами.

- При ОКСбпСТ применение ингибиторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов у пациентов с неизвестной коронарной анатомией не рекомендуется из-за отсутствия доказательств преимущества такого подхода и увеличения риска кровотечений [260,261].

ЕОК Ia (УУР А, УДД 2)

Парентеральные антикоагулянты

- У пациентов с подтвержденным диагнозом ОКСбпСТ рекомендуется парентеральное введение антикоагулянтов, если к ним нет противопоказаний, с целью снижения риска неблагоприятного исхода (сумма случаев смерти и ИМ) [262,263].

ЕОК Ia (УУР А, УДД 1)

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

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

- При ОКСбпСТ вне зависимости от стратегии лечения рекомендуется фондапаринукс натрия (2,5 мг подкожно ежедневно) как имеющий наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности, если к нему нет противопоказаний [264,265].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

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

- У пациентов с ОКСбпСТ эноксапарин натрия** (подкожно 1 мг/кг каждые 12 часов) вызывает больше кровотечений, чем фондапаринукс натрия, поэтому его рекомендуется использовать, когда фондапаринукс натрия недоступен [263,267].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

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

- Если пациент с ОКСбпСТ получал эноксапарин натрия** до ЧКВ, его следует продолжить и во время процедуры, чтобы исключить смену антикоагулянта во время вмешательства [268].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 2)

- При ОКСбпСТ переход с внутривенного введения НФГ** на эноксапарин натрия** и с эноксапарина натрия** на внутривенное введение НФГ** не рекомендуется, поскольку это повышает риск кровотечений [269].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

• При ОКСбпST внутривенное введение НФГ** рекомендуется в случаях, когда фондапаринукс натрия и эноксапарин натрия** противопоказаны (в частности, из-за выраженной почечной недостаточности), или во время ЧКВ у пациентов, не получавших парентеральные антикоагулянты, или на фоне начатого лечения фондапаринуксом натрия [265,270,271].

ЕОК ІВ (УУР А, УДД 2)

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

• При ОКСбпST бивалирудин (внутривенно болюс 0,75 мг/кг и инфузия 1,75 мг/кг/час) рекомендуется использовать в качестве альтернативы НФГ** для антитромботической поддержки ЧКВ. Инфузию рекомендуется начать одновременно с ЧКВ и продолжать до 4 часов после его завершения [272-279].

ЕОК ІЬА (УУР В, УДД 1)

Комментарии: Рекомендация использовать бивалирудин как альтернативу сочетанию НФГ** с ингибиторами ГП ІЬ/ІІІа тромбоцитов время ЧКВ у пациентов с ОКСбпST утратила актуальность, поскольку в условиях широкого распространения двойной антитромбоцитарной терапии применение ингибиторов ГП ІЬ/ІІІа тромбоцитов в основном ограничивается случаями возникновения тромботических осложнений во время ЧКВ. Бивалирудин в той же дозе может использоваться при срочном ЧКВ у пациентов, получавших прямые пероральные антикоагулянты.

Антитромботическая терапия у пациентов с ОКСбпST, нуждающихся в длительном использовании пероральных антикоагулянтов.

• При необходимости в длительном использовании пероральных антикоагулянтов у пациентов с ОКСбпST, подвергнутых коронарному стентированию, рекомендуется комбинация перорального антикоагулянта с АСК и клопидогрелом** (тройная антитромботическая терапия) длительностью от 1 до 3 месяцев с переходом на

сочетание перорального антикоагулянта с клопидогрелом** или АСК (двойная антитромботическая терапия) вплоть до 12-го месяца и последующей отменой антитромбоцитарных препаратов (переходом на монотерапию пероральным антикоагулянтом) для снижения риска коронарных и тромбоемболических осложнений [280-282].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

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

Продление тройной антитромботической терапии вплоть до 3 (реже до 6) месяцев можно рассматривать у пациентов с низким риском кровотечений и высоким риском коронарных осложнений, связанным с наличием ОКС, а также анатомических особенностей и возможных осложнений процедуры ЧКВ (тромбоз стента в анамнезе, возникший на адекватной антитромбоцитарной терапии; имплантация СВЛ первого поколения; стентирование единственной оставшейся коронарной артерии; диффузное многососудистое поражение у пациентов СД; рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²; одновременная имплантация ≥ 3 стентов; одновременное вмешательство на 3-х и более стенозах; бифуркационное стентирование и с установкой двух стентов; длина стентированных сегментов > 60 мм; вмешательство на хронических окклюзиях; ИМ с подъёмом сегмента ST в анамнезе).

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

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

- При необходимости в длительном использовании пероральных антикоагулянтов у пациентов с ОКСбпST, подвергнутых коронарному стентированию, в случаях, когда опасность кровотечений превосходит риск коронарных осложнений, рекомендуется ранний переход на двойную антитромботическую терапию, состоящую из

перорального антикоагулянта и клопидогрела**, для снижения риска кровотечений [283-287].

ЕОК ІА (УУР А, УДД 1)

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

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

- У пациентов с ОКСбпСТ, нуждающихся в длительном использовании пероральных антикоагулянтов, которым не выполнялось коронарное стентирование, рекомендуется сочетание одного антитромбоцитарного препарата с пероральным антикоагулянтом (двойная антитромботическая терапия) для снижения риска кровотечений [280,286,288].

ЕОК ІаВ (УУР В, УДД 2)

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

- У пациентов с ОКСбпСТ и неклапанной ФП, нуждающихся в сочетании антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов, прямые пероральные антикоагулянты рекомендуется предпочесть антагонистам витамина К, если к прямым пероральным антикоагулянтам нет противопоказаний, с целью снижения риска кровотечений [284-287,289-291].

ЕОК ІА (УУР А, УДД 1)

Комментарии: Данные о сравнительной эффективности прямых пероральных антикоагулянтов и варфарина** при ОКС ограничены анализом подгрупп в рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с неклапанной ФП.

У пациентов с ОКСбпST и неклапанной ФП, нуждающихся в сочетании антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов, рекомендуется апиксабан** в дозах, предназначенных для пациентов с неклапанной ФП (5 мг 2 раза в сутки; при наличии как минимум 2 из указанных факторов – возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин в крови ≥ 133 мкмоль/л – 2,5 мг 2 раза в сутки), если к нему нет противопоказаний, с целью снижения риска коронарных и кардиоэмболических осложнений [286].

ЕОК IV (УУР В, УДД 2)

Комментарии: По имеющимся данным апиксабан** безопаснее варфарина** в составе двойной и тройной антитромботической терапии при сходной с варфарином** частоте коронарных осложнений. Апиксабан** изучен как на пациентах с ОКС, подвергнутых коронарному стентированию, так и при неинвазивном лечении ОКС.

У пациентов с ОКСбпST и неклапанной ФП, подвергнутых коронарному стентированию, нуждающихся в сочетании антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов, рекомендуется дабигатрана этексилат** в дозах 150 мг 2 раза в сутки или 110 мг 2 раза в сутки, если к нему нет противопоказаний, с целью снижения риска коронарных и кардиоэмболических осложнений [285].

ЕОК IV (УУР В, УДД 2)

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

У пациентов с ОКСбпST и неклапанной ФП, подвергнутых коронарному стентированию, нуждающихся в сочетании антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов, рекомендуется ривароксабан** в дозах 20 мг 1 раз в сутки (при клиренсе креатинина 30-50 мл/мин – 15 мг 1 раз в сутки) или 15 мг 1 раз в сутки (у пациентов с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин – 10 мг 1 раз в сутки), если к нему нет

противопоказаний, с целью снижения риска коронарных и кардиоэмболических осложнений [284].

ЕОК ІВ (УУР В, УДД 2)

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

- У пациентов с ОКСбпST при применении антагонистов витамина К в сочетании с антитромбоцитарными препаратами рекомендуется поддерживать МНО на нижней границе терапевтического диапазона, а время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне должно составлять не менее 70%, для сохранения надлежащей эффективности и снижения риска кровотечений [284-286,292-294].

ЕОК ІаВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии: Целевые значения МНО при использовании антагонистов витамина К в сочетании с антитромбоцитарными препаратами составляют 2,0-2,5 и могут быть выше в некоторых клинических ситуациях (у пациентов с механическими протезами клапанов сердца, при тромбоэмболических осложнениях на фоне указанных значений МНО).

- При планируемом раннем инвазивном лечении ОКСбпST у пациентов, получающих пероральный антикоагулянт, не рекомендуются применять ингибиторы P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов до получения результатов КГ из-за высокого риска кровотечений.

Комментарии: При ЧКВ у пациентов с ОКСбпST, получающих пероральные антикоагулянты, рекомендуется использовать сочетание АСК и клопидогрела**.

ЕОК ІС (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ОКСбпST на период тройной антитромботической терапии (сочетание перорального антикоагулянта с клопидогрелом** и АСК) рекомендуется использовать ингибиторы протонного насоса для снижения риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [252,295-297].

ЕОК ІВ (УУР А, УДД 2)

Комментарий. Возможность ослабления антитромбоцитарного эффекта клопидогрела** продемонстрирована при его сочетании с оменпразолом** или

эзомерпазолом**, но не с пантопрозолом или рабепразолом. Вместе с тем, нет доказательств, что эти лекарственные взаимодействия оказывают неблагоприятное влияние на клинические результаты лечения.

3.1.9. Иное медикаментозное лечение

- У пациентов с ОКСбпST, СД и уровнем глюкозы выше 10 ммоль/л рекомендуется использование сахароснижающих лекарственных средств для снижения риска осложнений, связанных с СД [298-303].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии: Целевой уровень глюкозы в крови и гликированного гемоглобина при лечении ОКС не определен и должен выбираться с учетом сопутствующих заболеваний (допустимы более высокие уровни у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, в пожилом возрасте, при длительно существующем сахарном диабете, выраженной сопутствующей патологии). Следует избегать эпизодов снижения концентрации глюкозы в крови ниже 6 ммоль/л. Гипергликемия, выявляемая у пациентов с ОКС без предшествующего СД, называется транзиторной гипергликемией. При транзиторной гипергликемии решить вопрос о наличии СД позволяет измерение гликированного гемоглобина и решение о проведении сахароснижающей терапии принимается в зависимости от клинической ситуации, однако при повышении глюкозы в крови более 10,0 ммоль/л рекомендуется начало сахароснижающей терапии.

Наличие у пациента с ОКСбпST СД 2 типа не является обязательным показанием к переводу на инсулинотерапию; многие могут продолжать проводимую ранее сахароснижающую терапию. Эффективность и безопасность некоторых современных сахароснижающих средств при ОКС (фактически – в период госпитализации) не изучена. Это положение относится к агонистам рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторам дипептидил пептидазы-4 (глиптинам), ингибиторам натрийглюкозного котранспортера 2 типа (глифлозинам). Сроки назначения/возобновления приема этих лекарственных средств у пациентов, перенесших ОКСбпST, должны быть индивидуальными.

- У пациентов с ОКСбпST и СД рекомендуется отменить производные сульфонилмочевины и воздержаться от их использования при последующем ведении, в том числе амбулаторном, из-за угрозы возникновения гипогликемии и увеличения риска ишемических событий.

ЕОК IIcC (УУР С, УДД 5)

У пациентов с ОКСбпST и СД рекомендуется отменить тиазолидиндионы и воздержаться от их использования при последующем ведении, в том числе амбулаторном, из-за угрозы возникновения сердечной недостаточности.

ЕОК ШС (УУР С, УДД 5)

У пациентов с ОКСбпST и СД при поступлении в стационар рекомендуется временно отменить бигуаниды и воздержаться от их использования в первые дни госпитализации из-за угрозы возникновения лактоцидоза.

ЕОК ШС (УУР С, УДД 5)

Комментарии: Сроки возобновления приема бигуанидов, основным представителем которых является метформин, индивидуальны. При решении вопроса о назначении/возобновлении приема метофромин следует учитывать планируемые диагностические/лечебные процедуры с использованием внутривенного введения рентгеноконтрастных средств (отмена метформина перед остроченными КГ/ЧКВ обязательна), наличие нарушенной функции почек, факт наличия и тяжесть сердечной недостаточности.

У пациентов с ОКСбпST и гипергликемией рекомендуется временно воздержаться от применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозинов) из-за возможного увеличения риска развития контраст-индуцированной нефропатии перед диагностическими и лечебными вмешательствами с использованием рентгеноконтрастных препаратов.

ЕОК ШС (УУР С, УДД 5)

У пациентов с ОКСбпST и СД для контроля гипергликемии до очевидной стабилизации состояния, позволяющей использовать пероральные сахароснижающие средства, рекомендуется использовать инсулин** для уменьшения риска осложнений, связанных с СД.

ЕОК ПьС (УУР С, УДД 5)

Комментарии: Пациенты с ОКСбпST без нарушения сознания и других серьезных осложнений, способные самостоятельно принимать пищу, могут находиться на подкожной инсулинотерапии, при условии, что она позволяет поддерживать целевой диапазон гликемии и избегать гипогликемии. Методом выбора для быстрого и управляемого достижения компенсации углеводного обмена является непрерывная внутривенная инфузия инсулина короткого (ультракороткого) действия, при необходимости – в сочетании с внутривенной инфузией глюкозы.

У пациентов с ОКСбпST (с СД и без него) не рекомендуется использовать глюкозо-инсулиновую и глюкозо-инсулиново-калиевую смесь из-за отсутствия доказательств положительного влияния смертность и частоту осложнений [304].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 1).

У пациентов с ОКСбпST не рекомендуются использовать нестероидные противовоспалительные средства (за исключением низких доз АСК** в качестве антиагреганта) из-за неблагоприятного влияния на прогноз [305-307].

ЕОК IВ (УУР А, УДД 2)

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

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

ЕОК IIbС (УУР С, УДД 5)

Пациентам с ОКСбпST и устойчивыми суправентрикулярными или желудочковыми тахикардиями с ишемией миокарда, острой сердечной недостаточностью или остановкой кровообращения, рекомендуется немедленное проведение электрической кардиоверсии для предотвращения прогрессирования осложнений и смерти [308-310].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

Комментарии: *Рекомендуется использовать оборудование, обеспечивающее синхронизированные бифазные разряды.*

Пациентам с ОКСбпST, у которых были зарегистрированы желудочковые тахикардии, рекомендуется коррекция гипокалиемии, гипомгнезии и применение бета-блокаторов для уменьшения риска утяжеления желудочковых аритмий и аритмической смерти [311].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

Комментарии: *При отсутствии противопоказаний следует рассмотреть возможность внутривенного введения бета-блокаторов. При недостаточной эффективности или невозможности применения бета-адреноблокаторов для устранения симптомных эпизодов суправентрикулярных и желудочковых аритмий может быть использован амиодарон**. У пациентов с неустойчивыми, бессимптомными и гемодинамически незначимыми желудочковыми аритмиями назначение*

антиаритмических препаратов до проведения реваскуляризации миокарда, а также профилактическое применение антиаритмических препаратов нецелесообразно.

3.2. Инвазивное лечение

3.2.1. Выбор стратегии лечения пациента с ОКСбпСТ в стационаре

- У пациентов с ОКСбпСТ на основании оценки риска неблагоприятного исхода рекомендуется выбрать и реализовать одну из стратегий лечения в стационаре (КГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда в первые 2-72 часа после госпитализации или первоначальное неинвазивное лечение) с целью улучшить прогноз и обеспечить контроль симптомов заболевания [312].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

- Комментарии:** К критериям очень высокого риска относятся: неустойчивость

- У пациентов с ОКСбпСТ и признаками очень высокого риска неблагоприятного исхода рекомендуется проведение КГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда в первые 2 часа после госпитализации с целью снижения риска рецидива ишемии миокарда, сокращения длительности госпитализации и улучшении прогноза (уменьшения риска суммы случаев смерти, ИМ или инсульта) [312-324].

ЕОК I (УУР A, УДД 1)

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

1727 кровообращения. Сразу вслед за этим, при отсутствии явных некоронарных причин, им
1728 следует выполнить КГ. Для большинства пациентов может быть достаточно ЧКВ в
1729 области симптом-связанного стеноза.

1730 Если ОКСбпST развился в стационаре, отсчет времени до КГ рекомендуется
1731 начать с момента обращения пациента за помощью.

1732 • У пациентов с ОКСбпST и признаками высокого риска неблагоприятного
1733 исхода рекомендуется проведение КГ с намерением выполнить реваскуляризацию
1734 миокарда в первые 24 ч после госпитализации с целью снижения риска рецидива ишемии
1735 миокарда, сокращения длительности госпитализации и улучшения прогноза (уменьшения
1736 риска суммы случаев смерти, ИМ или инсульта) [313-319].

1737 **ЕОК IА (УУР А, УДД 1)**

1738 **Комментарии:** К критериям высокого риска относятся подъем или снижение
1739 концентрации сердечного тропонина в крови, соответствующие критериям ИМ;
1740 динамические смещения сегмента ST или изменения зубца Т (с симптомами или
1741 бессимптомные); риск по шкале GRACE >140 баллов. У пациентов данной категории не
1742 должно быть признаков очень высокого риска при поступлении или в ходе наблюдения в
1743 стационаре, когда КГ должна быть выполнена в неотложном порядке. Стационары без
1744 возможностей для выполнения ЧКВ должны срочно переводить таких пациентов в
1745 инвазивные центры.

1746 Если ОКСбпST развился в стационаре, отсчет времени до КГ рекомендуется
1747 начать с момента обращения пациента за помощью.

1748 • У пациентов с ОКСбпST и признаками умеренного (промежуточного) риска
1749 неблагоприятного исхода рекомендуется проведение КГ с намерением выполнить
1750 реваскуляризацию миокарда, которую можно отсрочить до 72 ч после госпитализации, с
1751 целью снижения риска рецидива ишемии миокарда [320,321].

1752 **ЕОК IА (УУР А, УДД 1)**

1753 **Комментарии:** К критериям умеренного (промежуточного) риска относятся СД;
1754 почечная недостаточность ($\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$); ФВ ЛЖ ниже 40% или застойная
1755 сердечная недостаточность; ранняя постинфарктная стенокардия; недавнее ЧКВ;
1756 операция КШ в анамнезе; риск по шкале GRACE от 109 до 140 баллов; ишемия миокарда
1757 при неинвазивных стресс-тестах. Это время не может быть превышено даже тогда,
1758 когда для проведения КГ (и последующего вмешательства) требуется перевод в другой
1759 стационар.

1760 Если ОКСбпST развился в стационаре, отсчет времени до КГ рекомендуется
1761 начать с момента обращения пациента за помощью.

У пациентов с ОКСбпСТ без повторения симптомов ишемии и без критериев очень высокого, высокого и умеренного риска неблагоприятного исхода рекомендуется неинвазивное лечение. Для окончательного решения о целесообразности инвазивного лечения (КГ до выписки из стационара и возможная реваскуляризация по ее итогам) для более точной оценки риска неблагоприятного исхода рекомендуется выполнить стресс-тест, оптимально с визуализацией миокарда или с оценкой его сократимости [322-324].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

3.2.2. Способы инвазивного лечения

У большинства пациентов с однососудистым поражением рекомендуется выполнять ЧКВ на симптом-связанном стенозе (окклюзии) сразу после КГ с целью снижения риска развития повторного ИМ. У пациентов с многососудистым поражением выбор метода реваскуляризации требует специального обсуждения с учетом клинического состояния пациента, его предпочтений, распространенности и особенностей коронарного атеросклероза, наличия сопутствующих заболеваний, возможности длительно использовать двойную антитромбоцитарную терапию, потребности в длительном использовании антикоагулянтов. При выборе метода реваскуляризации рекомендуется использовать индекс SYNTAX и те же принципы, что используются для пациентов со стабильной ИБС [325-327].

ЕОК IВ (УУР В, УДД 2)

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

При ОКСбпСТ ЧКВ со стентированием рекомендуется предпочесть баллонной ангиопластике с целью снижения риска развития повторного ИМ и повторных реваскуляризаций [328].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

При ОКСбпСТ рекомендуется использовать современные типы СВЛ, а не ГМС с целью снижения риска повторных реваскуляризаций [329-336].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

При ОКСбпСТ у пациентов с планируемой непродолжительной двойной антитромбоцитарной терапией (в течение 1 месяца) из-за высокого риска кровотечений современные типы СВЛ рекомендуется предпочесть ГМС [337-339].

1797 **ЕОК ПЬВ (УУР В, УДД 2)**

1798 **Комментарии:** *Безопасность прекращения двойной антитромбоцитарной*
1799 *терапии через 1 месяц после имплантации СВЛ у пациентов ОКС изучена недостаточно и*
1800 *оценена не для всех современных типов СВЛ.*

1801 • При ОКСбпСТ в качестве предпочтительного для КГ и ЧКВ рекомендуется
1802 доступ через лучевую артерию с целью снижения риска развития кровотечений, смерти,
1803 крупных сердечно-сосудистых осложнений и осложнений в месте пункции при условии
1804 освоенности этого доступа в учреждении, оказывающем помощь пациентам с ОКСбпСТ
1805 [340,341].

1806 **ЕОК IА (УУР А, УДД 1)**

1807 • При наличии показаний к реваскуляризации миокарда и невозможности
1808 выполнить ЧКВ у пациентов с ОКСбпСТ рекомендуется рассматривать выполнение
1809 операции КШ, которая является методом выбора при отсутствии подходящей для ЧКВ
1810 анатомии или наличии механических осложнений ИМ (разрыв свободной стенки ЛЖ,
1811 разрыв межжелудочковой перегородки, разрыв папиллярных мышц или хорд створок
1812 митрального клапана) [342,343].

1813 **ЕОК IС (УУР С, УДД 4)**

1814 • Если принято решение об операции КШ у пациентов с ОКСбпСТ и
1815 нестабильностью гемодинамики, продолжающейся ишемией миокарда и поражением
1816 коронарных артерий с очень высоким риском неблагоприятного исхода, ее рекомендуется
1817 выполнить как можно скорее, не дожидаясь восстановления функции тромбоцитов после
1818 отмены ингибитора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов [344].

1819 **ЕОК IС (УУР С, УДД 4)**

1820 • Если принято решение об операции КШ у пациентов с ОКСбпСТ без
1821 нестабильности гемодинамики, продолжающейся ишемии миокарда и поражения
1822 коронарных артерий с очень высоким риском неблагоприятного исхода, ее рекомендуется
1823 выполнить через несколько дней на фоне относительной стабилизации и отмены
1824 ингибитора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов с целью снижения риска кровотечений
1825 [215,216,345-352].

1826 **ЕОК ПaВ (УУР В, УДД 2)**

1827 **Комментарии:** *В отсутствии данных рандомизированных исследований,*
1828 *оптимальный временной интервал между диагностической КГ и выполнением не*
1829 *экстренного КШ при ОКСбпСТ выбирается индивидуально. У пациентов без признаков*
1830 *продолжающейся ишемии миокарда и нестабильности гемодинамики операцию КШ*

желательно выполнять на минимум через 3 суток после отмены тикагрелора**, 5 суток после отмены клопидогрела** и 7 суток после отмены прасугрела [215,216].

- При необходимости укорочении временного интервала между отменой ингибитора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов и операцией КШ для определения наиболее безопасного времени вмешательства рекомендуется рассмотреть возможность оценки функции тромбоцитов [353-358].

ЕОК ПЬВ (УУР С, УДД 3)

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

- У пациентов с ОКСбпСТ прием АСК** рекомендуется продолжать до операции КШ с целью снижения риска рецидива ишемии миокарда [359,360].

ЕОК ІВ (УУР В, УДД 1)

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

- У пациентов с ОКСбпСТ лечение АСК** рекомендуется возобновить через 6-24 ч после окончания операции КШ с целью снижения смертности и риска повторного ИМ [361-363].

ЕОК ІА (УУР А, УДД 1)

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

- У пациентов с ОКСбпСТ рекомендуется возобновить прием ингибитора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов, как только это станет возможно, исходя из риска послеоперационных кровотечений для снижения риска повторных ишемических событий [364-366].

ЕОК ІС (УУР В, УДД 3)

3.2.3. Особенности инвазивного лечения ОКСбпСТ у пациентов с сахарным диабетом

- У пациентов с ОКСбпСТ и сахарным диабетом рекомендуется инвазивная стратегия лечения с целью снижения риска смертельных исходов и повторного ИМ [367-369].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

- У стабилизированных пациентов с ОКСбпST и сахарным диабетом, имеющих многососудистое поражение и приемлемый хирургический риск, операция КШ предпочтительнее ЧКВ для снижения риска повторного ИМ и реваскуляризации миокарда [370-372].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

- У пациентов с ОКСбпST и сахарным диабетом при ЧКВ рекомендуются использовать СВЛ с целью снижения риска повторных реваскуляризации миокарда [373-375].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

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

- У пациентов с ОКСбпST и сахарным диабетом рекомендуется принимать во внимание более высокий риск развития контраст-индуцированной нефропатии, что необходимо учитывать при определении показаний к проведению исследований с введением рентгеноконтрастных препаратов, выборе их объема, а также при принятии решения об использовании активной профилактики (гидратация), когда это позволяет состояние пациента [376].

ЕОК IС (УУР В, УДД 3)

Комментарии: *Если пациент получает метформин**, после КГ/ЧКВ можно ожидать ухудшения функции почек. Поэтому до КГ/ЧКВ рекомендуется отменить метформин**, а в случаях, когда эти вмешательства нельзя отсрочить, тщательно мониторировать функцию почек.*

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

- У пациентов с ОКСбпST и хронической болезнью почек (ХБП), многососудистым поражением коронарного русла, приемлемым хирургическим риском и ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года операция КШ предпочтительнее ЧКВ с целью снижения риска повторного ИМ и повторных реваскуляризации миокарда [377,378].

ЕОК IIaВ (УУР В, УДД 2)

- У пациентов с ОКСбпST и ХБП, многососудистым поражением коронарного русла, высоким хирургическим риском и ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года ЧКВ предпочтительнее операции КШ [379,380].

1901 **ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)**

1902 • У пациентов с ОКСбпST и ХБП коронарная ангиография и ЧКВ
1903 рекомендуются после тщательной оценки соотношения риска и пользы, с учетом
1904 выраженности нарушения функции почек [381].

1905 **ЕОК IB (УУР В, УДД 3)**

1906 • У пациентов с ОКСбпST и ХБП при ЧКВ рекомендуется предпочесть
1907 современные типы СВЛ, а не ГМС с целью снижения риска повторного ИМ и повторных
1908 реваскуляризаций миокарда [382,383].

1909 **ЕОК IB (УУР В, УДД 3)**

1910 • У пациентов с ХБП при инвазивной стратегии лечения ОКСбпST
1911 рекомендуется гидратация изотоническим раствором хлорида натрия** и применение
1912 низко- или изоосмолярного контрастного вещества (в минимальном объеме) для
1913 профилактики острого повреждения почек [384-392].

1914 **ЕОК IA (УУР А, УДД 1)**

1915 **Комментарии:** У пациентов с умеренной или тяжелой ХБП (рСКФ 15-44
1916 мл/мин/1,73 м²) рекомендуется ограничить объем вводимого контрастного вещества
1917 (соотношение объема контраста к рСКФ <3,7). Если ожидаемый объем контрастного
1918 вещества во время КГ/ЧКВ превышает 100 мл, рекомендуется гидратации с
1919 использованием изотонического раствора хлорида натрия** – внутривенная инфузия со
1920 скоростью 1 мл/кг/час за 12 часов до процедуры и как минимум 24 часа после ее окончания
1921 (для пациентов с ФВ ЛЖ ≤35% или хронической сердечной недостаточностью более 2
1922 функционального класса по NYHA – 0,5 мл/кг/ч). Возможно также использование методик
1923 с гидратацией под контролем центрального венозного давления или внутривенным
1924 введением фуросемида** с восполнением объема потерянной жидкости изотоническим
1925 раствором хлорида натрия.

1926 У пациентов с тяжелой ХБП (рСКФ 15-29 мл/мин/1,73 м²) может быть
1927 рассмотрена целесообразность профилактической гемофильтрации за 6 часов до ЧКВ с
1928 замещением жидкости со скоростью 1000 мл/час без ее потери и гидратация как минимум
1929 24 часа после процедуры.

1930

1931 **3.2.5. Особенности инвазивного лечения ОКСбпST при кардиогенном шоке**

1932 • У пациентов с ОКСбпST и кардиогенным шоком рекомендуется экстренная
1933 КГ для оценки возможности реваскуляризации миокарда [393,394].

1934 **ЕОК IB (УУР В, УДД 2)**

У пациентов с ОКСбпСТ и кардиогенным шоком рекомендуется предпочесть ЧКВ с восстановлением кровотока по симптом-связанной артерии независимо от времени возникновения симптомов; в рамках первичной процедуры рутинное вмешательство на остальных артериях не рекомендуется из-за опасности увеличения смертности и развития острого повреждения почек [395-397].

ЕОК ІВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии: У пациентов с многососудистым поражением и ИМ при кардиогенном шоке продемонстрировано преимущество стратегии ЧКВ только симптом-связанной артерии с возможной поэтапной реваскуляризацией по сравнению со стратегией одноэтапного многососудистого ЧКВ.

У пациентов с ОКСбпСТ и кардиогенным шоком экстренная операция КШ рекомендуется в случаях, когда коронарная анатомия не подходит для ЧКВ [394,395].

ЕОК ІВ (УУР В, УДД 2)

У пациентов с ОКСбпСТ и кардиогенным шоком рутинное использование баллонной внутриаортальной контрпульсации не рекомендуется [398-401].

ЕОК ІІВ (УУР В, УДД 1)

У отдельных пациентов с механическими осложнениями ОКСбпСТ (разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв межжелудочковой перегородки, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана) и нестабильностью гемодинамики/кардиогенным шоком рекомендуется рассмотреть использование баллонной внутриаортальной контрпульсации с целью повышения выживаемости [402].

ЕОК ІІаС (УУР С, УДД 4)

У отдельных пациентов с ОКСбпСТ и кардиогенным шоком рекомендуется рассмотреть возможность кратковременного использования экстракорпоральной мембранной оксигенации, а также устройств механической поддержки кровообращения с целью повышения выживаемости [402].

ЕОК ІІбС (УУР С, УДД 4)

При механических осложнениях ИМ (разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв межжелудочковой перегородки, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана) с нестабильностью гемодинамики у пациентов с ОКСбпСТ рекомендуется экстренное хирургическое или эндоваскулярное вмешательство на основании решения консилиума с целью повышения выживаемости [403].

ЕОК ІС (УУР С, УДД 4)

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации.

- Всех пациентов, перенесших ОКСбпST, рекомендуется включить в программы кардиореабилитации (КР), нацеленные на изменение образа жизни, коррекцию факторов риска ИБС, улучшение качества жизни и повышение приверженности к лечению, с целью замедлить прогрессирования заболевания и улучшить прогноз [404-421].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

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

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

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

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

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

- Для реализации программы КР пациентов, перенесших ОКСбпST, рекомендуется сформировать мультидисциплинарную команду специалистов (кардиологи,

терапевт/врач общей практики, диетолог, врач/инструктор ЛФК, психолог, медицинские сестры) [405,407,408,422-433].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

- Всем пациентам после ОКСбпST рекомендуется участие в реабилитационной программе, включающей дозированные физические нагрузки, для улучшения кардиореспираторной работоспособности и функциональных возможностей, благоприятного влияния на факторы риска ИБС, снижения риска нефатальных ишемических событий и смертности [432,434-440].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

- После ОКСбпST рекомендуются: умеренные аэробные тренировки на выносливость, реализуемые в первые 2-6 недель в контролируемых условиях; тренировки не менее 3 раз в неделю (оптимально – ежедневно) продолжительностью не менее 30 минут; постоянный уровень нагрузки в течение всей основной фазы тренировки (однако для очень детренированных пациентов и пациентов с сердечной недостаточностью более подходящими могут быть интервальные тренировки низкой интенсивности) [420,441,442].

ЕОК IС (УУР С, УДД 5)

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

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.

5.1. Профилактика

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

- Среди пациентов, перенесших ОКСбпST, рекомендуются выявление курильщиков и регулярные вмешательства, направленные на полный отказ от курения, включая пассивное курение, с целью снижения смертности [443-453].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

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

- Всем пациентам, перенесшим ОКСбпСТ, рекомендуется придерживаться принципов здорового питания для снижения риска ишемических событий [419,421,454-461].

ЕОК IА (УУР В, УДД 2)

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

- Всем пациентам, перенесшим ОКСбпСТ, рекомендуется нормализация массы тела для снижения риска ишемических событий [419,462-464].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

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

- Всем пациентам, перенесшим ОКСбпСТ, рекомендуется поддержание АД на целевом уровне для снижения риска ишемических событий и смерти [465-467].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

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

- У пациентов с СД, перенесших ОКСбпСТ, для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений СД рекомендуется проводить лечение, направленное на поддержание выбранного совместно с эндокринологом индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (у большинства пациентов — ниже 7,0%) для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений СД [468-470].

ЕОК IIaВ (УУР В, УДД 2)

2072 **Комментарии:** У пациентов с СД 2 типа перспективно использование
2073 антагонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторов натрий-
2074 глюкозного котранспортера 2 типа, способствующих снижению частоты сердечно-
2075 сосудистых осложнений у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистых
2076 заболеваниями или высоким сердечно-сосудистым риском.

2077 • У пациентов, перенесших ОКСбпST, с высоким уровнем стресса, тревожной
2078 и депрессивной симптоматикой рекомендуются психологическое консультирование
2079 (мультимодальные поведенческие вмешательства), психотерапия и психофармакотерапия
2080 для улучшения психологического статуса, снижения риска сердечно-сосудистых
2081 осложнений и сердечно-сосудистой смерти [471-474].

2082 **ЕОК IА (УУР В, УДД 1)**

2083 • Пациентов, перенесших ОКСбпST, рекомендуется направлять на программы
2084 КР и использовать фиксированные комбинации препаратов для увеличения
2085 приверженности к лечению [475-476].

2086 **ЕОК IIaВ (УУР В, УДД 2)**

2087 • Всем пациентам, перенесшим ОКСбпST, рекомендуется ежегодная
2088 вакцинация против гриппа для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений и
2089 смерти [477-482].

2090 **ЕОК IВ (УУР В, УДД 2)**

2091 • После ОКСбпST у пациентов с сердечной недостаточностью, сохраняющейся
2092 на фоне оптимальной медикаментозной терапии, и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ как минимум через 40
2093 дней от начала заболевания, которые не подходит для процедур реваскуляризации
2094 миокарда, рекомендуется имплантации кардиовертера-дефибриллятора (или прибора для
2095 ресинхронизирующей терапии с функцией кардиовертера-дефибриллятора при наличии
2096 показаний) для профилактики внезапной сердечной смерти [483,484].

2097 **ЕОК IА (УУР А, УДД 2)**

2098 • У пациентов с ОКСбпST и сохраняющейся ишемией миокарда (включая
2099 выявленную при нагрузочных тестах) до принятия решения об имплантации
2100 кардиовертера-дефибриллятора (или прибора для ресинхронизирующей терапии с
2101 функцией кардиовертера-дефибриллятора) рекомендуется рассмотреть реваскуляризацию
2102 миокарда и повторно определить ФВ ЛЖ как минимум через 6 месяцев [485,486].

2103 **ЕОК IIaВ (УУР В, УДД 2)**

2104

5.2. Диспансерное наблюдение

- После выписки из стационара рекомендуется диспансерное наблюдение за пациентами, перенесшими ОКСбпСТ (ИМбпСТ или НС) для реализации комплекса мер по профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений, своевременной коррекции терапии и повышения приверженности к лечению.

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии: В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (с изменениями и дополнениями от 22 февраля 2019 г.) и приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. №173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми", диспансерное наблюдение пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в течение 12 месяцев после оказания медицинской помощи в стационарных условиях медицинских организаций, осуществляется врачом-кардиологом. Минимальная периодичность диспансерных приемов – не реже 2 раз в год. Контролируемые показатели здоровья включают измерение АД, измерение ЧСС, определение ХС ЛНП. По медицинским показаниям могут быть назначены дополнительные профилактические, диагностические, лечебные и реабилитационные мероприятия. В дальнейшем пожизненное диспансерное наблюдение осуществляется врачом-терапевтом, прием (осмотр, консультация) врача кардиолога осуществляется по медицинским показаниям при направлении врача-терапевта участкового (семейного врача).

У пациентов, перенесших ОКСбпСТ с осложненным течением заболевания, а также у нуждающихся в титровании доз лекарственных средств (гиполипидемических, бета-адреноблокаторов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, пероральных антикоагулянтов и др.) частота диспансерных приемов должна определяться клинической необходимостью. В частности, подбор гиполипидемической терапии требует оценки ХС ЛНП каждые 4-6 недель, пока не будут достигнуты целевые значения показателя.

6. Организация медицинской помощи

6.1. Показания для госпитализации

- Всех пациентам с подозрением на ОКС рекомендуется срочно госпитализировать, предпочтительно в стационар, специализирующийся на лечении пациентов с ОКС, предпочтительно в лечебное учреждение, где возможно инвазивное лечение ОКС.

2140 **ЕОК ІС (УУР С, УДД 5)**

2141 **Комментарии:** *Поскольку многим пациентам с подозрением на ОКС может*
2142 *потребоваться углубленная дифференциальная диагностика, их оптимально*
2143 *госпитализировать в многопрофильный стационар с возможностью экстренной*
2144 *диагностики и лечения острой коронарной и иной патологии. Пациент с признаками*
2145 *высокого риска неблагоприятного исхода должен быть госпитализирован в стационар с*
2146 *возможностью инвазивного лечения ОКС.*

2147 • У пациентов с подозрением на ОКС на догоспитальном этапе не
2148 рекомендуется проведение лабораторно-инструментальных исследований, кроме ЭКГ,
2149 направленных на подтверждение или исключение диагноза.

2150 **ЕОК ІС (УУР С, УДД 5)**

2151 **Комментарии:** *Диагноз ОКС клинический и никаких его подтверждений на*
2152 *догоспитальном этапе не требуется. Регистрация ЭКГ нужна для определения*
2153 *патогенетического варианта ОКС (ОКС_пST или ОКС_{бп}ST) и, соответственно,*
2154 *необходимости срочного реперфузионного лечения. Любые догоспитальные*
2155 *диагностические мероприятия, которые могут задержать госпитализацию,*
2156 *неприемлемы.*

2157 • При показаниях к инвазивной стратегии лечения ОКС_{бп}ST пациент,
2158 госпитализированный в стационар, не располагающий такими возможностями, должен
2159 быть своевременно переведен в лечебное учреждение, где реализуется программа
2160 реваскуляризации при ОКС.

2161 **ЕОК ІС (УУР С, УДД 5)**

2162 **Комментарии:** *В зависимости от риска неблагоприятного исхода сроки КГ с*
2163 *намерением выполнить реваскуляризацию миокарда составляют от 2 до 72 часов после*
2164 *госпитализации.*

2165 • В каждом регионе рекомендуется разработать региональный протокол
2166 маршрутизации пациентов с ОКС с учетом рекомендаций по лечению ОКС_{бп}ST и
2167 особенностей региона.

2168 **ЕОК ІС (УУР С, УДД 5)**

2169 • В каждом регионе рекомендуется выделить специализированное
2170 кардиохирургическое отделение для проведения экстренных операций коронарного
2171 шунтирования у пациентов с ОКС, а также разработать региональные правила экстренного
2172 перевода таких пациентов.

2173 **ЕОК ІС (УУР С, УДД 5)**

6.2. Показания к выписке пациента из стационара

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

ЕОК IC (УУР С GPP 5)

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

ЕОК IC (УУР С GPP 5)

6.3. Иные организационные технологии

- При подозрении на ОКСбпСТ рекомендуется интенсивное наблюдение за пациентами в блоке (палате) интенсивной терапии с мониторингом ритма сердца, пока не будет подтверждено или отвергнуто наличие ОКСбпСТ, определен риск неблагоприятного исхода, выбрана стратегия ведения пациента и исключены другие угрожающие жизни заболевания и осложнения.

ЕОК IC (УУР С GPP 5)

- При неосложненном ИМбпСТ у пациентов, не имеющих признаков, указывающих на повышенный риск возникновения аритмий, рекомендуется интенсивное наблюдение в блоке (палате) интенсивной терапии с мониторингом ритма сердца продолжительностью до 24 ч или до успешного ЧКВ, если оно было выполнено в первые сутки после госпитализации [487,488]. В остальных случаях интенсивное наблюдение с мониторингом ритма сердца рекомендуется продлить до клинической стабилизации.

ЕОК IIaC (УУР С GPP 4)

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

2208

7. Дополнительная информация (в том числе факторы,

2209

влияющие на исход заболевания или состояния)

2210

2211

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	ЕОК Класс и уровень	УДЦ	УУР	Да\нет
1	Пациент с подозрением на ОКС срочно госпитализирован, предпочтительно в стационар, специализирующийся на лечении пациентов с ОКС, предпочтительно в лечебное учреждение, где возможно инвазивное лечение ОКС.	IC	C	5	
2	У пациента с подозрением на ОКСбпST определен уровень биохимических маркеров повреждения кардиомиоцитов в крови, предпочтительно сердечного тропонина Т или I.	IA	A	1	
3	У пациента с подозрением на ОКСбпST выполнена ЭхоКГ с обязательной оценкой ФВ ЛЖ.	IC	B	3	
4	У пациента с ОКСбпST на основании оценки риска неблагоприятного исхода выбрана и реализована одна из стратегий лечения в	IA	A	1	

	стационаре (КГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда в первые 2-72 часа после госпитализации или первоначальное неинвазивное лечение).				
5	У пациента с ОКСбпST в начале лечения использовалась тройная антитромботическая терапия (сочетание АСК, ингибитора P2Y ₁₂ рецептора тромбоцитов и антикоагулянта) с последующим переходом на сочетание АСК с ингибитором P2Y ₁₂ рецептора тромбоцитов или, для пациентов с показаниями к длительному применению антикоагулянтов, на сочетание перорального антикоагулянта с одним или двумя антиагрегантами	IA	A	1	
6	У пациента с ОКСбпST и ФВ ЛЖ ≤40% назначен пероральный бета-адреноблокатор, если к препаратам этой группы нет противопоказаний	IA	B	2	
7	У пациента с ОКСбпST при ФВ ЛЖ ≤40%, АГ,	IA	A	1	

	сахарном диабете, хронической болезни почек (ХБП) назначен ингибиторы АПФ, если к препаратам этой группы нет противопоказаний				
8	У пациента с ОКСбпST в период госпитализации я начато или продолжено лечение высокими дозами статинов вне зависимости от исходного уровня холестерина в крови, если к ним нет противопоказаний и высокая доза статина хорошо переносятся	IA	A	1	
9	Пациент, перенесший ОКСбпST, включен в программы КР, нацеленные на изменение образа жизни, коррекцию факторов риска ИБС, улучшение качества жизни и повышение приверженности к лечению.	IA	A	1	
10	Пациент, перенесший ОКСбпST (ИМбпST или НС), после выписки из стационара взят на диспансерное наблюдение.	IC	C	5	

2213

2214

Список литературы

- 2215 1. Howick J.H. The Philosophy of Evidence-based Medicine. Wiley. p. 15. ISBN 978-
2216 1-4443-4266-6.
- 2217 2. Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A. et al. Evidence based medicine: what it
2218 is and what it isn't. BMJ 1996; 312: 71-72.
- 2219 3. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) "Об основах
2220 охраны здоровья граждан в Российской Федерации".
- 2221 4. Эпидемиологический словарь, 4-е издание. Под редакцией Джона М. Ласта
2222 для Международной эпидемиологической ассоциации. Москва, 2009, 316 стр.
- 2223 5. Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии.
2224 Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТР 52379-2005. Надлежащая
2225 клиническая практика. Москва, 2005.
- 2226 6. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об
2227 обращении лекарственных средств».
- 2228 7. Малая медицинская энциклопедия. — М.: Медицинская энциклопедия.
2229 1991—96 гг. [Электронный ресурс]. Режим
2230 доступа: http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/28878/Синдром.
- 2231 8. Андреева Н. С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. et al. Системы оценки
2232 достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная
2233 характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. —
2234 2012. — №. 4. — С. 10-24.
- 2235 9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD;
2236 ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur
2237 Heart J 2019; 40: 237-269.
- 2238 10. Данные Росстата www.gsk.ru на 22.06.2019.
- 2239 11. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V,
2240 OerteltPrigione S, Prescott E, Franconi F, Gerdtz E, Foryst-Ludwig A, Maas AH, Kautzky-Willer
2241 A, Knappe-Wegner D, Kintscher U, Ladwig KH, Schenck Gustafsson K, Stangl V. Gender in
2242 cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. Eur Heart
2243 J 2016; 37: 24–34.
- 2244 12. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е. и др. Социально-
2245 экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России. Рациональная
2246 фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7: 158-166.

- 2247 13. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent
2248 trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*
2249 2011; 124: 40–47.
- 2250 14. Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. и
2251 др.. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных,
2252 лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология* 2013; 12: 4-14.
- 2253 15. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt
2254 H, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F. Underestimated and under-recognized: the late
2255 consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010; 31:
2256 2755-2764.
- 2257 16. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of
2258 patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries.
2259 *Circulation* 2015; 131: 861–870.
- 2260 17. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive
2261 coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J* 2015; 36: 475–481.
- 2262 18. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K,
2263 Kurz S, Stelzig C, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S, Mueller C. Introduction
2264 of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am*
2265 *J Med* 2012; 125: 1205-1213.
- 2266 19. Chapman AR, Lee KK, McAllister DA, Cullen L, Greenslade JH, Parsonage W,
2267 Worster A, Kavsak PA, Blankenberg S, Neumann J, Sorensen NA, Westermann D, Buijs MM,
2268 Verdel GJE, Pickering JW, Than MP, Twerenbold R, Badertscher P, Sabti Z, Mueller C, Anand
2269 A, Adamson P, Strachan FE, Ferry A, Sandeman D, Gray A, Body R, Keevil B, Carlton E, Greaves
2270 K, Korley FK, Metkus TS, Sandoval Y, Apple FS, Newby DE, Shah ASV, Mills NL. Association
2271 of High-Sensitivity Cardiac Troponin I Concentration With Cardiac Outcomes in Patients With
2272 Suspected Acute Coronary Syndrome. *JAMA* 2017; 318: 1913-1924.
- 2273 20. Mueller C, Giannitsis E, Mockel M, Huber K, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Jaffe
2274 AS, Lindahl B, Biomarker Study Group of the ESC ACCA. Rapid rule out of acute myocardial
2275 infarction: novel biomarker-based strategies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017; 6: 218-
2276 222.
- 2277 21. Pickering JW, Than MP, Cullen L, Aldous S, Ter Avest E, Body R, Carlton EW,
2278 Collinson P, Dupuy AM, Ekelund U, Eggers KM, Florkowski CM, Freund Y, George P, Goodacre
2279 S, Greenslade JH, Jaffe AS, Lord SJ, Mokhtari A, Mueller C, Munro A, Mustapha S, Parsonage
2280 W, Peacock WF, Pemberton C, Richards AM, Sanchis J, Staub LP, Troughton R, Twerenbold R,
2281 Wildi K, Young J. Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction With a Single High-Sensitivity

2282 Cardiac Troponin T Measurement Below the Limit of Detection: A Collaborative Meta-analysis.
 2283 *Ann Intern Med* 2017; 166: 715-3724.

2284 22. Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV, Chapman AR, Gallacher P, Lee KK, Farrah
 2285 T, Halbesma N, Blackmur JP, Newby DE, Mills NL, Dhaun N. High-Sensitivity Cardiac Troponin
 2286 and the Risk Stratification of Patients With Renal Impairment Presenting With Suspected Acute
 2287 Coronary Syndrome. *Circulation* 2018; 137: 425-435.

2288 23. Giannitsis E., Becker M., Kurz K., Hess G., Zdunek D. et al. High-sensitivity
 2289 cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial
 2290 infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on
 2291 admission. *Clinical chemistry* 2010; 56: 642-650.

2292 24. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, Bassetti
 2293 S, Steuer S, Winkler K, Peter F, Meissner J, Haaf P, Potocki M, Drexler B, Osswald S, Mueller C.
 2294 Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis
 2295 of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124: 136-45.

2296 25. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, Lee KK, Chapman AR, Sandeman
 2297 D, Stables CL, Adamson PD, Andrews JPM, Anwar MS, Hung J, Moss AJ, O'Brien R, Berry C,
 2298 Findlay I, Walker S, Cruickshank A, Reid A, Gray A, Collinson PO, Apple FS, McAllister DA,
 2299 Maguire D, Fox KAA, Newby DE, Tuck C, Harkess R, Parker RA, 3071 Keerie C, Weir CJ, Mills
 2300 NL, High SI. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary
 2301 syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 919-928.

2302 26. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C,
 2303 Moehring B, Ziller R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Haaf P, Potocki M, Wildi K, Balmelli C,
 2304 Freese M, Stelzig C, Freidank H, Osswald S, Mueller C. One-hour rule-out and rule-in of acute
 2305 myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1211-
 2306 8.

2307 27. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N, Balmelli
 2308 C, 3060 Rubini Gimenez M, Hoeller R, Sakarikos K, Drexler B, Haaf P, Osswald S, Mueller C.
 2309 Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive
 2310 troponin assays. *Am Heart J* 2013; 165: 371-378.

2311 28. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, Lee KK, Smith SW, Adamson PD, Chapman AR,
 2312 Langdon T, Sandeman D, Vaswani A, Strachan FE, Ferry A, Stirzaker AG, Reid A, Gray AJ,
 2313 Collinson PO, McAllister DA, Apple FS, Newby DE, Mills NL, High Si. High-sensitivity cardiac
 2314 troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study.
 2315 *Lancet* 2015; 386: 2481-1488.

- 2316 29. Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Reichlin T, Giménez
2317 MR, Puelacher C, Jaeger C, Grimm K, Sabti Z, Hillinger P, Kozhuharov N, du Fay de Lavallaz J,
2318 Pinck F, Lopez B, Salgado E, Miró Ò, Bingisser R, Lohrmann J, Osswald S, Mueller C.
2319 Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0h/1h-
2320 algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2016; 207: 238–245.
- 2321 30. Neumann JT, Sorensen NA, Schwemer T, Ojeda F, Bourry R, Sciacca V, Schaefer
2322 S, Waldeyer C, Sinning C, Renne T, Than M, Parsonage W, Wildi K, Makarova N, Schnabel RB,
2323 Landmesser U, Mueller C, Cullen L, Greenslade J, Zeller T, Blankenberg S, Karakas M,
2324 Westermann D. Diagnosis of Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I 1-Hour
2325 Algorithm. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 397-404.
- 2326 31. Boeddinghaus J, Reichlin T, Cullen L, Greenslade JH, Parsonage WA, Hammett C,
2327 Pickering JW, Hawkins T, Aldous S, Twerenbold R, Wildi K, Nestelberger T, Grimm K, Rubini-
2328 Gimenez M, Puelacher C, Kern V, Rentsch K, Than M, Mueller C. Two-Hour Algorithm for
2329 Triage toward Rule-Out and Rule-In of Acute Myocardial Infarction by Use of High-Sensitivity
2330 Cardiac Troponin I. *Clin Chem* 2016; 62: 494-504.
- 2331 32. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordonez-Llanos J, deFilippi C, McCord J, Body
2332 R, Panteghini M, Jernberg T, Plebani M, Verschuren F, French J, Christenson R, Weiser S, Bendig
2333 G, Dilba P, Lindahl B, Investigators T-A. Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm
2334 in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Ann Emerg*
2335 *Med* 2016; 68: 76-87 e4.
- 2336 33. Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J, Ferry AV, Sandeman D, Adamson PD,
2337 Andrews J, Tan S, Cheng SF, D’Souza M, Orme K, Strachan FE, Nestelberger T, Twerenbold R,
2338 Badertscher P, Reichlin T, Gray A, Shah ASV, Mueller C, Newby DE, Mills NL. Comparison of
2339 the efficacy and safety of early rule-out pathways for acute myocardial infarction. *Circulation*
2340 2017; 135: 1586-1596.
- 2341 34. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Cupa J,
2342 Bürge T, Mächler P, Corbière S, Grimm K, Giménez MR, Puelacher C, Shrestha S, Flores Widmer
2343 D, Fuhrmann J, Hillinger P, Sabti Z, Honegger U, Schaerli N, Kozhuharov N, Rentsch K, Miró Ò,
2344 López B, Martin-Sanchez FJ, Rodriguez-Adrada E, Morawiec B, Kawecki D, Ganovská E,
2345 Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller DI, Osswald S, Reichlin T, Mueller
2346 C. Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-
2347 sensitivity cardiac troponin I. *Circulation* 2017; 135: 1597-1611.
- 2348 35. Wildi K, Cullen L, Twerenbold R, Greenslade JH, Parsonage W, Boeddinghaus J,
2349 Nestelberger T, Sabti Z, Rubini-Gimenez M, Puelacher C, Cupa J, Schumacher L, Badertscher P,
2350 Grimm K, Kozhuharov N, Stelzig C, Freese M, Rentsch K, Lohrmann J, 3381 Kloos W, Buser A,

2351 Reichlin T, Pickering JW, Than M, Mueller C. Direct Comparison of 2 Rule-Out Strategies for
 2352 Acute Myocardial Infarction: 2-h Accelerated Diagnostic Protocol vs 2-h Algorithm. *Clin Chem*
 2353 2017; 63: 1227-1236.

2354 36. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Neumann JT, Lindahl B,
 2355 Giannitsis E, Sorensen NA, Badertscher P, Jann JE, Wussler D, Puelacher C, Rubini Gimenez M,
 2356 Wildi K, Strebel I, Du Fay de Lavallaz J, Selman F, Sabti Z, Kozhuharov N, Potlukova E, Rentsch
 2357 K, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy
 2358 N, Keller DI, Osswald S, Reichlin T, Westermann D, Blankenberg S, Mueller C, Apace B,
 2359 Investigators T-A. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early
 2360 diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018; 39: 3780-3794.

2361 37. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Badertscher P, Wildi K, Puelacher
 2362 C, du Fay de Lavallaz J, Keser E, Rubini Gimenez M, Wussler D, Kozhuharov N, Rentsch K, Miro
 2363 O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Stefanelli S, Geigy N, Keller DI, Reichlin T, Mueller C,
 2364 Investigators A. Clinical Validation of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for
 2365 Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2018; 64: 1347-1360.

2366 38. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Puelacher
 2367 C, Sabti Z, Rubini Gimenez M, Tschirky S, du Fay de Lavallaz J, Kozhuharov N, Szargy L,
 2368 Mueller D, Breidthardt T, Strebel I, Flores Widmer D, Shrestha S, Miro O, Martin-Sanchez FJ,
 2369 Morawiec B, Parenica J, Geigy N, Keller DI, Rentsch K, von Eckardstein A, Osswald S, Reichlin
 2370 T, Mueller C. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal
 2371 Dysfunction. *Circulation* 2018; 137: 436-451.

2372 39. Twerenbold R, Neumann JT, Sorensen NA, Ojeda F, Karakas M, Boeddinghaus J,
 2373 Nestelberger T, Badertscher P, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Wildi K, Kozhuharov N,
 2374 Breitenbuecher D, Biskup E, du Fay de Lavallaz J, Flores D, Wussler D, Miro O, Martin-Sanchez
 2375 FJ, Morawiec B, Parenica J, Geigy N, Keller DI, Zeller T, Reichlin T, Blankenberg S, Westermann
 2376 D, Mueller C. Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial
 2377 Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 620-632.

2378 40. Greenslade J, Cho E, Van Hise C, Hawkins T, Parsonage W, Ungerer J, Tate J,
 2379 Pretorius C, Than M, Cullen L. Evaluating Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction Using
 2380 a High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay at Presentation. *Clin Chem* 2018; 64: 820-829.

2381 41. Neumann J.T., Twerenbold R., Ojeda F., Sorensen N.A., Chapman A.R., Shah
 2382 A.S.V., Anand A., Boeddinghaus J., Nestelberger T., Badertscher P., Mokhtari A., Pickering J.W.,
 2383 Troughton R.W., Greenslade J., Parsonage W., Mueller-Hennessen M., Gori T., Jernberg T.,
 2384 Morris N., Liebetrau C., Hamm C., Katus H.A., Münzel T., Landmesser U., Salomaa V., Iacoviello
 2385 L., Ferrario M.M., Giampaoli S., Kee F., Thorand B., Peters A., Borchini R., Jørgensen T.,

2386 Söderberg S., Sans S., Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Renné T., Lackner K.J., Worster A.,
 2387 Body R., Ekelund U., Kavsak P.A., Keller T., Lindahl B., Wild P., Giannitsis E., Than M., Cullen
 2388 L.A., Mills N.L., Mueller C., Zeller T., Westermann D., Blankenberg S. Application of High-
 2389 Sensitivity Troponin in Suspected Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019; 380: 2529-2540.
 2390 42. Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamen N, Ojeda F, Schock A, Seddighizadeh P,
 2391 Zeller T, Westermann D, Blankenberg S. Evaluation of a new ultra-sensitivity troponin I assay in
 2392 patients with suspected myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019; 283: 35-40.
 2393 43. Chapman AR, Fujisawa T, Lee KK, Andrews JP, Anand A, Sandeman D, Ferry
 2394 AV, Stewart S, Marshall L, Strachan FE, Gray A, Newby DE, Shah ASV, Mills NL. Novel high-
 2395 sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome. *Heart*
 2396 2019; 105: 616-622.
 2397 44. Wildi K, Nelles B, Twerenbold R, Rubini Gimenez M, Reichlin T, Singeisen H,
 2398 Druey S, Haaf P, Sabti Z, Hillinger P, Jaeger C, Campodarve I, Kreutzinger P, Puelacher C,
 2399 Moreno Weidmann Z, Gugala M, Pretre G, Doerflinger S, Wagener M, Stallone F, Freese M,
 2400 Stelzig C, Rentsch K, Bassetti S, Bingisser R, Osswald S, Mueller C. Safety and efficacy of the 0
 2401 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. *Am Heart J* 2016; 181: 16-25.
 2402 45. Badertscher P, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Wildi K, Wussler
 2403 D, Schwarz J, Puelacher C, Giménez MR, Kozhuharov N, de Lavallaz JF, Cerminara SE,
 2404 Potlukova E, Rentsch K, Miró Ò, López B, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Muzyk P, Keller DI.,
 2405 Reichlin T, Mueller C; for the APACE Investigators. Direct Comparison of the 0/1h and 0/3h
 2406 Algorithms for Early Rule-Out of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2018; 137: 2536-2538.
 2407 46. D'Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Moretti C., Bollati M., Omede P. et al: TIMI,
 2408 GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40
 2409 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients.
 2410 *Contemporary clinical trials* 2012; 33: 507-514.
 2411 47. Бражник В.А., Минушкина Л. О., Гулиев Р. Р., Аверкова А. О., Рогожина А.
 2412 А., Королева О.С., Зубова Е. А., Карманчикова Е. А., Хасанов Н. Р., Чичкова М. А., Боева
 2413 О. И., Галявич А. С., Затейщиков Д. А. Факторы риска кровотечений у больных с острым
 2414 коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II. *Российский*
 2415 *кардиологический журнал*. 2019; 24:7-16.
 2416 48. Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, Dalby AJ, Prabhakaran D, Brogan GX Jr,
 2417 Giugliano RP, James SK, Tanguay JF, Pollack CV Jr, Harrington RA, Braunwald E, Newby LK.
 2418 Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients
 2419 with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2013;165: 918-
 2420 925.

- 2421 49. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly
2422 detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after
2423 myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25: 1990-1997.
- 2424 50. Miller M. Lipid levels in the post-acute coronary syndrome setting: destabilizing
2425 another myth? *JACC* 2008; 51: 1446-1447.
- 2426 51. Rouan G.W., Lee T.H., Cook E.F., Brand D.A., Weisberg M.C. et al. Clinical
2427 characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or
2428 nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *The American*
2429 *journal of cardiology* 1989; 64: 1087-1092.
- 2430 52. McCarthy B.D., Wong J.B., Selker H.P. Detecting acute cardiac ischemia in the
2431 emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990; 5: 365-373.
- 2432 53. Savonitto S., Ardissino D., Granger C.B., Morando G., Prando M.D. et al:
2433 Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;
2434 281: 707-713.
- 2435 54. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, Smith
2436 SC Jr, Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT.
2437 Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an
2438 emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE
2439 initiative). *Am J Cardiol* 2006; 97: 437-442.
- 2440 55. Zalenski RJ, Rydman RJ, Sloan EP, et al. Value of posterior and right ventricular
2441 leads in comparison to the standard 12-lead electrocardiogram in evaluation of ST-segment
2442 elevation in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1579-1585.
- 2443 56. Matetzky S, Freimark D, Feinberg MS, et al. Acute myocardial infarction with
2444 isolated ST-segment elevation in posterior chest leads V7-9: "hidden" ST-segment elevations
2445 revealing acute posterior infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 748-753.
- 2446 57. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, et al. Usefulness of automated serial 12-lead
2447 ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain.
2448 *Ann Emerg Med* 1998; 31: 3-11.
- 2449 58. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, Secknus MA, Hayerizadeh BF, Niebauer J,
2450 Schuler G. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after
2451 non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur*
2452 *Heart J* 2006; 27: 1706-1711.
- 2453 59. Piccini JP, White JA, Mehta RH, Lokhnygina Y, Al-Khatib SM, Tricoci P, Pollack
2454 CV Jr, Montalescot G, Van de Werf F, Gibson CM, Giugliano RP, Califf RM, Harrington RA,

2455 Newby LK. Sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating non-ST-
 2456 segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2012; 126: 41–49.

2457 60. Drew BJ, Califf RM, Funk M, Kaufman ES, Krucoff MW, Laks MM, Macfarlane
 2458 PW, Sommargren C, Swiryn S, Van Hare GF. Practice standards for electrocardiographic
 2459 monitoring in hospital settings: an American Heart Association scientific statement from the
 2460 councils on cardiovascular nursing, clinical cardiology, and cardiovascular disease in the young:
 2461 endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American
 2462 Association of Critical-Care Nurses. *Circulation* 2004; 110: 2721–2746.

2463 61. Brueckmann M, Collinson P, Comaniciu D, Crea F, Dinh W, Ducrocq G,
 2464 Flachskampf, Katus H, Ziegler A, Ekinici O, Giannitsis E, Stough WG, Achenbach S, Blankenberg
 2465 S, Fox KAA, Friedrich MG, Hebert KA, Himmelmann A, Hlatky M, Lautsch D, Lindahl B,
 2466 Lindholm D, Mills NL, Minotti G, Mockel M, Omland T, Semjonow V. Early diagnosis of acute
 2467 coronary syndrome. *Eur Heart J* 2017; 38: 3049-3055.

2468 62. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R,
 2469 Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion
 2470 A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute
 2471 cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging
 2472 and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015; 4: 3-5.

2473 63. Hasdai D, Lev EI, Behar S, Boyko V, Danchin N, Alec Vahanian A, Alexander
 2474 Battler A. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular
 2475 disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *European*
 2476 *Heart Journal* 2003 ;24: 623–629.

2477 64. Paradis J-M, Fried J, Nazif T, Kirtane A., Harjai K, Khalique O, Grubb K, George
 2478 I, Hahn R, Williams M, Leon MB, Kodali S. Aortic stenosis and coronary artery disease: What do
 2479 we know? What don't we know? A comprehensive review of the literature with proposed treatment
 2480 algorithms. *European Heart Journal* 2014; 35: 2069–2082

2481 65. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C,
 2482 Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart
 2483 failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients.
 2484 ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-1581.

2485 66. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients
 2486 with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–
 2487 1390.

- 2488 67. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley
2489 S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left
2490 ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
- 2491 68. Boersma E., Pieper K.S., Steyerberg E.W., Wilcox R.G., Chang W.C. et al:
2492 Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment
2493 elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators.
2494 *Circulation* 2000; 101: 2557-2567.
- 2495 69. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O., Pieper K.S., Eagle K.A. et al: Predictors
2496 of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Archives of internal medicine*
2497 2003; 163: 2345-2353.
- 2498 70. Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS, et al. A clinical trial of a chest-pain
2499 observation unit for patients with unstable angina. Chest Pain Evaluation in the Emergency Room
2500 (CHEER) Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1882-1888.
- 2501 71. Trippi JA, Lee KS. Dobutamine stress tele-echocardiography as a clinical service
2502 in the emergency department to evaluate patients with chest pain. *Echocardiography* 1999; 16:
2503 179-185.
- 2504 72. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, et al. Immediate exercise testing to evaluate
2505 low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2002;
2506 40: 251-256.
- 2507 73. Bholasingh R, Cornel JH, Kamp O, et al. Prognostic value of predischage
2508 dobutamine stress echocardiography in chest pain patients with a negative cardiac troponin T. *J*
2509 *Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 596-602.
- 2510 74. Gaibazzi N, Reverberi C, Badano L. Usefulness of contrast stress-
2511 echocardiography or 3458 exercise-electrocardiography to predict long-term acute coronary
2512 syndromes in patients presenting with chest pain without electrocardiographic abnormalities or
2513 12-hour troponin levation. *Am J Cardiol* 2011; 107: 161-167.
- 2514 75. Lim SH, Anantharaman V, Sundram F, Chan ES, Ang ES, Yo SL, Jacob E, Goh A,
2515 Tan SB, Chua T. Stress myocardial perfusion imaging for the evaluation and triage of chest pain
2516 in the emergency department: a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol* 2013; 20: 1002-1012.
- 2517 76. Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy IS, Ahmadvazir S, Senior R. Incremental
2518 diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit:
2519 mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc maging* 2013; 6:
2520 202-209.
- 2521 77. Nabi F, Kassi M, Muhyieddeen K, Chang SM, Xu J, Peterson LE, Wray NP,
2522 Shirkey BA, Ashton CM, Mahmarian JJ. Optimizing Evaluation of Patients with Low-to-

2523 Intermediate-Risk Acute Chest Pain: A Randomized Study Comparing Stress Myocardial
 2524 Perfusion Tomography Incorporating Stress-Only Imaging Versus Cardiac CT. *J Nucl Med* 2016;
 2525 57: 378-384.

2526 78. Kim HW, Faraneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients
 2527 with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 55: 1-16.

2528 79. Beek AM, van Rossum AC. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients
 2529 with acute myocardial infarction. *Heart* 2010; 96: 237-243.

2530 80. Kontos MC, Jesse RL, Schmidt KL, et al. Value of acute rest sestamibi perfusion
 2531 imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. *J Am*
 2532 *Coll Cardiol.* 1997; 30: 976-982.

2533 81. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, et al. Myocardial perfusion imaging for
 2534 evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled
 2535 trial. *JAMA* 2002; 288: 2693-2700.

2536 82. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A
 2537 randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute
 2538 chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 863-871.

2539 83. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, et al. The CT-STAT (Coronary
 2540 Computed Tomographic Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, et al. Coronary computed
 2541 tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule
 2542 Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;
 2543 53: 1642-1650.

2544 84. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW,
 2545 Hoffmann U, Lesser JR, Mikati IA, O'Neil BJ, Shaw LJ, Shen MY, Valeti US, Raff GL,
 2546 Investigators C-S. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic
 2547 Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1414-1422.

2548 85. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, Pieper K, Patel MR, Simel DL, Douglas PS.
 2549 A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic
 2550 triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol*
 2551 2012; 19: 364-376.

2552 86. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT,
 2553 Pope JH, Hauser TH, White CS, Weiner SG, Kalanjan S, Mullins ME, Mikati I, Peacock WF,
 2554 Zakrofsky P, Hayden D, Goehler A, Lee H, Gazelle GS, Wiviott SD, Fleg JL, Udelson JE,
 2555 Investigators R-I. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl*
 2556 *J Med* 2012; 367: 299-308.

- 2557 87. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, Leaming JM,
2558 Gavin LJ, Pacella CB, Hollander JE. CT angiography for safe discharge of patients with possible
2559 acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1393-1403.
- 2560 88. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF,
2561 Blankstein R. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency
2562 department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll*
2563 *Cardiol* 2013; 61: 880-892.
- 2564 89. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, Lammers J, Lamfers EJ, Rensing BJ, Braam RL,
2565 Nathoe HM, Post JC, Nielen T, Beelen D, le Cocq d'Armandville MC, Rood PP, Schultz CJ,
2566 Moelker A, Ouhlous M, Boersma E, Nieman K. Coronary CT Angiography for Suspected ACS in
2567 the Era of High-Sensitivity Troponins: Randomized Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;
2568 67: 16-26.
- 2569 90. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O., Pieper K.S., Eagle K.A. et al: Predictors
2570 of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Archives of internal medicine*
2571 2003; 163: 2345-2353.
- 2572 91. Savonitto S., Ardissino D., Granger C.B., Morando G., Prando M.D. et al:
2573 Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;
2574 281: 707-713.
- 2575 92. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable
2576 angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making.
2577 *JAMA* 2000; 284: 835-842.
- 2578 93. D'Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Moretti C., Bollati M., Omede P. et al: TIMI,
2579 GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40
2580 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients.
2581 *Contemporary clinical trials* 2012; 33: 507-514.
- 2582 94. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K,
2583 Kurz S, Stelzig C, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S, Mueller C. Introduction
2584 of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am*
2585 *J Med* 2012; 125: 1205-1213.
- 2586 95. Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Zellweger C,
2587 3567 Moehring B, Fischer C, Meller B, Wildi K, Freese M, Stelzig C, Mosimann T, Reiter M,
2588 Mueller M, Hochgruber T, Sou SM, Murray K, Minners J, Freidank H, Osswald S, Mueller C.
2589 Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin
2590 assays. *Eur Heart J* 2014; 35: 365-375.

2591 96. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable
2592 angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making.
2593 JAMA 2000; 284: 835-842.

2594 97. D'Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Moretti C., Bollati M., Omede P. et al: TIMI,
2595 GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40
2596 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients.
2597 Contemporary clinical trials 2012; 33: 507-514.

2598 98. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De
2599 Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA, Global Registry of Acute Coronary
2600 Events I. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Arch
2601 Intern Med 2003; 163: 2345-253.

2602 99. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F,
2603 Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA,
2604 Investigators G. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating
2605 the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. JAMA 2004; 291: 2727-2733.

2606 100. Meune C, Drexler B, Haaf P, Reichlin T, Reiter M, Meissner J, Twerenbold R,
2607 Stelzig C, Freese M, Winkler K, Mueller C. The GRACE score's performance in predicting in-
2608 hospital and 1-year outcome in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays and B-type
2609 natriuretic peptide. Heart 2011; 97: 1479-1483.

2610 101. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F,
2611 Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA, Jr., Granger CB. Prediction of risk of death
2612 and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome:
2613 prospective multinational observational study (GRACE). BMJ 2006; 333: 1091.

2614 102. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P,
2615 Monsegu J, Gabriel Steg P, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease
2616 be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes
2617 using the updated GRACE risk score. BMJ Open 2014; 4: e004425.

2618 103. Simms AD, Reynolds S, Pieper K, Baxter PD, Cattle BA, Batin PD, Wilson JI,
2619 Deanfield JE, West RM, Fox KA, Hall AS, Gale CP. Evaluation of the NICE mini-GRACE risk
2620 scores for acute myocardial infarction using the Myocardial Ischaemia National Audit Project
2621 (MINAP) 2003-2009: National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). Heart
2622 2013; 99: 35-40.

2623 104. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y., Gage B.F., Rao S.V. et al: Baseline risk of
2624 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.
105. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandio P, Gironde M, Rodriguez-Cordero M, Pereira-Lopez E, Romani SG, Gonzalez-Cambeiro C, Alvarez-Alvarez B, Garcia-Acuna JM, Gonzalez-Juanatey JR. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012; 1: 222–231.
106. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: A pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389: 1025-1034.
107. Бражник В.А., Минушкина Л. О., Гулиев Р. Р., Аверкова А. О., Рогожина А. А., Королева О.С., Зубова Е. А., Карманчикова Е. А., Хасанов Н. Р., Чичкова М. А., Боева О. И., Галявич А. С., Затейщиков Д. А. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24:7-16.
108. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J*. 2005; 149: 1043-1049.
109. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, et al. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008; 25: 205-209.
110. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, et al. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Card Care* 2011; 13:7 6-80.
111. Bonin M1, Mewton N, Roubille F, Morel O, Cayla G, Angoulvant D, Elbaz M, Claeys MJ, Garcia-Dorado D, Giraud C, Rioufol G, Jossan C, Ovize M, Guerin P; CIRCUS Study Investigators. Effect and Safety of Morphine Use in Acute Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAHA* 2018; 7: e006833.
112. Lapostolle F, Van't Hof AW, Hamm CW, Stibbe O, Ecollan P, Collet JP, Silvain J, Lassen JF, Heutz WMJM, Bolognese L, Cantor WJ, Cequier A, Chettibi M, Goodman SG, Hammett CJ, Huber K, Janzon M, Merkely B, Storey RF, Ten Berg J, Zeymer U, Licour M, Tsatsaris A, Montalescot G; ATLANTIC Investigators. Morphine and Ticagrelor Interaction in

2659 Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction:
 2660 ATLANTIC-Morphine. *Am J Cardiovasc Drugs* 2019; 19: 173-183.

2661 113. Thomas MR, Morton AC, Hossain R, Chen B, Luo L, Shahari NN, Hua P, Beniston
 2662 RG, Judge HM, Storey RF. Morphine delays the onset of action of prasugrel in patients with prior
 2663 history of ST-elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2016; 116: 96-102.

2664 114. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder P,
 2665 Blassmann R, Jilma-Stohlawetz P, Mannhalter C, Posch M, Jilma B. Morphine decreases
 2666 clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am*
 2667 *Coll Cardiol* 2014; 63: 630-635.

2668 115. Farquhar H, Weatherall M, Wijesinghe M, et al. Systematic review of studies of the
 2669 effect of hyperoxia on coronary blood flow. *Am Heart J.* 2009; 158: 371-377.

2670 116. Moradkhan R, Sinoway LI. Revisiting the role of oxygen therapy in cardiac
 2671 patients. *JACC* 2010; 56: 1013-1016.

2672 117. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger
 2673 B, Ellims AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM. Air versus oxygen in ST-segment-elevation
 2674 myocardial infarction. *Circulation* 2015; 131: 2143–2150.

2675 118. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss SE, Quinn T. Oxygen therapy for acute
 2676 myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: CD007160.

2677 119. Hofmann R., James SK., Jernberg T., Lindahl B., David Erlinge, Witt N., Arefalk
 2678 G., Frick M., Alfredsson J., Nilsson L., Ravn-Fischer A., Omerovic E., Kellerth T., Sparv D.,
 2679 Ekelund U., Linder R., Ekström M., Lauermann J., Haaga U., Pernow J., Östlund O., Herlitz J.,
 2680 and Svensson L., for the DETO2X–SWEDEHEART Investigators Oxygen Therapy in Suspected
 2681 Acute Myocardial Infarction. *E Engl J Med* 2017; 377: 1240-1249.

2682 120. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on
 2683 mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988; 1:
 2684 1088-1092.

2685 121. Goldstein RE, Rosing DR, Redwood DR, et al. Clinical and circulatory effects of
 2686 isosorbide dinitrate. Comparison with nitroglycerin. *Circulation* 1971; 43: 629-640.

2687 122. Kaplan K, Davison R, Parker M, et al. Intravenous nitroglycerin for the treatment
 2688 of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 694-698.

2689 123. Melandri G, Branzi A, Tartagni F, et al. Haemodynamic effects of metoprolol and
 2690 intravenous nitroglycerin versus metoprolol alone in patients with acute myocardial infarction. *Eur*
 2691 *Heart J* 1987; 8: 592-596.

2692 124. Charvat J, Kuruvilla T. Beneficial effect of intravenous nitroglycerin in patients
 2693 with non-Q myocardial infarction. *Cardiologia* 1990; 35: 49-54.

2694 125. Karlberg KE, Saldeen T, Wallin R, et al. Intravenous nitroglycerin reduces
 2695 ischaemia in unstable angina pectoris: a double-blind placebo-controlled study. *J Intern Med* 1998;
 2696 243: 25-31.

2697 126. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, et al. Sildenafil citrate and blood-pressure-
 2698 lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist.
 2699 *Am J Cardiol* 1999; 83: 21C-8C.

2700 127. Kloner RA, Hutter AM, Emmick JT, et al. Time course of the interaction between
 2701 tadalafil and nitrates. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1855-1860.

2702 128. Schwartz BG, Kloner RA. Drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors
 2703 used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Circulation* 2010; 122:
 2704 88–95.

2705 129. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in
 2706 heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 2088–2093.

2707 130. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction:
 2708 systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-1737.

2709 131. Ellis K, Tcheng JE, Sapp S, Topol E, Lincoff M. Mortality benefit of beta-blockade
 2710 in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary intervention: pooled results from
 2711 Epic, Epilog, Capture and Rapport trials. *J Intervent Cardiol* 2003; 16: 299-305.

2712 132. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852
 2713 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:
 2714 1622-1632.

2715 133. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr, Ohman
 2716 EM, Gibler WB, Peterson ED. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-
 2717 segment elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2007; 120: 685–692.

2718 134. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and
 2719 outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results
 2720 from the American College of Cardiology’s NCDRW. *Am Heart J* 2011; 161: 864-870.

2721 135. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S,
 2722 Mukherjee D. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome—a meta-
 2723 analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2013; 168: 915–921.

2724 136. Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD, Boothroyd DB,
 2725 Hlatky MA. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed
 2726 coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 247–252.

2727 137. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD., DiNicolantonio
2728 JJ., Devereaux PJ., Alexander KP., Wetterslev J, Messerli FH. Clinical Outcomes with β -Blockers
2729 for Myocardial Infarction: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Med* 2014; 127: 939-953.

2730 138. Bao-Tao H, Huang F-, Zuo Z-L, Liao Y-B, Heng Y, Wang P-J, Gui Y-Y, Xia T-L,
2731 Xin Z-M, Liu W, Zhang C, Chen S-J, Pu X-B, Chen M, Huang D-J. Meta-Analysis of Relation
2732 Between Oral β -Blocker Therapy and Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction
2733 Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1529-1538.

2734 139. Puymirat E, Riant E, Aissoui Na, Soria A, Ducrocq G, Coste P, Cottin Y, Aupetit
2735 JF, Bonnefoy E, Blanchard D, Cattan S, Steg G, Schiele F, Ferrières J, Juillière Y, Simon T,
2736 Danchin N. β blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure:
2737 multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016; 354: i4801.

2738 140. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Liu L, Rosenberg Y, Shah PK, Smith SC, Jr,
2739 Subacius H, OBTAIN Investigators. Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial
2740 infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1431-1441.

2741 141. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction:
2742 systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-1737.

2743 142. CIBIS-II Investigators. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a
2744 randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.

2745 143. MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure:
2746 metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*
2747 1999; 353: 2001-2007.

2748 144. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients
2749 with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–
2750 1390.

2751 145. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL,
2752 Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival
2753 in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–1658.

2754 146. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr, Ohman
2755 EM, Gibler WB, Peterson ED. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-
2756 segment elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2007; 120: 685-692.

2757 147. de Peuter OR, Lussana F, Peters RJ, et al. A systematic review of selective and non-
2758 selective beta blockers for prevention of vascular events in patients with acute coronary syndrome
2759 or heart failure. *Neth J Med* 2009; 67: 284-294.

2760 148. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman
2761 EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL; REACH Registry

Investigators. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA 2012; 308: 1340-1349.

149. Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI., Kazi D, Solomon MD., Boothroyd DB., Hlatky MA. Beta-Blocker Therapy and Cardiac Events Among Patients With Newly Diagnosed Coronary Heart Disease. JACC 2014; 64: 247-252.

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

151. 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.

152. de Peuter OR, Lussana F, Peters RJ, et al. A systematic review of selective and non-selective beta blockers for prevention of vascular events in patients with acute coronary syndrome or heart failure. Neth J Med 2009; 67: 284-294.

153. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL; REACH Registry Investigators. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA 2012; 308: 1340-1349.

154. Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI., Kazi D, Solomon MD., Boothroyd DB., Hlatky MA. Beta-Blocker Therapy and Cardiac Events Among Patients With Newly Diagnosed Coronary Heart Disease. JACC 2014; 64: 247-252.

155. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, Montalescot G, Hsu A, Fox KA, Lincoff AM. Beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2014; 7: 872-881.

156. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolantonio JJ, Devereaux PJ, Alexander KP, Wetterslev J, Messerli FH. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. Am J Med 2014; 127: 939-53.

157. Bao-Tao H, Huang F-, Zuo Z-L, Liao Y-B, Heng Y, Wang P-J, Gui Y-Y, Xia T-L, Xin Z-M, Liu W, Zhang C, Chen S-J, Pu X-B, Chen M, Huang D-J. Meta-Analysis of Relation Between Oral β -Blocker Therapy and Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. Am J Cardiol 2015; 115: 1529-1538.

158. Zhang H, Yuan X, Zhang H, Chen S, Zhao Y, Hua K, Rao C, Wang W, Sun H, Hu S, Zheng Z. Efficacy of Long-Term beta-Blocker Therapy for Secondary Prevention of Long-Term Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. Circulation 2015; 131: 2194-1201.

2797 159. Puymirat E, Riant E, Aissoui Na, Soria A, Ducrocq G, Coste P, Cottin Y, Aupetit
2798 JF, Bonnefoy E, Blanchard D, Cattan S, Steg G, Schiele F, Ferrières J, Juillière Y, Simon T,
2799 Danchin N. β blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure:
2800 multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016; 354: i4801.

2801 160. Motivala AA, Parikh V, Roe M, Dai D, Abbott JD, Prasad A, Mukherjee D.
2802 Predictors, Trends, and Outcomes (Among Older Patients ≥ 65 Years of Age) Associated With
2803 Beta-Blocker Use in Patients With Stable Angina Undergoing Elective Percutaneous Coronary
2804 Intervention: Insights From the NCDR Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9:1639-1648.

2805 161. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, Cottin Y, Aupetit
2806 JF, Bonnefoy E, Blanchard D, Cattan S, Steg G, Schiele F, Ferrieres J, Juilliere Y, Simon T,
2807 Danchin N. Beta blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart
2808 failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016; 354: i4801.

2809 162. Dondo TB., Hall M, West RM., Jernberg T, Lindahl B, Bueno H, Danchin N,
2810 Deanfield JE., Hemingway H, Fox KAA., Timmis A D., Gale CP. β -Blockers and Mortality After
2811 Acute Myocardial Infarction in Patients Without Heart Failure or Ventricular Dysfunction. *JACC*
2812 2017; 69: 2710-2720.

2813 163. Hong J, Barry AR. Long-Term Beta-Blocker Therapy after Myocardial Infarction
2814 in the Reperfusion Era: A Systematic Review. *Pharmacotherapy* 2018; 38: 546-554.

2815 164. Neumann A, Maura G, Weill A, Alla F, Danchin N. Clinical Events After
2816 Discontinuation of beta-Blockers in Patients Without Heart Failure Optimally Treated After Acute
2817 Myocardial Infarction: A Cohort Study on the French Healthcare Databases. *Circ Cardiovasc Qual*
2818 *Outcomes* 2018;11: e004356.

2819 165. Hwang D, Lee JM, Kim HK, Choi KH, Rhee TM, Park J, Park TK, Yang JH, Song
2820 YB, Choi JH, Hahn JY, Choi SH, Koo BK, Kim YJ, Chae SC, Cho MC, Kim CJ, Gwon HC, Jeong
2821 MH, Kim HS, Investigators K. Prognostic Impact of beta-Blocker Dose After Acute Myocardial
2822 Infarction. *Circ J* 2019; 83: 410-417.

2823 166. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, Atar
2824 D, Otterstad JE. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-
2825 myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc*
2826 *Pharmacother* 2019; 5:12-20.

2827 167. Shavadia J.S., Holmes D.N., Thomas L., Peterson E.D., Granger C.B., Roe M.T.,
2828 Wang T.Y. Comparative Effectiveness of β -Blocker Use Beyond 3 Years After Myocardial
2829 Infarction and Long-Term Outcomes Among Elderly Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*
2830 2019; 12: e005103.

- 2831 168. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, et al. Diltiazem and reinfarction in patients with
2832 non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N*
2833 *Engl J Med*. 1986; 315: 423-429.
- 2834 169. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised, double
2835 blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or
2836 metoprolol or both. Report of the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT)
2837 Research Group. *Br Heart J* 1986; 56: 400-413.
- 2838 170. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment
2839 of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity
2840 Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987; 60: 18A-25A.
- 2841 171. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial
2842 infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989; 299: 1187-1192.
- 2843 172. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction
2844 (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol*. 1990; 66: 779-785.
- 2845 173. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial
2846 infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other
2847 recent studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1295-1297.
- 2848 174. Moss AJ, Oakes D, Rubison M, et al. Effects of diltiazem on long-term outcome
2849 after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension.
2850 The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol*. 1991 ;68: 429-433.
- 2851 175. Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, Zion M, Mandelzweig L, Kaplinsky E.
2852 Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The Secondary
2853 Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study. *Arch Intern Med* 1993; 153: 345-353.
- 2854 176. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality
2855 in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-1331.
- 2856 177. Rengo F, Carbonin P, Pahor M, et al. A controlled trial of verapamil in patients
2857 after acute myocardial infarction: results of the calcium antagonist reinfarction Italian study
2858 (CRIS). *Am J Cardiol*. 1996; 77: 365-369.
- 2859 178. Hansen JF, Hagerup L, Sigurd B, et al. Cardiac event rates after acute myocardial
2860 infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. Danish
2861 Verapamil Infarction Trial (DAVIT) Study Group. *Am J Cardiol*. 1997; 79: 738-741.
- 2862 179. Pepine CJ, Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular
2863 disease: an overview of randomized trials. *Clin Cardiol*. 1998; 21: 633-641.
- 2864 180. Smith NL, Reiber GE, Psaty BM, et al. Health outcomes associated with beta-
2865 blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 1305-1311.

- 2866 181. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, et al. Diltiazem and reinfarction in patients with
2867 non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N*
2868 *Engl J Med* 1986; 315: 423-429.
- 2869 182. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction
2870 (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-785.
- 2871 183. Moss AJ, Oakes D, Rubison M, et al. Effects of diltiazem on long-term outcome
2872 after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension.
2873 The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1991; 68: 429-433.
- 2874 184. Pepine CJ, Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular
2875 disease: an overview of randomized trials. *Clin Cardiol* 1998; 21: 633-641.
- 2876 185. Rengo F, Carbonin P, Pahor M, et al. A controlled trial of verapamil in patients
2877 after acute myocardial infarction: results of the calcium antagonist reinfarction Italian study
2878 (CRIS). *Am J Cardiol* 1996; 77: 365-369.
- 2879 186. Hansen JF, Hagerup L, Sigurd B, et al. Cardiac event rates after acute myocardial
2880 infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. Danish
2881 Verapamil Infarction Trial (DAVIT) Study Group. *Am J Cardiol* 1997; 79: 738-741.
- 2882 187. Smith NL, Reiber GE, Psaty BM, et al. Health outcomes associated with beta-
2883 blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1305-1311.
- 2884 188. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka
2885 K, Okumura K. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors.
2886 *Circulation* 1988; 78: 1-9.
- 2887 189. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an
2888 angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients.
2889 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-
2890 153.
- 2891 190. Fox KM; European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable
2892 coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular
2893 events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-
2894 controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
- 2895 191. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight
2896 P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J*
2897 *Med* 2008; 358: 1547-1559.
- 2898 192. Bangalore S, Fakhri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin
2899 angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure:
2900 systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2017; 356: j4.

2901 193. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr, Cuddy TE, Davis BR,
 2902 Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL,
 2903 Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM, SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality
 2904 and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of
 2905 the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:
 2906 669-677.

2907 194. Ball SG, Hall AS, Murray GD. ACE inhibition, atherosclerosis and myocardial
 2908 infarction—the AIRE Study in practice. *Acute Infarction Ramipril Efficacy Study*. *Eur Heart J*
 2909 1994; 15(Suppl B): 20-25.

2910 195. SIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-
 2911 4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous
 2912 magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;
 2913 345: 669-685.

2914 196. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, Glynn RJ, LaMotte FS, Lee RT, Menapace
 2915 FJ, Jr, Rapaport E, Ridker PM, Rouleau JL, Solomon SD, Hennekens CH. Early versus delayed
 2916 angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and
 2917 early afterload reducing therapy trial. *Circulation* 1997; 95: 2643-2651.

2918 197. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE
 2919 inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual
 2920 data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97: 2202–2212.

2921 198. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C,
 2922 Ball S, Pogue J, Moyé L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart
 2923 failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients.
 2924 ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-1581.

2925 199. Borghi C, Omboni S, Reggiardo G, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E,
 2926 on behalf of the SMILE Working Project. Efficacy of Zofenopril Compared With Placebo and
 2927 Other Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors in Patients With Acute Myocardial Infarction
 2928 and Previous Cardiovascular Risk Factors: A Pooled Individual Data Analysis of 4 Randomized,
 2929 Double-blind, Controlled, Prospective Studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017; 69: 48-54.

2930 200. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP,
 2931 Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S,
 2932 Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM, Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial
 2933 Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure,
 2934 left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906.

- 2935 201. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren
2936 J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and
2937 reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors:
2938 the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-776.
- 2939 202. Pitt B., Remme W., Zannad F., Neaton J., Martinez F., Roniker B., Bittman R.,
2940 Hurley S., Kleiman J., Gatlin M., for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart
2941 Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker,
2942 in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003;
2943 348: 1309-1321.
- 2944 203. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent
2945 J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl*
2946 *J Med* 2011; 364: 11-21.
- 2947 204. Bossard M, Binbraik Y, Beygui F, Pitt B, Zannad F, Montalescot G, Jolly SS.
2948 Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients with Acute Myocardial Infarction – A
2949 Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Am Heart J* 2018; 195: 60-69.
- 2950 205. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF., Waters D, Zeiher
2951 A, Chaitman BR., Leslie S, Stern T, for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive
2952 Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent
2953 Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes. The MIRACL Study: A Randomized Controlled
2954 Trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718.
- 2955 206. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV,
2956 Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute
2957 coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
- 2958 207. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The Effect of Early,
2959 Intensive Statin Therapy on Acute Coronary Syndrome. A Meta-analysis of Randomized
2960 Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1814-1821.
- 2961 208. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes
2962 EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL
2963 cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*
2964 2010; 376: 1670–1681.
- 2965 209. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O’Connell R, Voysey M,
2966 Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E,
2967 La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A.
2968 Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual
2969 data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397-1405

2970 210. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius
2971 H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA,
2972 Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added
2973 to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397.

2974 211. Sabatine MS., Giugliano RP., Keech AC., Honarpour N., Wiviott SD., Murphy SA.,
2975 Kuder JF., Wang H, Liu T, Wasserman SM., Sever PS., Pedersen TR., for the FOURIER Steering
2976 Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular
2977 Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-1722.

2978 212. Schwartz GG., Steg PG, Szarek M, Bhatt DL., Bittner VA., Diaz R, Edelberg JM.,
2979 Goodman SG., Hanotin C., Harrington RA., Jukema JW, Lecorps G., et al., for the ODYSSEY
2980 OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after
2981 Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097-2107.

2982 213. Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, et al. Follow-up lipid tests and physician
2983 visits are associated with improved adherence to statin therapy. *Pharmacoeconomics* 2004;
2984 22(suppl 3): 13-23.

2985 214. Sabatine MS., De Ferrari GM., Giugliano RP., Huber K, Lewis BS., Ferreira J.,
2986 Kuder JF, Murphy SA., Wiviott SD., Kurtz CE., Honarpour N, Keech AC., Sever PS., Pedersen
2987 TR. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: An
2988 Analysis from FOURIER. *Circulation* 2018; 138: 756-766.

2989 215. Turgeon RiD., Tsuyuki RT., Gyenes GT., Pearson GJ. Cardiovascular Efficacy and
2990 Safety of PCSK9 Inhibitors: Systematic Review and Meta-analysis Including the ODYSSEY
2991 OUTCOMES Trial. *CJC* 2018; 34: 1600-1605.

2992 216. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE
2993 3rd, Schnaper HW, LeWinter MM, Linares E, Pouget JM, Sabharwal SC, Chesler E, DeMots H.
2994 Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable
2995 angina. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-
2996 403.

2997 217. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, Jablonsky G,
2998 Kostuk WJ, Melendez LJ, Myers MG, Sackett DL, Sealey BJ, Tanser PH. Aspirin, sulfinpyrazone,
2999 or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369-
3000 1375.

3001 218. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M,
3002 Stasiak J, deGuise P, Pelletier GB, Rinzler D, Waters DD. Aspirin, heparin, or both to treat acute
3003 unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105 -1111.

219. The RISC group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-830.
220. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
221. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-1860.
222. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
223. 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.
224. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
225. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057.
226. 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.
227. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S, for CURRENT-OASIS Trial Investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233-1243.
228. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X,

- Verheugt FW, Gibson CM, ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9-19.
229. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37:267–315.
230. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angiolini P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaute E, Widimsky P. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013; 369: 999-1010.
231. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Reggiani LB, Feres F, Abizaid A, Gilard M, Morice M, Valgimigli M, Hong M, Kim B, Jang Y, Kim H, Park KW, Colombo A, Chieffo A, Sangiorgi D, Biondi-Zoccai G, Genereux P, Angelini GD, White, Bhatt DL, Stone GW. Three, six or twelve months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with or without acute coronary syndromes: An individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11,473 patients. *Eur Heart J* 2017; 38: 1034-1043.
232. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: A pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389: 1025-1034.
233. Hahn J-Y, Song YBin, Oh J-H, Cho D-K, Lee JB, Doh J-H, Kim S-H, Jeong J-O, Bae J-H, Kim B-O, Cho JH, Suh I-W, Kim D-il, Park H-K, Park J-S, Choi WG, Lee WS, Kim J, Choi KH, Park TK, Lee JM, Yang JH, Choi J-H, Choi S-H, Gwon H-C, for the SMART-DATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1274-1284.
234. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, Bjursten H, Dreifaldt M, Holmgren A, Ivert T, Nozohoor S, Barbu M, Svedjeholm R, Jeppsson A. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: A nationwide study. *Eur Heart J* 2016; 37: 189–197.

235. Tomsic A, Schotborgh MA, Manshanden JS, Li WW, de Mol BA. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 849–856.
236. Gherli R, Mariscalco G, Dalen M, Onorati F, Perrotti A, Chocron S, Verhoye JP, Gulbins H, Reichart D, Svenarud P, Faggian G, Santarpino G, Fischlein T, Maselli D, Dominici C, Musumeci F, Rubino AS, Mignosa C, De Feo M, Bancone C, Gatti G, Maschietto L, Santini F, Nicolini F, Gherli T, Zanobini M, Kinnunen EM, Ruggieri VG, Rosato S, Biancari F. Safety of preoperative use of ticagrelor with or without aspirin compared with aspirin alone in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass grafting. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 921–928.
237. Nijjer SS, Watson G, Athanasiou T, Malik IS. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J* 2011; 32: 2970-2888.
238. Held C, Åsenblad N, Bassand J-P, Becker RC., Cannon CP., Claeys MJ., Harrington RA., Horrow J, Husted S, James SK., Mahaffey KW., Nicolau JC., Scirica BM., Storey RF., Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. Results From the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011 57: 672-684.
239. Smith PK., Goodnough LT., Levy JH., Poston RS., Short MA., Weerakkody GJ., LeNarz LA. Mortality Benefit With Prasugrel in the TRITON–TIMI 38 Coronary Artery Bypass Grafting Cohort. Risk-Adjusted Retrospective Data Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 388–389.
240. Hansson C, Rexius H, Dellborg M, Albertsson P, Jeppsson A. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in real-life acute coronary syndrome patients treated with clopidogrel or ticagrelor. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2014; 46: 699–705.
241. Mohammad WA, Ashraf Z, Sayed HF. Urgent versus elective coronary artery bypass grafting in acute coronary artery syndrome. *J Egypt Soc Cardio-Thoracic Surg* 2018; 26: 17-23.
242. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213-260.

- 3107 243. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto
3108 U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer
3109 J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala
3110 MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial
3111 revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87-165.
- 3112 244. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG,
3113 Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J,
3114 Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ,
3115 Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after
3116 drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371: 2155-2266.
- 3117 245. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G,
3118 Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm
3119 C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine
3120 MS, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in
3121 patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791-1800.
- 3122 246. Costa F, Adamo M, Ariotti S, Navarese EP, Biondi-Zoccai G, Valgimigli M. Impact
3123 of greater than 12-month dual antiplatelet therapy duration on mortality: Drug-specific or a class-
3124 effect? A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 201: 179-181.
- 3125 247. Hermiller JB, Krucoff MW, Kereiakes DJ, Windecker S, Steg PG, Yeh RW, Cohen
3126 DJ, Cutlip DE, Massaro JM, Hsieh WH, Mauri L; DAPT Study Investigators. Benefits and risks
3127 of extended dual antiplatelet therapy after everolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*
3128 2016; 9: 138-147.
- 3129 248. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee
3130 CW, Mauri L, Valgimigli M, Park SJ, Montalescot G, Sabatine MS, Braunwald E, Bhatt DL.
3131 Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the
3132 subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of
3133 randomized trials. *Eur Heart J* 2016; 37: 390-399.
- 3134 249. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK,
3135 Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW,
3136 Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation
3137 and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation
3138 and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: A pooled analysis of
3139 individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389: 1025-1034.
- 3140 250. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, Oude Ophuis T, Budaj
3141 A, Goto S, Lopez-Sendon J, Diaz R, Dalby A, Van de Werf F, Ardissino D, Montalescot G,

3142 Aylward P, Magnani G, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ischaemic risk and
 3143 efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y₁₂ inhibitor withdrawal in patients with prior
 3144 myocardial infarction: Insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2016; 37: 1133-1142.

3145 251. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O,
 3146 Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch
 3147 KKH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M,
 3148 Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans
 3149 AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH,
 3150 Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz
 3151 F, Chen E, Leong D, Yusuf S, Investigators C. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable
 3152 Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319-1330.

3153 252. Bhatt DL., Cryer BL., Contant CF., Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ., Shook TL.,
 3154 Lapuerta P, Goldsmith MA., Laine L, Scirica BM., Murphy SA., Cannon CP., for the COGENT
 3155 Investigators. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*
 3156 2010; 363: 1909-1917.

3157 253. Kwok CShing, Jeevanantham V, Dawn B, Loke YK. No consistent evidence of
 3158 differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel:
 3159 Meta-analysis. *Int J Cardiol* 2012; 167: 965-974.

3160 254. Huang B, Huang Y, Li Y, Yao H, Jing X, Huang H, Li J. Adverse Cardiovascular
 3161 Effects of Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel in Patients with Coronary
 3162 Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Medical Research* 2012;
 3163 43: 212-224.

3164 255. Melloni C, Washam JB., Jones WS, Halim SA., Hasselblad V, Mayer SB.,
 3165 Heidenfelder BL., Dolor RJ. Conflicting Results Between Randomized Trials and Observational
 3166 Studies on the Impact of Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Events When Coadministered
 3167 With Dual Antiplatelet Therapy. Systematic Review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015; 8:
 3168 47-55.

3169 256. Sehested TS.G., Carlson N, Hansen PW., Gerds TA., Charlot MG., Torp-Pedersen
 3170 C, Køber L, Gislason GH., Hlatky MA., Fosbøl EL. Reduced risk of gastrointestinal bleeding
 3171 associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy
 3172 after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2019; 40: 1963-1970.

3173 257. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, Rasmussen L,
 3174 Storey RF, Nielsen T, Eikelboom JW, Sabe-Affaki G, Husted S, Kereiakes DJ, Henderson D, Patel
 3175 DV, Tantry US. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of
 3176 switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010; 121: 1188-1199.

- 3177 258. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW., Deffarges S, Bassez C, Bonnet G,
3178 Fourcade L, Mouret JP, Lambert, Verdier V, Morange PE, Alessi MC, Bonnet JL. Benefit of
3179 switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet
3180 inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *European Heart Journal* 2017; 38:
3181 3070-3078.
- 3182 259. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, Orban M,
3183 Hadamitzky M, Merkely B, Kiss RG, Komócsi A, Dézsi CA, Holdt L, Felix SB, Parma R,
3184 Klopotoski M, Schwinger RHG, Rieber J, Huber K, Neumann F-J, Koltowski Mehilli J, Huczek
3185 Z, Massberg S, on behalf of the TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of
3186 antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary
3187 intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017; 390:
3188 1747-1757.
- 3189 260. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, Pocock
3190 SJ, McLaurin BT, Cox DA, Jafar MZ, Chandna H, Hartmann F, Leisch F, Strasser RH, Desaga
3191 M, Stuckey TD, Zelman RB, Lieber IH, Cohen DJ, Mehran R, White HD. Routine upstream
3192 initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes:
3193 the ACUTY timing trial. *JAMA* 2007; 297: 591-602.
- 3194 261. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van
3195 't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E,
3196 Harrington RA, Califf RM, Newby LK. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute
3197 coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2176–2190.
- 3198 262. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the
3199 incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis.
3200 *JAMA* 1996; 276: 811-815.
- 3201 263. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S.
3202 Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST
3203 elevation: A meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 1936-1942.
- 3204 264. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters
3205 RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in
3206 acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-1476.
- 3207 265. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL,
3208 Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J,
3209 Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary
3210 intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8
3211 randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 1339-1349.

3212 266. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG,
3213 Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA,
3214 Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients
3215 randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment
3216 elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292: 89-96.

3217 267. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters
3218 RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in
3219 acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464 -1476.

3220 268. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C Jr, Cohen M, Zeymer U, Huber K,
3221 Goldstein P, Cayla G, Collet JP, Vicaute E, Montalescot G. Efficacy and safety of enoxaparin versus
3222 unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-
3223 analysis. *BMJ* 2012; 344: e553.

3224 269. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes
3225 DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC,
3226 Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R,
3227 Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR,
3228 Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk
3229 patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended
3230 early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 45-
3231 54.

3232 270. Brenner SJ, Moliterno DJ, Lincoff AM, Steinhubl SR, Wolski KE, Topol EJ.
3233 Relationship between activated clotting time and ischemic or hemorrhagic complications: analysis
3234 of 4 recent randomized clinical trials of percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004;
3235 110: 994-998.

3236 271. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, Afzal R, Rush
3237 B, Peters RJ, Natarajan MK, Velianou JL, Goodhart DM, Labinaz M, Tanguay JF, Fox KA, Yusuf
3238 S. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients
3239 undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous
3240 coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) pilot trial. *Circulation* 2005; 111:
3241 1390-1397.

3242 272. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White
3243 HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W,
3244 Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM;
3245 ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*
3246 2006; 355: 2203-2216.

3247 273. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, Laugwitz
3248 KL, Pache J, Ott I, Hausleiter J, Seyfarth M, Gick M, Antoniucci D, Schomig A, Berger PB,
3249 Mehilli J; ISAR-REACT 4 Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-
3250 ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011; 365: 1980-1989.

3251 274. Cavender MA, Sabatine MS. Bivalirudin versus heparin in patients planned for
3252 3902 percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*
3253 2014; 384: 599-606.

3254 275. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbuhler M, Gagnor A, Calabro P,
3255 Garducci S, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Garbo R, Sganzerla P,
3256 Russo F, Lupi A, Cortese B, Ausiello A, Ierna S, Esposito G, Presbitero P, Santarelli A, Sardella
3257 G, Varbella F, Tresoldi S, de Cesare N, Rigattieri S, Zingarelli A, Tosi P, van 't Hof A, Boccuzzi
3258 G, Omerovic E, Sabate M, Heg D, Juni P, Vranckx P; MATRIX Investigators. Bivalirudin or
3259 unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 373: 997-1009.

3260 276. Cassese S, Byrne RA, Laugwitz KL, Schunkert H, Berger PB, Kastrati A.
3261 Bivalirudin versus heparin in patients treated with percutaneous coronary intervention: a meta-
3262 analysis of randomised trials. *EuroIntervention* 2015; 11: 196-203.

3263 277. Zhang S, Gao W, Li H, Zou M, Sun S, Ba Y, Liu Y, Cheng G. Efficacy and safety
3264 of bivalirudin versus heparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-
3265 analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016; 209: 87–95.

3266 278. Erlinge D, Omerovic E, Frobert O, Linder R, Danielewicz M, Hamid M, Swahn E,
3267 Henareh L, Wagner H, Hardhammar P, Sjogren I, Stewart J, Grimfjard P, Jensen J, Aasa 3912 M,
3268 Robertsson L, Lindroos P, Haupt J, Wikstrom H, Ulvenstam A, Bhiladvala P, Lindvall B, Lundin
3269 A, Todt T, Ioanes D, Ramunddal T, Kellerth T, Zagozdzon L, Gotberg M, Andersson J, Angeras
3270 O, Ostlund O, Lagerqvist B, Held C, Wallentin L, Schersten F, Eriksson P, Koul S, James S.
3271 Bivalirudin versus Heparin Monotherapy in Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2017; 377:
3272 1132-1142.

3273 279. Nuhrenberg TG, Hochholzer W, Mashayekhi K, Ferenc M, Neumann FJ. Efficacy
3274 and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: a
3275 meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol* 2018; 107: 807-815.

3276 280. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM,
3277 Mikkelsen A, Christensen CB, Lip GY, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral
3278 anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and
3279 coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 981-989.

3280 281. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D,
3281 Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H,

3282 Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral
3283 anticoagulation after drug-eluting stent implantation: The ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol*
3284 2015; 65: 1619-1629.

3285 282. Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, Verheugt FW, De Smet BJ, Adriaenssens T,
3286 Vrolix M, Brueren GB, Van Mieghem C, Cornelis K, Vos J, Breet NJ, ten Berg JM. Uninterrupted
3287 oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during
3288 percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention*
3289 2015; 11: 381-390.

3290 283. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP,
3291 Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM:
3292 WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral
3293 anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label,
3294 randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–1115.

3295 284. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P,
3296 Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M,
3297 Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation
3298 undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423–2434.

3299 285. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M,
3300 Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten
3301 Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL Steering Committee PCI and Investigators. Dual
3302 antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377:
3303 1513–1524.

3304 286. Lopes RD., Heizer G, Aronson R, Vora AN., Massaro T, Mehran R, Goodman SG.,
3305 Windecker S, Darius H, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko
3306 A, Sinnaeve P, Storey F., Thiele H, Vinereanu D, Granger CB., Alexander JH., for the
3307 AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in
3308 Atrial Fibrillation *NEJM* 2019; 380: 1509-1524.

3309 287. Renato D. Lopes, MD, PhD; Hwanhee Hong, PhD; Ralf E. Harskamp, MD, PhD;
3310 Deepak L. Bhatt, MD, MPH; Roxana Mehran, MD; Christopher P. Cannon, MD; Christopher B.
3311 Granger, MD; Freek W. A. Verheugt, MD, PhD; Jianghao Li, MS; Jurriën M. ten Berg, MD, PhD;
3312 Nikolaus Sarafoff, MD; C. Michael Gibson, MD; John H. Alexander, MD, MHS. Safety and
3313 Efficacy of Antithrombotic Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing
3314 Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.
3315 *JAMA Cardiol* 2019; 10.1001/jamacardio.2019.1880.

- 3316 288. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL,
3317 Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Bleeding after initiation of multiple
3318 antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial
3319 infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012; 126: 1185-
3320 1193.
- 3321 289. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M,
3322 Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet
3323 therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation
3324 Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013; 127: 634-640.
- 3325 290. Kopin D, Jones WS, Sherwood MW, Wojdyla DM, Wallentin L, Lewis BS,
3326 Verheugt FWA, Vinereanu D, Bahit MC, Halvorsen S, Huber K, Parkhomenko A, Granger CB,
3327 Lopes RD, Alexander JH. Percutaneous coronary intervention and antiplatelet therapy in patients
3328 with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am*
3329 *Heart J* 2018; 197: 133-141.
- 3330 291. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz
3331 MD, Camm AJ, Weitz JJ, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of
3332 the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation:
3333 A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–962.
- 3334 292. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP,
3335 Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM:
3336 WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral
3337 anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label,
3338 randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–1115.
- 3339 293. Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, Verheugt FW, De Smet BJ, Adriaenssens T,
3340 Vrolix M, Brueren GB, Van Mieghem C, Cornelis K, Vos J, Breet NJ, ten Berg JM. Uninterrupted
3341 oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during
3342 percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention*
3343 2015; 11: 381-390.
- 3344 294. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D,
3345 Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H,
3346 Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral
3347 anticoagulation after drug-eluting stent implantation: The ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol*
3348 2015; 65: 1619-1629.
- 3349 295. Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition:
3350 clinician update. *Circulation* 2012; 125: 375-380.

- 3351 296. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, Biscaglia S, Campo G, Esposito G, Leonardi S,
3352 Vranckx P, Windecker S, Valgimigli M. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in
3353 patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: Insights from the
3354 PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia studY
3355 trial. *Am Heart J* 2016; 174: 95-102.
- 3356 297. Fortuna LA, Pawloski PA, Parker ED, Trower NK, Kottke TE. Proton pump
3357 inhibitor use by aspirin-treated coronary artery disease patients is not associated with increased
3358 risk of cardiovascular events. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016; 2: 13-19.
- 3359 298. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between
3360 hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute
3361 coronary events. *Eur Heart J* 2005; 26: 1255-1261.
- 3362 299. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control
3363 in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-1297.
- 3364 300. Investigators N-SS, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V,
3365 Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C,
3366 McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive
3367 versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-1297.
- 3368 301. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H,
3369 Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment
3370 in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1
3371 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65. 4750
- 3372 302. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long
3373 term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI
3374 (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*
3375 1997; 314: 1512-1515.
- 3376 303. Ritsinger V, Malmberg K, Martensson A, Ryden L, Wedel H, Norhammar A.
3377 Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year
3378 follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial
3379 Infarction (DIGAMI 1) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 627-633.
- 3380 304. Mamas M.A., Neyses L., Fath-Ordoubadi F. A meta-analysis of glucose-insulin-
3381 potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Exp Clin Cardiol* 2010;15: e20–
3382 e24.
- 3383 305. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction
3384 associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal
3385 antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006; 113: 2906-2913.

- 3386 306. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors
3387 and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-
3388 analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-1308.
- 3389 307. Gibson CM, Pride YB, Aylward PE, et al. Association of non-steroidal anti-
3390 inflammatory drugs with outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction
3391 treated with fibrinolytic therapy: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2009;
3392 27: 11-17.
- 3393 308. Roth A, Elkayam I, Shapira I, Sander J, Malov N, Kehati M et al. Effectiveness of
3394 prehospital synchronous direct-current cardioversion for supraventricular tachyarrhythmias
3395 causing unstable hemodynamic states. *Am J Cardiol* 2003; 91: 489–491.
- 3396 309. Zafari AM, Zarter SK, Heggen V, Wilson P, Taylor RA, Reddy K et al. A program
3397 encouraging early defibrillation results in improved in-hospital resuscitation efficacy. *J Am Coll*
3398 *Cardiol* 2004; 44: 846–852.
- 3399 310. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T, Sandroni C,
3400 Skrifvars MB, Smith GB, Sunde K, Deakin CD. European Resuscitation Council Guidelines for
3401 Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015; 95: 100-147.
- 3402 311. Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, Rouleau JL, White HD, Aylward PE et al.
3403 Relation of mortality to failure to prescribe beta-blockers acutely in patients with sustained
3404 ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the
3405 VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial [VALIANT] Registry). *Am J Cardiol* 2008; 102:
3406 1427–1432.
- 3407 312. Kolte D, Khera S, Dabhadkar KC, Agarwal S, Aronow WS, Timmermans R, Jain
3408 D, Cooper HA, Frishman WH, Menon V, Bhatt DL, Abbott JD, Fonarow GC, Panza JA. Trends
3409 in coronary angiography, revascularization, and outcomes of cardiogenic shock complicating non-
3410 ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2016; 117: 1-9.
- 3411 313. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R,
3412 Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK,
3413 Horsman C, Fox KA, Yusuf S; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention
3414 in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2165-2175.
- 3415 314. Katrtsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, .
3416 Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-
3417 elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011; 32: 32-40.
- 3418 315. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong YH, Kozinski M, Engstrom
3419 T, Di Pasquale G, Kochman W, Ardissino D, Kedhi E, Stone GW, Kubica J. Optimal timing of

3420 coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic
 3421 review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 158: 261-70.

3422 316. Milasinovic D, Milosevic A, Marinkovic J, Vukcevic V, Ristic A, Asanin M,
 3423 Stankovic G. Timing of invasive strategy in NSTEMI-ACS patients and effect on clinical outcomes:
 3424 A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2015; 241:
 3425 48-54.

3426 317. Bonello L, Laine M, Puymirat E, Lemesle G, Thuny F, Paganelli F, Michelet P,
 3427 Roch A, Kerbaul F, Boyer L. Timing of Coronary Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation
 3428 Acute Coronary Syndromes and Clinical Outcomes: An Updated Meta-Analysis. *JACC*
 3429 *Cardiovasc Interv* 2016; 9: 2267-2276.

3430 318. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaute E, Van't Hof AWJ, Badings EA,
 3431 Neumann FJ, Kastrati A, Sciahbasi A, Reuter PG, Lapostolle F, Milosevic A, Stankovic G,
 3432 Milasinovic D, Vonthein R, Desch S, Thiele H. Optimal timing of an invasive strategy in patients
 3433 with non-ST-elevation acute coronary syndrome: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*
 3434 2017; 390: 737-746.

3435 319. Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Hofsten D, Klovgaard L,
 3436 Holmvang L, Helqvist S, Jorgensen E, Galatius S, Pedersen F, Bang L, Saunamaki K, Clemmensen
 3437 P, Linde JJ, Heitmann M, Wendelboe Nielsen O, Raymond IE, Kristiansen OP, Svendsen IH, Bech
 3438 J, Dominguez Vall-Lamora MH, Kragelund C, Hansen TF, Dahlgard Hove J, Jorgensen T,
 3439 Fornitz GG, Steffensen R, Jurlander B, Abdulla J, Lyngbaek S, Elming H, Therkelsen SK,
 3440 Abildgaard U, Jensen JS, Gislason G, Kober LV, Engstrom T. Early Versus Standard Care
 3441 Invasive Examination and Treatment of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute
 3442 Coronary Syndrome. *Circulation* 2018; 138: 2741-2750.

3443 320. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early
 3444 invasive therapy in acute coronary syndromes: A meta-analysis of contemporary randomized
 3445 clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1319-1325.

3446 321. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist
 3447 B, Wallentin L, FIR Collaboration. Long-term outcome of a routine versus selective invasive
 3448 strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of
 3449 individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2435-2445.

3450 322. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by
 3451 early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC study group.
 3452 *Int J Cardiol* 1993; 39: 131-142.

3453 323. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate
3454 exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest
3455 pain. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 251-256.

3456 324. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, Salanti
3457 G, Windecker S. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary
3458 artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018; 360:
3459 k504.

3460 325. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, Barbato E,
3461 Hamilos M, Mangiacapra F, Heyndrickx GR, Wijns W, Pijls NH, De Bruyne B. Fractional flow
3462 reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial
3463 infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 1274-1281.

3464 326. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, Pennacchi M, Cavallo E, Stio RE, Calcagno S,
3465 Ugo F, Boccuzzi G, Fedele F, Mancone M. Single-Staged Compared With Multi-Staged PCI in
3466 Multivessel NSTEMI Patients: The SMILE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 264-272.

3467 327. Chang M, Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, Han M, Park DW,
3468 Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Serruys PW, Park SJ. Comparison of outcome of coronary
3469 artery bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for non-ST-elevation acute coronary
3470 syndrome. *Am J Cardiol* 2017; 120: 380-386.

3471 328. Nordmann AJ., Hengstler P., Leimenstoll BM., Harr T., Young J., C Bucher H.
3472 Clinical outcomes of stents versus balloon angioplasty in non-acute coronary artery disease: A
3473 meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2004; 25: 69–80.

3474 329. Moses JW, Mehran R, Nikolsky E, Lasala JM, Corey W, Albin G, Hirsch C, Leon
3475 MB, Russell ME, Ellis SG, Stone GW. Outcomes with the paclitaxel-eluting stent in patients with
3476 acute coronary syndromes: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1165-
3477 1171.

3478 330. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B,
3479 Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park SJ, Perry R, Racz M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky
3480 AJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents:
3481 comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009;
3482 119: 3198-3206.

3483 331. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, Pedrazzini G, Hornig B,
3484 Bertel O, Bonetti P, De Servi S, Brunner-La Rocca HP, Ricard I, Pfisterer M. Drug-eluting versus
3485 bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010; 363: 2310-2319.

- 3486 332. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dunder Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-
3487 eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database*
3488 *Syst Rev* 2010; 5: CD004587
- 3489 333. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tuller D, von Birgelen C,
3490 Roffi M, Moschovitis A, Khattab AA, Wenaweser P, Bonvini R, Pedrazzini G, Kornowski R,
3491 Weber K, Trelle S, Luscher TF, Taniwaki M, Matter CM, Meier B, Juni P, Windecker S. Effect
3492 of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular
3493 events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized
3494 trial. *JAMA* 2012;308: 777 – 787
- 3495 334. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, Bhatt DL,
3496 Slater J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a
3497 mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized
3498 trials. *Circulation* 2012; 125: 2873-2891.
- 3499 335. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan EL, Faxon DP,
3500 Feit F. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug
3501 eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ* 2013;
3502 347: f6625.
- 3503 336. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, Vranckx P, Campo G, Tumscitz C,
3504 Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Marchesini J, Parrinello G. Two- year outcomes
3505 after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients
3506 undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY
3507 study (prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia
3508 study). *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 20–28.
- 3509 337. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G,
3510 Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L,
3511 Gabriel HM, Airolidi F, Ferlini M, Liistro F, Dellavalle A, Vranckx P, Briguori C; ZEUS
3512 Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent
3513 candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 805-815.
- 3514 338. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al.; LEADERS FREE Investigators. Polymer-
3515 free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2015; 373:
3516 2038-2047.
- 3517 339. Garot P, Morice MC, Tresukosol D³, et al.; LEADERS FREE Investigators. 2-Year
3518 Outcomes of High Bleeding Risk Patients After Polymer-Free Drug-Coated Stents. *J Am Coll*
3519 *Cardiol* 2017; 69: 162-171.

340. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuhler M, Vranckx P, Juni P. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015; 385: 2465-2476.
341. Nardin M, Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A, Suryapranata H, De Luca G. Radial vs Femoral Approach in Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Curr Vasc Pharmacol* 2017; 16: 79-92.
342. Ranasinghe I, Alprandi-Costa B, Chow V, Elliott JM, Waites J, Counsell JT, Lopez-Sendon J, Avezum A, Goodman SG, Granger CB, Brieger D. Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999-2007. *Am J Cardiol* 2011; 108: 617-624.
343. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 1577–1583.
344. Davierwala PM., Verevkin A, Leontyev S, Misfeld M, Borger MA., Mohr FW. Does Timing of Coronary Artery Bypass Surgery Affect Early and Long-Term Outcomes in Patients With Non–ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction? *Circulation* 2015; 132: 731-740.
345. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, Bjursten H, Dreifaldt M, Holmgren A, Ivert T, Nozohoor S, Barbu M, Svedjeholm R, Jeppsson A. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: A nationwide study. *Eur Heart J* 2016; 37: 189–197.
346. Tomsic A, Schotborgh MA, Manshanden JS, Li WW, de Mol BA. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 849–856.
347. Gherli R, Mariscalco G, Dalen M, Onorati F, Perrotti A, Chocron S, Verhoye JP, Gulbins H, Reichart D, Svenarud P, Faggian G, Santarpino G, Fischlein T, Maselli D, Dominici C, Musumeci F, Rubino AS, Mignosa C, De Feo M, Bancone C, Gatti G, Maschietto L, Santini F, Nicolini F, Gherli T, Zanobini M, Kinnunen EM, Ruggieri VG, Rosato S, Biancari F. Safety of preoperative use of ticagrelor with or without aspirin compared with aspirin alone in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass grafting. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 921–928.

3554 348. Nijjer SS, Watson G, Athanasiou T, Malik IS. Safety of clopidogrel being
 3555 continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary
 3556 syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J* 2011; 32: 2970-2888.

3557 349. Held C, Åsenblad N, Bassand J-P, Becker RC., Cannon CP., Claeys MJ.,
 3558 Harrington RA., Horrow J, Husted S, James SK., Mahaffey KW., Nicolau JC., Scirica BM., Storey
 3559 RF., Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute
 3560 Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. Results From the PLATO
 3561 (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011 57: 672-684.

3562 350. Smith PK., Goodnough LT., Levy JH., Poston RS., Short MA., Weerakkody GJ.,
 3563 LeNarz LA. Mortality Benefit With Prasugrel in the TRITON–TIMI 38 Coronary Artery Bypass
 3564 Grafting Cohort. Risk-Adjusted Retrospective Data Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 388–
 3565 389.

3566 351. Hansson C, Rexius H, Dellborg M, Albertsson P, Jeppsson A. Coronary artery
 3567 bypass grafting-related bleeding complications in real-life acute coronary syndrome patients
 3568 treated with clopidogrel or ticagrelor. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2014; 46: 699–705.

3569 352. Mohammad WA, Ashraf Z, Sayed HF. Urgent versus elective coronary artery
 3570 bypass grafting in acute coronary artery syndrome. *J Egypt Soc Cardio-Thoracic Surg* 2018; 26:
 3571 17-23.

3572 353. Malm CJ, Hansson EC, Akesson J, Andersson M, Hesse C, Shams Hakimi C,
 3573 Jeppsson A. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in
 3574 ticagrelor-treated cardiac surgery patients: A prospective observational study. *Br J Anaesth* 2016;
 3575 117: 309–315.

3576 354. Kwak YL, Kim JC, Choi YS, Yoo KJ, Song Y, Shim JK. Clopidogrel
 3577 responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion
 3578 requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:
 3579 1994–2002.

3580 355. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, Ballotta A, De Benedetti D, Conti D; Surgical
 3581 and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Multiple electrode whole-blood aggregometry
 3582 and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg* 2011; 91:
 3583 123-129.

3584 356. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ, Cho P, Sell J,
 3585 Fan J, Antonino MJ, Tantry US, Gurbel PA. Platelet function measurementbased strategy to reduce
 3586 bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft
 3587 surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding
 3588 related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 261–269.

357. Ranucci M, Colella D, Baryshnikova E, Di Dedda U; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Effect of preoperative P2Y₁₂ and thrombin platelet receptor inhibition on bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2014; 113: 970–976.
358. Vries MJ, Bouman HJ, Olie RH, Veenstra LF, Zwaveling S, Verhezen PW, Ten Cate-Hoek AJ, Ten Cate H, Henskens YM, van der Meijden PE. Determinants of agreement between proposed therapeutic windows of platelet function tests in vulnerable patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3: 11–17.
359. Solo K, Lavi S, Choudhury T, et al. Pre-operative use of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a systematic review and updated meta-analysis. *J Thorac Dis* 2018; 10: 3444-3459.
360. Hwang D, Lee JM, Rhee TM, et al. The effects of preoperative aspirin on coronary artery bypass surgery: a systematic meta-analysis. *Korean Circ J* 2019; 49: 498-510.
361. Lim E, Ali Z, Ali A, Routledge T, Edmonds L, Altman DG, Large S. Indirect comparison meta-analysis of aspirin therapy after coronary surgery. *BMJ* 2003; 327: 1309.
362. Gavaghan TP, GebSKI V, Baron DW. Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery. A placebo-controlled, randomized study. *Circulation* 1991; 83: 1526 -1533.
363. Chakos A, Jbara D, Singh K, Yan TD., Tian D. Network meta-analysis of antiplatelet therapy following coronary artery bypass grafting (CABG): none versus one versus two antiplatelet agents. *Ann Cardiothorac Surg* 2018; 7: 577-585.
364. Fox KA.A., Mehta SR., Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ., Yusuf S. Benefits and Risks of the Combination of Clopidogrel and Aspirin in Patients Undergoing Surgical Revascularization for Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1202-1208.
365. Sørensen R, Abildstrøm SZ., Hansen PR., Hvelplund A, Andersson C, Charlot M, Fosbøl EL., Køber L, Madsen JK., Gislason GH., Torp-Pedersen C. Efficacy of Post-Operative Clopidogrel Treatment in Patients Revascularized With Coronary Artery Bypass Grafting After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1202–1209.
366. Bomb R, Oliphant CS., Khouzam RN. Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Artery Bypass Grafting in the Setting of Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2015; 116: 148-154.
367. 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.

- 3624 368. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with
3625 non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004; 25: 190-198.
- 3626 369. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfredsson J, Boden WE, Braunwald E,
3627 Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA,
3628 Spacek R, Swahn E, Windhausen F, Sabatine MS. An invasive or conservative strategy in patients
3629 with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative
3630 meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 106–111.
- 3631 370. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M,
3632 Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau
3633 R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR,
3634 Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V. Strategies for multivessel
3635 revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2375–2384.
- 3636 371. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A,
3637 Angelini G, de Belder A, Oldroyd KG, Flather M, Roughton M, Nihoyannopoulos P, Bagger JP,
3638 Morgan K, Beatt KJ. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with
3639 coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDIA (Coronary
3640 Artery Revascularization in DIAbetes) trial. *JACC* 2010; 55: 432–440.
- 3641 372. Verma S, Farkouh ME, Yanagawa B, Fitchett DH, Ahsan MR, Ruel M, Sud S,
3642 Gupta M, Singh S, Gupta N, Cheema AN, Leiter LA, Fedak PW, Teoh H, Latter DA, Fuster V,
3643 Friedrich JO. Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary
3644 intervention in patients with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*
3645 *Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 317–328.
- 3646 373. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer
3647 ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttorp MJ, Kelbaek H,
3648 Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, De Carlo M, Erglis A,
3649 Chechi T, Ortolani P, Schalij MJ, Diem P, Meier B, Windecker S, Juni P. Drug eluting and bare
3650 metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008;
3651 337: a1331.
- 3652 374. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, Williams
3653 DO, Slater J, Cutlip DE, Feit F. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients
3654 with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up
3655 from randomised trials. *BMJ* 2012; 345: e5170.
- 3656 375. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N, Imani F, de Jaegere PP, Sianos G, van
3657 Domburg RT, Serruys PW. The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over
3658 bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2007; 28: 26–32.

3659 376. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U,
3660 Wallentin L, Jernberg T. Influence of renal function on the effects of early revascularization in
3661 non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-system for Enhancement and
3662 Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended
3663 Therapies (SWEDEHEART). *Circulation* 2009; 120: 851–858.

3664 377. Chang TI, Shilane D, Kazi DS, Montez-Rath ME, Hlatky MA, Winkelmayr WC.
3665 Multivessel coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in ESRD.
3666 *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 2042-2049.

3667 378. Zheng H, Xue S, Lian F, Huang RT, Hu ZL, Wang YY. Meta-analysis of clinical
3668 studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention in
3669 patients with end-stage renal disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43: 459-467.

3670 379. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF,
3671 Kontos MC, Wiviott SD. Use of evidence-based therapies in short-term out- comes of ST-segment
3672 elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients
3673 with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary
3674 Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010; 121: 357- 365.

3675 380. Yan LQ, Guo LJ, Zhang FC, Gao W. The relationship between kidney function and
3676 angiographically-derived SYNTAX score. *Can J Cardiol* 2011; 27: 768-772.

3677 381. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U,
3678 Wallentin L, Jernberg T. Influence of renal function on the effects of early revascularization in
3679 non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-system for Enhancement and
3680 Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended
3681 Therapies (SWEDEHEART). *Circulation* 2009; 120: 851-858.

3682 382. Tsai TT, Messenger JC, Brennan JM, Patel UD, Dai D, Piana RN, Anstrom KJ,
3683 Eisenstein EL, Dokholyan RS, Peterson ED, Douglas PS. Safety and efficacy of drug-eluting stents
3684 in older patients with chronic kidney disease: a report from the linked CathPCI Registry-CMS
3685 claims database. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1859-1869.

3686 383. Shenoy C, Boura J, Orshaw P, Harjai KJ. Drug-eluting stents in patients with
3687 chronic kidney disease: a prospective registry study. *PLoS One* 2010; 5: e15070.

3688 384. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic
3689 effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491-499.

3690 385. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin
3691 RM, Van Moore A, Simonton CA 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of
3692 contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*
3693 2004; 291: 2328-2334.

3694 386. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Joo GW, Chae
3695 IH, Choi DJ, Oh BH, Lee MM, Park YB, Kim HS. Renal toxicity evaluation and comparison
3696 between Visipaque (iodixanol) and Hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency
3697 undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll*
3698 *Cardiol* 2006; 48: 924-930.

3699 387. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE,
3700 Gelormini JL, Labinaz M, Moreyra AE. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients
3701 (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with
3702 chronic kidney disease. *Circulation* 2007; 115: 3189-3196.

3703 388. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, Ree M,
3704 Shah AI, Burchette RJ. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast
3705 medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial.
3706 *JAMA* 2008; 300: 1038-1046.

3707 389. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Micheletti C, Bellandi F. Effects of hydration in
3708 contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. *Circ*
3709 *Cardiovasc Interv* 2011; 4: 456-462.

3710 390. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren
3711 MA, Ommen VV, Wildberger JE. Prophylactic hydration to protect renal function from
3712 intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy
3713 (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial.
3714 *Lancet* 2017; 389: 1312-1322.

3715 391. Giacoppo D, Gargiulo G, Buccheri S, Aruta P, Byrne RA, Cassese S, Dangas G,
3716 Kastrati A, Mehran R, Tamburino C, Capodanno D. Preventive Strategies for Contrast-Induced
3717 Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Procedures: Evidence From
3718 a Hierarchical Bayesian Network Meta-Analysis of 124 Trials and 28 240 Patients. *Circ*
3719 *Cardiovasc Interv* 2017; 10: doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004383

3720 392. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, Conner TA,
3721 Chertow GM, Bhatt DL, Shunk K, Parikh CR, McFalls EO, Brophy M, Ferguson R, Wu H,
3722 Androsenko M, Myles J, Kaufman J, Palevsky PM, Group PT. Outcomes after Angiography with
3723 Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med* 2018; 378: 603-614.

3724 393. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller .
3725 CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute
3726 myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We
3727 Emergently Revascularize Occluded Coronaries for . Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;
3728 341: 625-634.

3729 394. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller .
3730 CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute
3731 myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We
3732 Emergently Revascularize Occluded Coronaries for . Cardiogenic Shock. N Engl J Med 1999;
3733 341: 625-634.

3734 395. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, Col J, White
3735 HD; SHOCK Investigators. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock
3736 complicating acute myocardial infarction. JAMA 2006; 295: 2511-2515.

3737 396. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P,
3738 Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier
3739 LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S,
3740 Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U; CULPRIT-SHOCK
3741 Investigators. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock.
3742 N Engl J Med 2017; 377: 2419-2432.

3743 397. Thiele H, Akin I, Sandri M, de Waha-Thiele S, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel
3744 I, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Jobs A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar
3745 T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber
3746 K, Windecker S, Hunziker L, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Zeymer U, Desch
3747 S, Investigators C-S. One-Year Outcomes after PCI Strategies in Cardiogenic Shock. N Engl J
3748 Med 2018; 379:1 699-1710.

3749 398. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt
3750 G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M,
3751 Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K, Investigators I-SIT. Intraaortic balloon support for
3752 myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med 2012; 367:1287-1296.

3753 399. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha
3754 A, 4698 Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer
3755 B, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Werdan K, Schuler G, Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic
3756 shock Ilti. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by
3757 cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial.
3758 Lancet 2013; 382: 1638-1645.

3759 400. Unverzagt S, Buerke M, de Waha A, Haerting J, Pietzner D, Seyfarth M, Thiele H,
3760 Werdan K, Zeymer U, Prondzinsky R. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for
3761 myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Cochrane Database Syst Rev 2015; 3:
3762 CD007398.

- 3763 401. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann FJ, Hausleiter J, Abdel-Wahab M,
3764 Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Hambrecht R, Bohm M, Werdan K, Felix SB, Hennersdorf
3765 M, Schneider S, Ouarrak T, Desch S, de Waha-Thiele S, Investigators IIT. Intraaortic Balloon
3766 Pump in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Long-Term 6-Year
3767 Outcome of the Randomized IABP-SHOCK II Trial. *Circulation* 2018.
- 3768 402. Hajjar, L.A., Teboul, J. Mechanical Circulatory Support Devices for Cardiogenic
3769 Shock: State of the Art. *Crit Care* 2019; 23: 76. doi:10.1186/s13054-019-2368-y
- 3770 403. Elbadawi A, Elgendy IY, Mahmoud K, et al. Temporal Trends and Outcomes of
3771 Mechanical Complications in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc*
3772 *Interv* 2019; 12: 1825-1836.
- 3773 404. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking
3774 cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290: 86–97.
- 3775 405. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA,
3776 Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease:
3777 systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 682–
3778 692.
- 3779 406. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary
3780 prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 659-
3781 672.
- 3782 407. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, van
3783 Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in
3784 coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation* 2005; 112: 924-934.
- 3785 408. Taylor RS, Una IB, Critchley JA, Capewell IS. Mortality reductions in patients
3786 receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk
3787 factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 369–374.
- 3788 409. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of
3789 diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute
3790 coronary syndromes. *Circulation* 2010; 121: 750-758.
- 3791 410. Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O'Halloran PD. Psychoeducational
3792 rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of
3793 controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011; 31: 273-281.
- 3794 411. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR,
3795 Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database*
3796 *Syst Rev* 2011; 1: CD001800.

3797 412. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes
3798 for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized
3799 controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20: 620–640.

3800 413. Booth JN, 3rd, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P.
3801 Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and
3802 mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary
3803 bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol*
3804 2014; 113: 933-940.

3805 414. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor
3806 RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review
3807 and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1-12.

3808 415. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, Voller H,
3809 Jensen K, Schmid JP, Cardiac Rehabilitation Section EAoPCicwtIoMB, Informatics DoMBUoH,
3810 the Cochrane M, Endocrine Disorders Group IoGPH-HUDG. The prognostic effect of cardiac
3811 rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and
3812 meta-analysis of randomized and non-randomized studies – The Cardiac Rehabilitation Outcome
3813 Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 1914-1939.

3814 416. Cheng W, Zhang Z, Cheng W, Yang C, Diao L, Liu W. Associations of leisure-
3815 time physical activity with cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of 44
3816 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 1864-1872.

3817 417. Lahtinen M, Toukola T, Junttila MJ, Piira OP, Lepojarvi S, Kaariainen M, Huikuri
3818 HV, Tulppo MP, Kiviniemi AM. Effect of Changes in Physical Activity on Risk for Cardiac Death
3819 in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2018; 12: 143-148.

3820 418. Pogossova N, Saner H, Pedersen SS, et al. Psychosocial Aspects in Cardiac
3821 Rehabilitation: From Theory to Practice. A Position Paper From the Cardiac Rehabilitation Section
3822 of The European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European
3823 Society of Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology* 2015; 22: 1290-1306.

3824 419. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on
3825 cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European
3826 Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical
3827 Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the
3828 special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation
3829 (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-2381.

- 3830 420. Piepoli MF, Corra U, Dendale P, et al. Challenges in secondary prevention after
3831 acute myocardial infarction: A call for action. *European Journal of Preventive Cardiology* 2016;
3832 23: 1994–2006.
- 3833 421. Бойцов С.А., Погосова Н.В. и соавт. Кардиоваскулярная профилактика.
3834 Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал* 2018; 6: 7-
3835 122.
- 3836 422. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary
3837 prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 659-
3838 672.
- 3839 423. Lamotte M, Niset G, van de Borne P. The effect of different intensity modalities of
3840 resistance training on beat-to-beat blood pressure in cardiac patients. *Eur J Cardiovasc Prev*
3841 *Rehabil* 2005; 12: 12-17.
- 3842 424. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De
3843 Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O, Group ES. Nurse-coordinated
3844 multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION)
3845 for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of
3846 cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1999-2012
- 3847 425. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V,
3848 Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D,
3849 Investigators G. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial
3850 infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian
3851 Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2194-2204.
- 3852 426. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW.
3853 Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised
3854 trial. *Br J Gen Pract* 2010; 60: 40-46.
- 3855 427. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac
3856 rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare
3857 beneficiaries. *Circulation* 2010; 121: 63–70.
- 3858 428. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of
3859 diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute
3860 coronary syndromes. *Circulation* 2010; 121: 750-758.
- 3861 429. Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O'Halloran PD. Psychoeducational
3862 rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of
3863 controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011; 31: 273-281.

3864 430. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR,
3865 Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database*
3866 *Syst Rev* 2011; 1: CD001800.

3867 431. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes
3868 for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized
3869 controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20: 620–640.

3870 432. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, Voller H,
3871 Jensen K, Schmid JP, Cardiac Rehabilitation Section EAoPCicwtIoMB, Informatics DoMBUoH,
3872 the Cochrane M, Endocrine Disorders Group IoGPH-HUDG. The prognostic effect of cardiac
3873 rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and
3874 meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Cardiac Rehabilitation Outcome
3875 Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 1914-1939.

3876 433. Fidalgo ASF, Farinatti P, Borges JP, de Paula T, Monteiro W. Institutional
3877 Guidelines for Resistance Exercise Training in Cardiovascular Disease: A Systematic Review.
3878 *Sports Med* 2019; 49: 463-475

3879 434. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac
3880 rehabilitation: physical activity counselling and exercise training. *Eur Heart J* 2010; 31: 1967–
3881 1976.

3882 435. Lawler, PR, Fillion, KB, Eisenberg, MJ. Efficacy of exercise-based cardiac
3883 rehabilitation post-myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized
3884 controlled trials. *Am Heart J* 2011; 162: 571–584.

3885 436. Booth JN, 3rd, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P.
3886 Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and
3887 mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary
3888 bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol*
3889 2014; 113: 933-940.

3890 437. Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in
3891 coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; 57: 443-453.

3892 438. de Vries H, Kemps HM, van Engen-Verheul MM, Kraaijenhagen RA, Peek N.
3893 Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients.
3894 *Eur Heart J* 2015; 36: 1519-1528.

3895 439. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor
3896 RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review
3897 and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1-12.

- 3898 440. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger
3899 CB, Hagstrom E, Hochman JS, Koenig W, Lonn E, Nicolau JC, Steg PG, Vedin O, Wallentin L,
3900 White HD, Investigators S. Physical Activity and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart
3901 Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1689-1700.
- 3902 441. Mezzani, A., Hamm, L.F., Jones, A.M., McBride, P.E., Moholdt, T., Stone, J. A.,
3903 ... Williams, M.A. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac
3904 rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular
3905 Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary
3906 Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *European Journal of*
3907 *Preventive Cardiology* 2013; 20: 442–467.
- 3908 442. Piepoli M. F., Corrà U., Adamopoulos S., Benzer W., Bjarnason-Wehrens B.,
3909 Cupples M., ... Giannuzzi P. Secondary prevention in the clinical management of patients with
3910 cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and
3911 delivery: A Policy Statement from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association
3912 for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice
3913 Guidelines of the European Society of Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*
3914 2014; 21: 664–681.
- 3915 443. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking
3916 cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290: 86–97.
- 3917 444. Thomson CC, Rigotti NA. Hospital- and clinic-based smoking cessation
3918 interventions for smokers with cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45: 459-479.
- 3919 445. Meine T.J., Richard P. et al. Reduced incidence of admissions for myocardial
3920 infarction associated with public smoking ban: before and after study. *BMJ* 2004; 328: 977–980.
- 3921 446. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation.
3922 *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD000031.
- 3923 447. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of
3924 diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute
3925 coronary syndromes. *Circulation* 2010; 121: 750-758.
- 3926 448. Rigotti NA, Clair C, Munafo MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in
3927 hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD001837.
- 3928 449. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking
3929 cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD006103.
- 3930 450. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for
3931 smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;
3932 5: CD009329.

3933 451. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events
3934 associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014;
3935 129: 28-41.

3936 452. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and
3937 behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:
3938 CD008286.

3939 453. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J.
3940 Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking
3941 cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 4. Art. No.: CD013308. DOI:
3942 10.1002/14651858.CD013308

3943 454. Trichopoulou A., Bamia C., Norat T. et al. Modified Mediterranean diet and
3944 survival after myocardial infarction: the EPIC-Elderly Study. *Eur J Epidemiol* 2007; 22: 871–
3945 881.

3946 455. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of
3947 adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis.
3948 *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1189-1196.

3949 456. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E,
3950 Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J,
3951 Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Investigators PS. Primary prevention
3952 of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279-1290.

3953 457. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable
3954 consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review
3955 and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014; 349: g4490.

3956 458. Freeman AM, Morris PB, Barnard N, Esselstyn CB, Ros E, Agatston A, Devries S,
3957 O'Keefe J, Miller M, Ornish D, Williams K, Kris-Etherton P. Trending Cardiovascular Nutrition
3958 Controversies. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1172-1187.

3959 459. Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, Dagenais
3960 G, Gupta R, Mohan V, Lear S, Bangdiwala SI, Schutte AE, Wentzel-Viljoen E, Avezum A,
3961 Altuntas Y, Yusoff K, Ismail N, Peer N, Chifamba J, Diaz R, Rahman O, Mohammadifard N, Lana
3962 F, Zatonska K, Wielgosz A, Yusufali A, Iqbal R, Lopez-Jaramillo P, Khatib R, Rosengren A,
3963 Kutty VR, Li W, Liu J, Liu X, Yin L, Teo K, Anand S, Yusuf S, Prospective Urban Rural
3964 Epidemiology study i. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths
3965 in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017; 390: 2037-2049.

3966 460. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige
3967 E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM,

3968 Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB,
 3969 Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt
 3970 V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE,
 3971 Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD,
 3972 Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C,
 3973 Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG, 2nd, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard
 3974 B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-
 3975 Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Grioni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola
 3976 L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulou A, Kuhn T, Grobbee DE,
 3977 Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kauhanen J, Wareham N, Langenberg C,
 3978 Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw
 3979 JE, Knuiman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville
 3980 J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG,
 3981 Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J,
 3982 Emerging Risk Factors Collaboration E-CVDBASG. Risk thresholds for alcohol consumption:
 3983 combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective
 3984 studies. *Lancet* 2018; 39: 1513-1523.

3985 461. Collaborators GBDA. Alcohol use and burden for 195 countries and territories,
 3986 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 392:
 3987 1015-1035.

3988 462. Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, Ades PA, West CP, Somers VK,
 3989 Lopez-Jimenez F. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a
 3990 systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1368-1377.

3991 463. Jackson Ch L, Joshy G, Lewington S et al. Body-mass index and all-cause
 3992 mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents.
 3993 *Lancet* 2016; 388: 776-786.

3994 464. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, Sweis RN, Lloyd-
 3995 Jones DM. Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and
 3996 Compression of Morbidity. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 280-287.

3997 465. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on
 3998 outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of
 3999 randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2285-2295.

4000 466. SPRINT Research Group, Wright JT, Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK,
 4001 Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC,

- Goff DC, Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2116.
467. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–967.
468. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O., Buse J., Deedwania P., Gale E.A.M., Howard B.V., Kirkman M. S., Kosiborod M., Reaven P., Sherwin R.S. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care* 2009; 32: 187-192.
469. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* Jan 2019; 42 (Supplement 1): S61-S70.
470. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* Jan 2019; 42 (Supplement 1): S90-S102.
471. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(9): CD008012.
472. Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2013; 75: 335-349.
473. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Liu Z, West R, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 247-259.
474. Pogossova N, Saner H, Pedersen SS, et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 1290-1306.
475. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, Grobbee DE, Bots ML, Reddy KS, Cidambi R, Bompont S, Billot L, Rodgers A, UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:918-929.
476. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, Bansilal S, Fernandez-Ortiz A, Alvarez L, Guzman L, Linares JC, Garcia F, D’Aniello F, Arnaiz JA, Varea S, Martinez F, Lorenzatti A, Imaz I, Sanchez-Gomez LM, Roncaglioni MC, Baviera M, Smith SC, Jr, Taubert K, Pocock S, Brotons

- C, Farkouh ME, Fuster V. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2071-2082.
477. Gurfinkel E., Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) study. *Eur Heart J* 2004; 25: 25-31.
478. Ciczewski A., Bilinska Z.T. et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD Study. *Eur Heart J* 2008; 29: 1350-1358.
479. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(5): CD005050.
480. Caldeira D, Costa J, Vaz-Carneiro A. [Analysis of the Cochrane Review: Influenza Vaccines for Preventing Cardiovascular Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5: CD005050]. *Acta Med Port* 2015; 28: 424-426.
481. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart* 2016; 102: 1953-1956.
482. Caldeira D, Ferreira JJ, Costa J. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality. *Lancet* 2018; 391: 426-427.
483. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883.
484. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237.
485. Al-Khatib SM, Hellkamp AS, Lee KL, Anderson J, Poole JE, Mark DB, Bardy GH. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with prior coronary revascularization in the Sudden Cardiac Death in HEart Failure Trial (SCD-HEFT). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1059-1065.
486. Barsheshet A, Goldenberg I, Moss AJ, Huang DT, ZarebaW, McNitt S, Klein HU, Guetta V. Effect of elapsed time from coronary revascularization to implantation of a cardioverter defibrillator on long-term survival in the MADIT-II trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 1237-1242.

4070 487. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, Secknus MA, Hayerizadeh BF, Niebauer J,
4071 Schuler G. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after
4072 non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur*
4073 *Heart J* 2006; 27: 1706-1711.

4074 488. Piccini JP, White JA, Mehta RH, Lokhnygina Y, Al-Khatib SM, Tricoci P, Pollack
4075 CV Jr, Montalescot G, Van de Werf F, Gibson CM, Giugliano RP, Califf RM, Harrington RA,
4076 Newby LK. Sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating non-ST-
4077 segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2012; 126: 41-49.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог.
2. Врач-анестезиолог-реаниматолог.
3. Фельдшер скорой медицинской помощи.
4. Врач скорой медицинской помощи.
5. Врач-терапевт.
6. Врач общей практики (семейный врач).

Шкала оценки классов рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК).

Вследствие того, что члены Российского кардиологического общества входят в состав Европейского общества кардиологов и также являются его членами, все рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами европейских рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов. В связи с этим формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающие доступность медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций, одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК,

4116 позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций (Таблицы П1, П2,
4117 П3, П4).

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

4118

Уровни достоверности доказательств ЕОК	Определение
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

4119

4120 **Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для
4121 методов диагностики (диагностических вмешательств).

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры

	исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

4122

4123 **Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов
4124 профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных
4125 вмешательств).

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

4126

4127 **Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для
4128 методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических,
4129 диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

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

4130

4131 **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

4132 Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их
4133 систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении
4134 новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения,

профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

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

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (с изменениями и дополнениями от 22 февраля 2019 г.).

2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2015 г. № 405ан "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы)".

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 июля 2016 г. №520н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи".

4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. №173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми".

5. "Методические рекомендации по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций" ФГБУ "ЦЭКМП" Минздрава России, 2018.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1. Выбор стратегии ведения пациента с ОКСбпST



Примечание: КГ – коронарная ангиография с последующей реваскуляризацией с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда.

Приложение Б2. Выбор пероральных антитромботических препаратов для лечения ОКСбпСТ



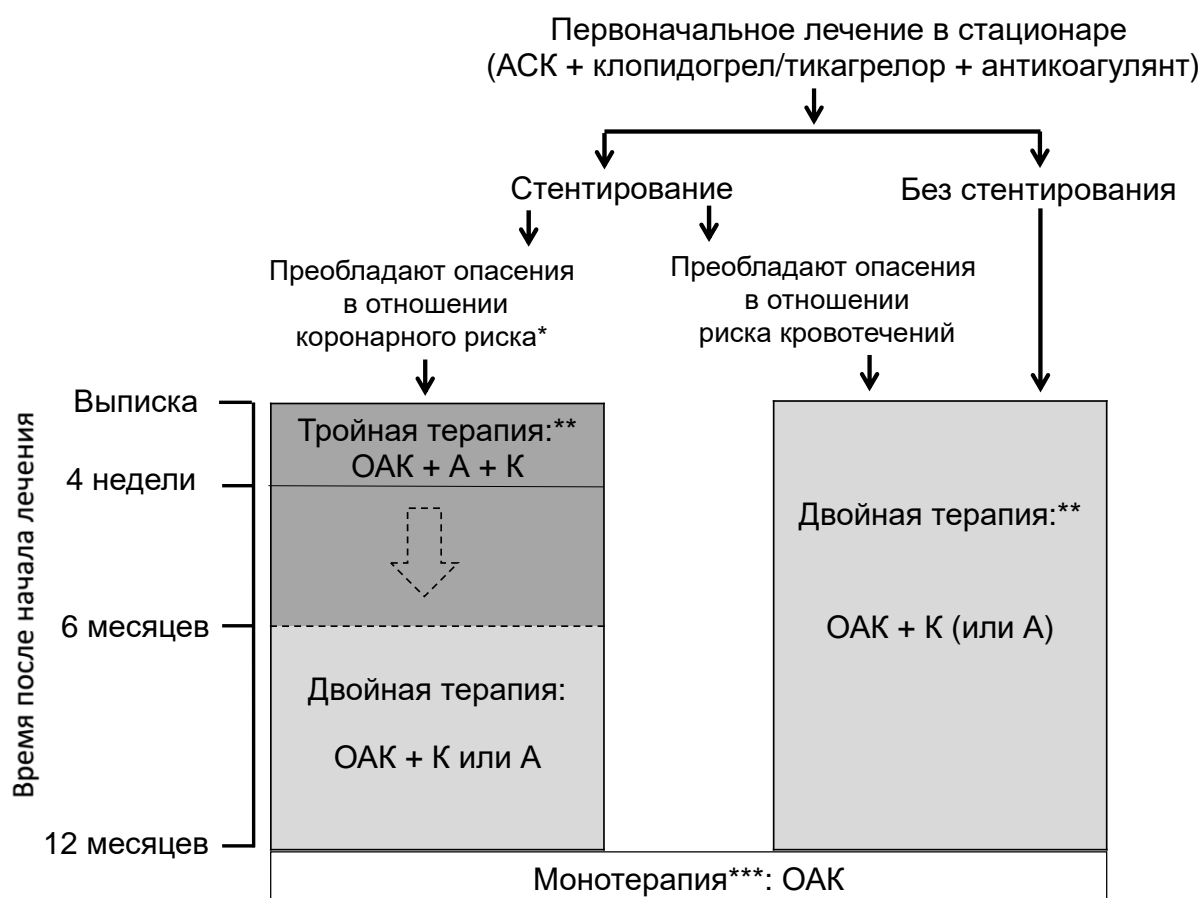
Примечания: АСК – ацетилсалициловая кислота; ОАК – пероральный антикоагулянт (прямой пероральный антикоагулянт или антагонист витамина К).

В начале лечения осуществляется парентеральное введение антикоагулянта вплоть до 8-х суток с более ранней отменой после успешного ЧКВ или при быстрой выписке; начинать применение прямых пероральных антикоагулянтов рекомендуется после прекращения лечения парентеральным антикоагулянтом; терапевтическая доза антагониста витамина К должна быть подобрана до отмены парентерального антикоагулянта. У пациентов, получавших антагонист витамина К до возникновения ОКСбпСТ, вместо парентерального введения антикоагулянтов предпочтительно продолжить пероральный прием антагониста витамина К при условии поддержания значений МНО не ниже 2,0 (при ЧКВ не ниже 2,5).

* Предпочтительнее сочетания АСК с клопидогрелом** у пациентов с ОКСбпСТ, подвергнутых коронарному стентированию, не имеющих высокого риска кровотечений и противопоказаний.

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

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



Примечания: АСК – ацетилсалициловая кислота в дозе 75-100 мг 1 раз в сутки; К – клопидогрел** в дозе 75 мг 1 раз в сутки; ОАК – пероральный антикоагулянт (прямой пероральный антикоагулянт или антагонист витамина К).

* ОКС, а также особенности коронарной анатомии/ЧКВ, способные повысить риск ИМ (тромбоз стента в анамнезе, возникший на адекватной антитромбоцитарной терапии; имплантация СВЛ первого поколения; стентирование единственной оставшейся коронарной артерии; диффузное многососудистое поражение у пациентов с СД; скорость клубочковой фильтрации <60 мл/ми/1,73 м²; одновременная имплантация ≥3 стентов; одновременное вмешательство на 3-х и более стенозах; бифуркационное стентирование и

4210 установкой двух стенозов; длина стентированных сегментов >60 мм; вмешательство на
4211 хронических окклюзиях; ИМ с подъёмом сегмента ST в анамнезе).

4212 ** При очень высоком коронарном риске тройная антитромботическая терапия
4213 может быть продлена.

4214 *** При очень высоком коронарном риске двойная антитромботическая терапия
4215 может быть продолжена более 12 месяцев.

4216

4217

4218

Приложение В. Информация для пациента

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

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

Приложение Г1. Критерии диагностики инфаркта миокарда

Изложены согласно Четвертому универсальному определению ИМ [9].

Критерии диагностики острого ИМ

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

Критерии диагностики острого ИМ 1 и 2 типов.

Повышение и/или снижение концентрации сердечного тропонина в крови, которая должна как минимум однократно превысить 99-й перцентиль верхней референсной границы у пациентов без исходного повышения уровня сердечного тропонина в крови, либо его увеличение $>20\%$ при исходно повышенном уровне сердечного тропонина, если до этого он оставался стабильным (вариация $\leq 20\%$) или снижался, в сочетании с хотя бы одним критерием острой ишемии миокарда:

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

Критерии дифференциальной диагностики ИМ 1 и 2 типов представлены на рисунке 3.

Критерии диагностики острого ИМ 3 типа.

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

Критерии диагностики острого ИМ 4a типа (первые 48 часов после процедуры

ЧКВ)

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

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

Критерии диагностики острого ИМ 4b типа.

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

Критерии диагностики острого ИМ 4c типа.

Критерии острого ИМ 1 типа, когда при коронарной ангиографии единственной причиной возникновения ИМ представляется рестеноз (не выявляются другие поражения, потенциально связанные с развившимся ИМ, нет признаков внутрикоронарного тромбоза).

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

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

- Появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- Подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости в виде паттерна, характерного для ишемической этиологии;

• Острая окклюзия шунта или нативной коронарной артерии, документированная при коронарной ангиографии.

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

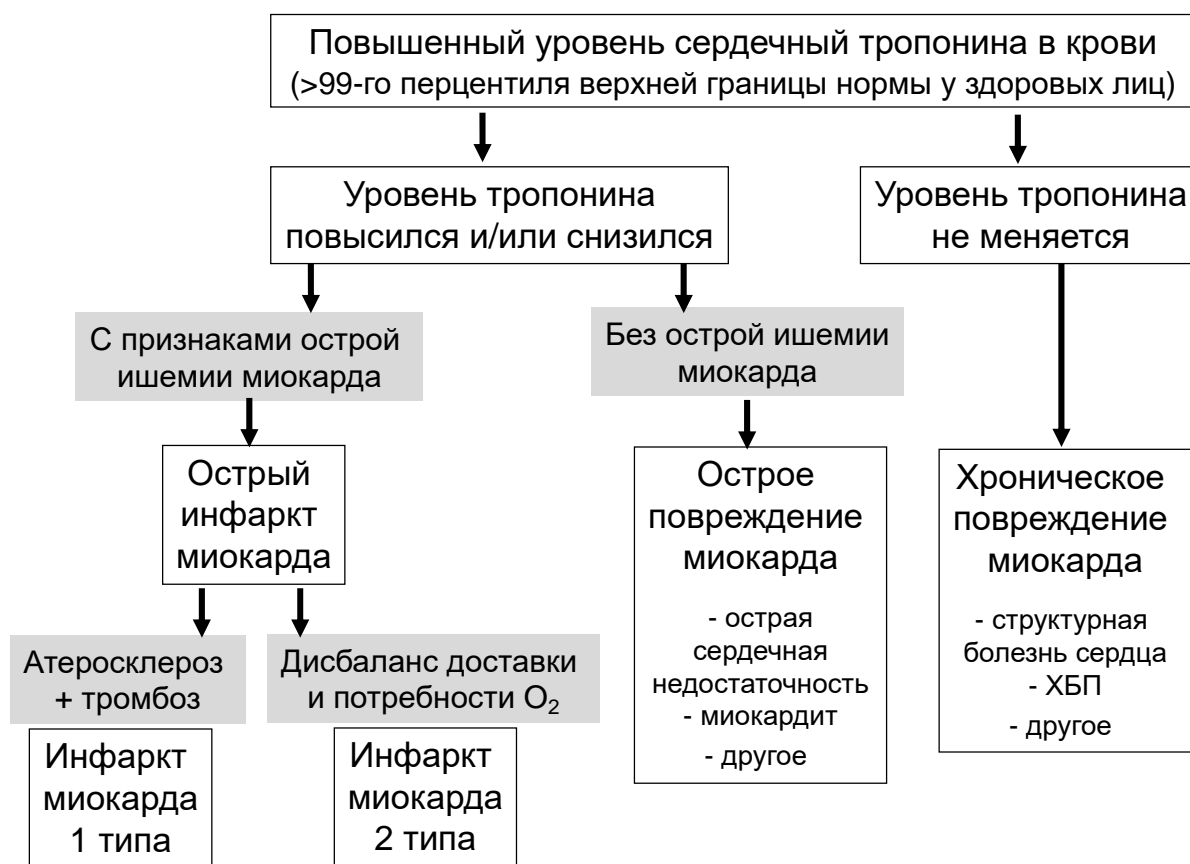


Рисунок 3. Диагностика и дифференциальная диагностика острого инфаркта миокарда 1 и 2 типов [9].

Критерии диагностики ранее перенесенного ИМ

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

4340

4341

4342

**Приложение Г2. Лекарственные средства, догоспитальное
применение которых влияет на последующее лечение пациента с
ОКСбпST**

Препарат	Что учитывается	Как влияет на последующее лечение
Ацетилсалициловая кислота	Нагрузочная доза	Разжевать 150–325 мг ацетилсалициловой кислоты, если нагрузочная доза на догоспитальном этапе не дана; в остальных случаях продолжить прием в дозе 75-100 мг 1 раз в сутки.
Ацетилсалициловая кислота	Длительный прием	Если пациент регулярно принимал АСК как минимум в предшествующую неделю, нагрузочная доза не требуется.
Тикагрелор**	Нагрузочная доза	180 мг вне зависимости от предшествующего использования клопидогрела** (при отсутствии противопоказаний); если нагрузочная доза принята на догоспитальном этапе – через 12 ч принять 90 мг, затем по 90 мг 2 раза в сутки.
Тикагрелор**	Длительный прием	Если пациент постоянно принимает тикагрелор**, продолжить в дозе 90 мг 2 раза в сутки без дополнительной нагрузочной дозы (перед ЧКВ дополнительно принять 90 мг).
Клопидогрел**	Нагрузочная доза	Если не планируется ЧКВ – 300 мг, со следующих суток — по 75 мг ежедневно. Если планируется ЧКВ – 600 мг; возможен также переход на тикагрелор** – первая доза 180 мг (если нет противопоказаний). Со следующих суток по 75 мг ежедневно.
Клопидогрел**	Длительный прием	Пациентам, длительно получающим клопидогрел**, дополнительную нагрузочную дозу давать нецелесообразно, однако перед ЧКВ рекомендуется дополнительный прием 600 мг.
Прасугрел	Нагрузочная доза	60 мг у пациентов, не получавших других ингибиторов P2Y ₁₂ рецептора тромбоцитов (при отсутствии противопоказаний), со следующих суток по 10 мг ежедневно (у пациентов в возрасте ≥75 лет, с массой тела ниже 60 кг – по 5 мг ежедневно).
Прасугрел	Длительный прием	Если пациент постоянно принимает прасугрел, продолжить в дозе 10 мг ежедневно (у пациентов в возрасте ≥75 лет, с массой тела ниже 60 кг – по 5 мг ежедневно) без дополнительной

		нагрузочной дозы.
Нефракционированный гепарин (гепарин натрия**)	Доза, время начала введения, способ введения (только внутривенный болюс, болюс и начало внутривенной инфузии, внутривенная инфузия без болюса)	<p>Если внутривенно вводился болюс НФГ** без последующей его инфузии, рекомендуется начать внутривенную инфузию НФГ** без введения дополнительного болюса. Если догоспитально была начата внутривенная инфузия НФГ**, рекомендуется ее продолжить в стационаре. В сложных случаях у пациентов, которым недавно внутривенно вводили НФГ**, при выборе начальной дозы НФГ** можно учитывать величину АЧТВ. Переходить на эноксапарин натрия** не рекомендуется.</p> <p>Если вскоре после внутривенного болюса или внутривенной инфузии НФГ** планируется ЧКВ, во время вмешательства рекомендуется ввести дополнительно болюсом 2000-5000 ЕД НФГ** для поддержания необходимого активированного времени свертывания крови. Переход на эноксапарин натрия** не рекомендуется.</p>
Эноксапарин натрия**	Доза, время последней инъекции	<p>Если была введена лечебная доза эноксапарина натрия** (подкожно 1 мг/кг), рекомендуется продолжить ее использование (инъекции с интервалами 12 часов). Переход на НФГ** не рекомендуется.</p> <p><i>Особенности применения при ЧКВ.</i></p> <p>Если до ЧКВ от подкожной инъекции лечебной дозы (подкожно 1 мг/кг) прошло <8 часов, дополнительного введения антикоагулянта не требуется (если это была единственная подкожная инъекция эноксапарина натрия**, перед процедурой рекомендуется ввести внутривенно болюс 0,3 мг/кг). Переход на НФГ** не рекомендуется.</p> <p>Если до ЧКВ от подкожной инъекции лечебной дозы (подкожно 1 мг/кг) прошло 8-12 часов, перед процедурой рекомендуется ввести внутривенно болюс 0,3 мг/кг. Переход на НФГ** не рекомендуется.</p> <p>Если до ЧКВ от подкожной инъекции лечебной дозы (подкожно 1 мг/кг) прошло больше 12 часов, во время вмешательства можно использовать любой антикоагулянт.</p>

Фондапаринукс натрия	Доза, время последней инъекции	При продолжении использования фондапаринукса натрия следующее подкожное введение в дозе 2,5 мг – через сутки после первоначального, далее по 2,5 мг ежедневно. Во время ЧКВ следует внутривенно вводить НФГ** – первоначальный болюс в дозе 85 МЕ/кг; необходимость повторных болюсов определяется величиной активированного времени свертывания крови.
Антагонисты витамина К	Значение МНО	У пациентов, принимающих антагонист витамина К, рекомендуется как можно скорее получить информацию о величине МНО и до этого воздержаться от парентерального введения антикоагулянтов. Если значения МНО $\geq 2,0$ (для ЧКВ $\geq 2,5$), рекомендуется продолжить прием антагониста витамина К и воздержаться от парентерального введения антикоагулянтов.
Прямые пероральные антикоагулянты	Доза, время последнего приема	Рекомендуется начать парентеральное введение антикоагулянтов через 12 часов после приема последней дозы апиксабана** или дабигатрана этексилата**, через сутки после приема последней дозы ривароксабана** (кроме случаев, когда ривароксабан** применялся в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки). При ЧКВ рекомендуется вводить стандартные дозы парентеральных антикоагулянтов вне зависимости от приема последней дозы прямого перорального антикоагулянта.
Бета-адреноблокатор	Доза, время последнего приема	Учитывается при оценке АД, частоты сердечных сокращений и последующей дозировки лекарственных средств.

4343

4344

4345

4346

Приложение ГЗ. Причины повышения уровня сердечного

4347

тропонина в крови

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

4348

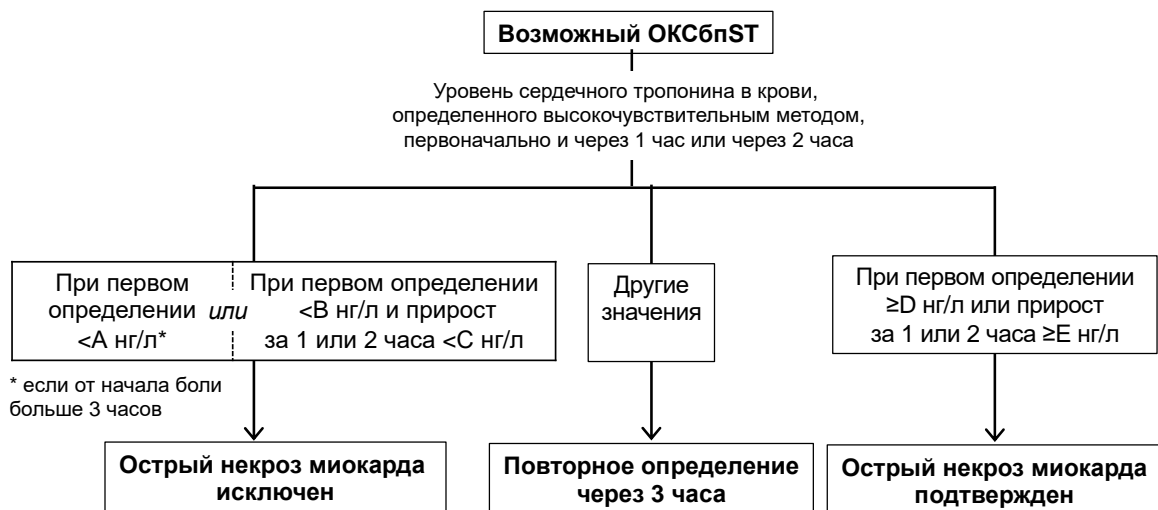
4349

Изложены согласно Четвертому универсальному определению ИМ [9].

4350

4351

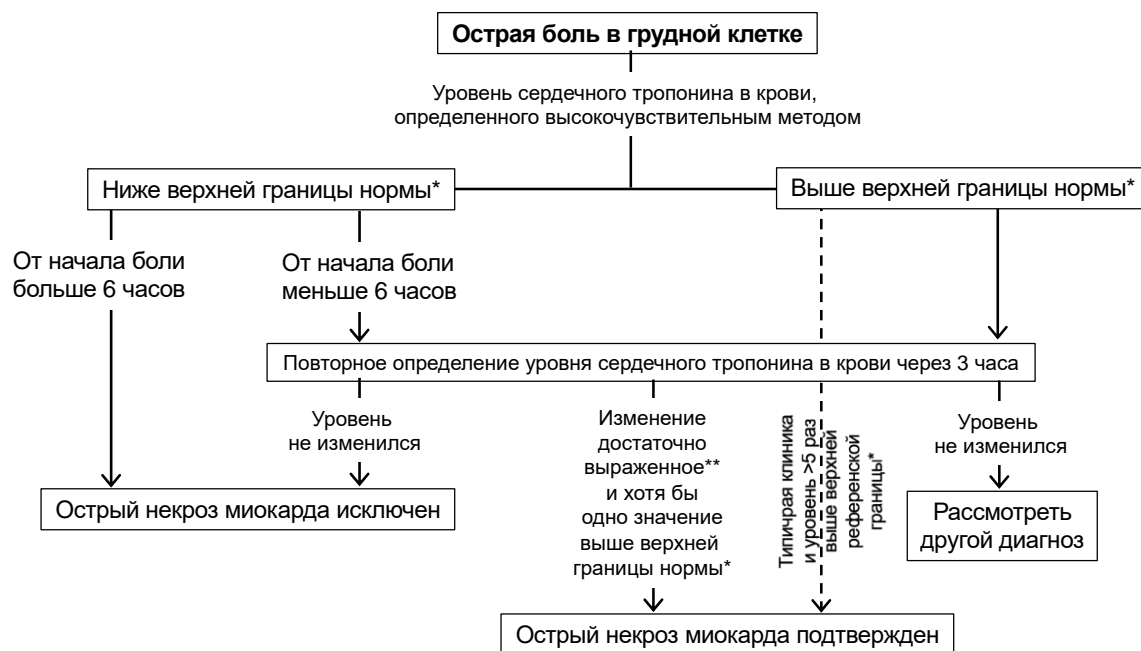
Приложение Г4. Алгоритм исключения и подтверждение острого некроза миокарда с учетом уровней сердечного тропонина в крови, оцененных высокочувствительными методами при госпитализации и через 1 или 2 часа.



Повторное определение через 1 час	A	B	C	D	E
Сердечный тропонин Т (ElecSys)	5	12	3	52	5
Сердечный тропонин I (Architect)	4	5	2	64	6
Сердечный тропонин I (Centaur)	3	6	3	120	12
Сердечный тропонин I (Access)	4	5	4	50	15
Повторное определение через 2 часа	A	B	C	D	E
Сердечный тропонин Т (ElecSys)	5	14	4	52	10
Сердечный тропонин I (Architect)	4	6	2	64	15
Сердечный тропонин I (Centaur)	3	8	7	120	20
Сердечный тропонин I (Access)	4	5	5	50	15

Примечания. Представлены лабораторные методы определения реагентами разных фирм, проверенные в рамках данного протокола [27-44]. Если после двух определений уровня сердечного тропонина в крови высокочувствительным методом с интервалом в 1 ч ни подтвердить, ни отвергнуть ИМ не удастся, при сохраняющемся клиническом подозрении на ОКС рекомендуется дополнительное определение через 3-6 ч.

Приложение Г5. Алгоритм исключения и подтверждения острого некроза миокарда с учетом уровней сердечного тропонина в крови, определенного высокочувствительными методами, оцененных при госпитализации и через 3 часа.



Примечания. * 99-й перцентиль верхней референсной границы для данного метода определения; ** величина изменения зависит от метода определения сердечного тропонина [27-44].

4374

Приложение Г6. Изменения ЭКГ, влияющие на лечение пациента с ОКСбпST

4375

Признак	Изменение подхода к лечению пациента
Фибрилляция предсердий, в том числе на ЭКГ, зафиксированных ранее	Вероятная необходимость постоянного приема антикоагулянта. В дополнение к АСК в большинстве случаев рекомендуется использовать клопидогрел**.
Тахикардия, особенно сохраняющаяся после купирования болевого синдрома	Может быть как реакцией на боль, так и признаком сердечной недостаточности. В последнем случае ранее начало применения бета-адреноблокатора (особенно его внутривенное введение) увеличивает риск развития кардиогенного шока. В этом случае до начала использования бета-адреноблокаторов следует оценить сократительную способность и ФВ ЛЖ и если они снижены – отложить начало применение препаратов этой группы или первоначально использовать небольшие дозы.
Брадикардия	Оценить наличие противопоказаний к использованию бета-адреноблокаторов, верапамила**, дилтиазема. Попытаться выяснить причину брадикардии. Оценить наличие показаний к установке временного электрокардиостимулятора.
Нарушение атриовентрикулярной проводимости	Оценить наличие противопоказаний к использованию бета-адреноблокаторов, верапамила**, дилтиазема. Оценить наличие показаний к установке временного электрокардиостимулятора.
Желудочковые нарушения ритма	При наличии жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма или очевидной связи желудочковых аритмий с ишемией, рекомендуется ранняя инвазивная стратегия ведения пациента.
Оценка динамики сегмента ST и зубцов Т	Требуются оценка всех имеющихся ЭКГ для выявления признаков, характерных для острой ишемии миокарда.
Блокада левой ножки пучка Гиса	Усложняет отнесение пациента к категории ОКСпST и ОКСбпST. При отсутствии в анамнезе данных о наличии блокады левой ножки пучка Гиса рекомендуется констатировать наличие ОКСпST.
Удлинение интервала QT	Может быть следствием электролитных расстройств, приема лекарственных средств, удлиняющих QT. Является ограничением для использования препаратов, удлиняющих QT. Необходимо нормализовать уровень калия и магния в крови, избегать выраженной брадикардии.

4376

4377

4378

4379

4380

Приложение Г7. Категории риска неблагоприятного исхода при

4381

ОКСбпST

Очень высокий риск	
•	Нестабильность гемодинамики или кардиогенный шок
•	Продолжающаяся или повторяющаяся боль в грудной клетке, рефрактерная к медикаментозному лечению
•	Угрожающие жизни аритмии или остановка кровообращения
•	Механические осложнения острого ИМ (разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв межжелудочковой перегородки, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана)
•	Острая сердечная недостаточность
•	Повторяющиеся динамические смещения сегмента ST или изменения зубца Т, особенно с преходящим подъемом сегмента ST
Высокий риск	
•	Подъем или снижение концентрации сердечного тропонина в крови, соответствующие критериям ИМ
•	Динамические смещения сегмента ST или изменения зубца Т (с симптомами или бессимптомные)
•	Сумма баллов по шкале GRACE >140 баллов
Умеренный (промежуточный) риск	
•	СД
•	Почечная недостаточность (рСКФ <60мл/мин/1,73 м ²)
•	ФВ ЛЖ <40% или застойная сердечная недостаточность
•	Ранняя постинфарктная стенокардия
•	Недавнее ЧКВ
•	Операция КШ в анамнезе
•	Сумма баллов по шкале GRACE от 109 до 140 баллов
Низкий риск	
•	Отсутствие указанных выше критериев

4382

4383

4384

Приложение Г8. Оценка риска неблагоприятного исхода при

4385

ОКСбпST с использованием шкалы GRACE

Фактор риска	Число баллов
<i>Возраст (годы)</i>	
≤ 30	0
30—39	8
40—49	25
50—59	41
60—69	58
70—79	75
80—89	91
≥ 90	100
<i>ЧСС (уд/мин)</i>	
≤ 50	0
50—69	3
70—89	9
90—109	15
110—149	24
150—199	38
≥ 200	46
<i>Систолическое АД (мм рт. ст.)</i>	
≤ 80	58
80—99	53
100—119	43
120—139	34
140—159	24
160—199	10
≥ 200	0
<i>Класс по Киллип</i>	
I	0
II	20
III	39
IV	59
<i>Уровень креатинина в крови (мг/дл)</i>	
0—0,39	1
0,40—0,79	4
0,80—1,19	7
1,20—1,59	10
1,60—1,99	13
2,0—3,99	21
≥ 4,0	28
<i>Другие факторы</i>	
Остановка сердца при поступлении	39
Смещения сегмента ST, инверсия зубца Т	28
Повышенный уровень маркеров некроза миокарда в крови*	14
Риск смерти в стационаре	Сумма баллов
Низкий (<1%)	≤ 108
Умеренный (1-3%)	109—140

Высокий (>3%)	≥ 141
---------------	------------

4386

4387 **Примечания:** * при создании данной шкалы использовали сердечный тропонин
4388 «обычной» чувствительности.

4389 Другие варианты шкалы GRACE 1.0 для оценки отдаленного прогноза заболевания, а также
4390 суммы случаев смерти и ИМ представлены в Интернет по адресу [https://www.outcomes-](https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk/acs_risk_content.html)
4391 [umassmed.org/grace/acs_risk/acs_risk_content.html](https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk/acs_risk_content.html) [97-102].

4392 Усовершенствованный вариант шкалы GRACE (GRACE 2.0) представлен в Интернет по
4393 адресу https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html [103].

4394

4395

4396

Приложение Г9. Оценка риска крупных кровотечений при

4397

ОКСбпST с использованием шкалы CRUSADE

Фактор риска	Число баллов
ЧСС (уд/мин)	
≤ 70	0
71—80	1
81—90	3
91—100	6
101—110	8
111—120	10
> 120	11
Систолическое АД (мм рт. ст.)	
≤ 90	10
91—100	8
101—120	5
121—180	1
181—200	3
≥ 201	5
Гематокрит (%)	
≤ 31,0	9
31,0—33,9	7
34,0—36,9	3
37,0—39,9	2
≥ 40,0	0
Клиренс креатинина (мл/мин)	
≤ 15	39
> 15—30	35
> 30—60	28
> 60—90	17
> 90—120	7
> 120	0
Другие факторы	
Женский пол	8
Сердечная недостаточность	7
Другое сосудистое заболевание	6
СД	6
Риск крупного кровотечения в стационаре	Сумма баллов
Очень низкий (3,1%)	≤ 20
Низкий (5,5%)	21—30
Умеренный (8,6%)	31—40
Высокий (11,9%)	41—50
Очень высокий (19,5%)	> 50

4398

4399

4400

Приложение Г10. Медикаментозное лечение ОКСбпST

Препарат	Рекомендуемая доза
Антиагреганты	
АСК**	Внутрь; у ранее регулярно не принимавших первая доза 150—325 мг (разжевать и проглотить), со 2-х суток 75—100 мг 1 раз в сутки
Клопидогрел**	Внутрь; первая доза 300 мг, со 2-х суток 75 мг 1 раз в сутки. При планируемом ЧКВ: внутрь; нагрузочная доза 600 мг, затем 75 мг 1 раз в сутки
Прасугрел	Внутрь; 60 мг, со следующих суток по 10 мг 1 раз в сутки (у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, с массой тела ниже 60 кг – по 5 мг 1 раз в сутки).
Руциромаб	Внутривенно; 0,25 мг/кг в течение 3—5 мин.
Тикагрелор**	Внутрь; первая доза 180 мг, через 12 ч по 90 мг 2 раза в сутки.
Эптифибатид	Внутривенно; болюс 180 мкг/кг затем инфузия 2 мкг/кг/мин, через 10 минут после начала инфузии второй болюс 180 мкг/кг, инфузию продолжать не менее 12 часов.
Антикоагулянты для парентерального введения	
Бивалирудин	<i>При начале введения до ЧКВ:</i> внутривенно, болюсом 0,1 мг/кг с последующей инфузией 0,25 мг/кг/ч продолжительностью ≤ 72 ч; перед ЧКВ дополнительно болюсом 0,5 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры (при необходимости инфузию можно продолжить в той же дозе в течение 4 ч). <i>При начале введения непосредственно перед ЧКВ:</i> внутривенно болюсом 0,75 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры (при необходимости инфузию можно продолжить в той же дозе до 4 ч). Если до ЧКВ проводилась внутривенная инфузия НФГ**, ее следует прекратить и начать вводить бивалирудин через 30 мин.
Нефракционированный гепарин (гепарин натрия)**	Внутривенно, болюсом 60—70 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД), сразу вслед за этим инфузия с начальной скоростью 12—15 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч); в последующем подбор дозы, обеспечивающей увеличение АЧТВ в 1,5—2,5 раза выше контрольной величины для конкретной лаборатории (верхняя граница нормы или среднее нормальное значение у здоровых лиц). <i>При ЧКВ на фоне начатой внутривенной инфузии НФГ**:</i> внутривенно болюсом 2000—5000 ЕД, при необходимости повторные болюсы с целью поддерживать активированное время свертывания крови 250—350 с (200—250 с при применении ингибиторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов). <i>При ЧКВ у пациентов, до этого не получавших антикоагулянты:</i> внутривенно болюсом 70—100 ЕД/кг, при необходимости повторные болюсы с целью поддерживать активированное время свертывания крови

	250—350 с (200—250 с в сочетании с ингибиторами ГП IIb/IIIa тромбоцитов).
Фондапаринукс натрия	Подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки; перед ЧКВ на фоне применения фондапаринукса ввести НФГ** внутривенно болюсом 85 ЕД/кг, при необходимости повторные болюсы с целью поддерживать активированное время свертывания крови 250—350 с (200—250 с при применении ингибиторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов).
Эноксапарин натрия**	Подкожно 1 мг/кг 2 раза в сутки. Особенности при почечной недостаточности: у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м ² подкожно 1 мг/кг 1 раз в сутки. <i>При ЧКВ на фоне подкожного введения эноксапарина натрия**</i> : если до ЧКВ было сделано как минимум две подкожных инъекции эноксапарина натрия**, в первые 8 ч после очередной инъекции дополнительного антикоагулянта не требуется; если до ЧКВ была сделана только одна подкожная инъекция эноксапарина натрия** или ЧКВ выполняется через 8—12 ч после подкожной инъекции — ввести внутривенно болюсом 0,3 мг/кг эноксапарина натрия**; если ЧКВ выполняется через > 12 ч после подкожной инъекции — возможно применение любого антикоагулянта. <i>Перед ЧКВ у пациентов, до этого не получавших антикоагулянты</i> : внутривенно болюсом 0,5 мг/кг.
Пероральные антикоагулянты	
Антагонисты витамина К	Внутрь; доза подбирается индивидуально для поддержания МНО в границах целевого диапазона не менее 70%: - 2,0-2,5 в сочетании с антиагрегантами; - 2,5-3,5 в качестве монотерапии. Полное антитромботическое действие проявляется через 5 суток после начала подбора дозы. Дозу можно считать условно подобранной, если два последовательных дня МНО находится в границах целевого диапазона (в последующем может потребоваться ее дальнейшая коррекция, чтобы добиться минимальных колебаний МНО в границах целевого диапазона)
Апиксабан**	Внутрь; 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг 2 раза в сутки при наличии как минимум 2 критериев – возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг, уровень креатинина в крови ≥133 мкмоль/л) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (в том числе после коронарного стентирования).
Дабигатрана этексилат**	Внутрь; 100 мг 2 раза в сутки или 150 мг 2 раза в сутки у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (в том числе после коронарного стентирования).
Ривароксабан**	Внутрь; доза зависит от показаний к применению и функции почек: - 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с антиагрегантами у пациентов, не имеющих показаний к длительному

	<p>применению антикоагулянтов для профилактики или лечения тромбоэмболических осложнений;</p> <p>- 15 мг 1 раз в сутки (10 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин) после коронарного стентирования у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (в сочетании с антиагрегантом);</p> <p>- 20 мг 1 раз в сутки (15 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.</p>
Бета-адреноблокаторы^{^,^^}	
Карведилол^{^^^} **	Внутрь; начальная доза 3,125—6,25 мг 2 раза в сутки, при хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалом 3—10 сут до 25 мг 2 раза в сутки
Метопролол**	<p>1. Внутривенно медленно под контролем ЭКГ и АД по 5 мг каждые 2 мин до максимальной дозы 15 мг; при хорошей переносимости через 15 мин после последнего внутривенного введения внутрь 25—50 мг каждые 6 ч в течение 48 ч, затем 2—3 раза в сутки при применении метопролола сукцината или 1 раз в сутки для пролонгированных лекарственных форм.</p> <p>2. Внутрь; обычная поддерживающая доза до 200 мг/сут за 2—3 приема (или однократно при использовании пролонгированных лекарственных форм)</p>
Эсмолол	Внутривенная инфузия под контролем ЭКГ и АД; нагрузочная доза 0,5 мг/кг в течение 1 мин, затем 0,05 мг/кг/мин в течение 4 мин, при недостаточном эффекте увеличение скорости инфузии на 0,05 мг/кг/мин каждые 4 мин вплоть до 0,3 мг/кг/мин; если необходим более быстрый эффект, перед 2-м и 3-м увеличением дозы можно ввести дополнительные болюсы по 0,5 мг/кг. Гемодинамический эффект сохраняется 20—30 мин после прекращения введения. При переходе на прием других бета-адреноблокаторов внутрь через 1 ч после их первого назначения необходимо снизить дозу эсмолола на 50%; обычно эсмолол отменяют после перорального приема второй дозы бета-адреноблокатора, если за это время поддерживались надлежащие ЧСС и АД
Ингибиторы АПФ: лечение с 1-х суток заболевания[#]	
Каптоприл**	Внутрь; первая доза 6,25 мг, через 2 ч 12,5 мг, через 10—12 ч 25 мг; целевая доза 50 мг 2—3 раза в сутки
Лизиноприл**	Внутрь; первая доза 5 мг, через 24 ч — 5 мг; целевая доза 10 мг 1 раз в сутки
Зофеноприл	Внутрь; первая доза 7,5 мг, через 12 ч еще 7,5 мг, затем при систолическом АД > 100 мм рт. ст. удвоение дозы каждые 12 ч до 30 мг 2 раза в сутки; возможен более медленный режим титрования дозы — 7,5 мг 2 раза в сутки в 1–2-е сутки, 15 мг 2 раза в сутки на 3—4-е сутки, затем 30 мг 2 раза в сутки
Ингибиторы АПФ: лечение с более отдаленных сроков заболевания[#]	
Каптоприл^{& **}	Внутрь; целевая доза 50 мг 3 раза в сутки

Рамиприл ^{&.&&}	Внутрь; начальная доза 1,25—2,5 мг; целевая доза 5 мг 2 раза в сутки
Трандолаприл ^{&}	Внутрь; начальная доза 0,5—1 мг; целевая доза 4 мг 1 раз в сутки
Эналаприл ^{& **}	Внутрь; начальная доза 2,5 мг; целевая доза 10 мг 2 раза в сутки
Блокаторы рецепторов ангиотензина [#]	
Валсартан	Внутрь; первая доза 20 мг с постепенным увеличением до 160 мг 2 раза в сутки
Антагонисты альдостерона [#]	
Эплеренон ^{&.&&}	Внутрь; первая доза 25 мг 1 раз в сутки, при хорошей переносимости у пациентов, не принимающих амиодарон**, дилтиазем или верапамил**, в ближайшие 4 недели увеличение дозы до 50 мг 1 раз в сутки
Нитраты	
Нитроглицерин**	Внутривенная инфузия 5—200 мкг/мин; обычно сначала инфузия 10—20 мкг/мин с возможным увеличением на 5—10 мкг/мин каждые 5—10 мин до уменьшения симптомов и/или снижения систолического АД на 10—15% при исходно нормальном АД и на 25—30% при АГ (но не ниже 95 мм рт. ст.)

Примечания:

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

В пределах каждой группы препараты перечислены по алфавиту.

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

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

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

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

4422 & Доказательства положительного влияния на прогноз получены у пациентов с
4423 сердечной недостаточностью (в том числе преходящей в ранние сроки ИМ) и/или
4424 ФВ ЛЖ <40%.

4425 && Доказательства положительного влияния на прогноз получены у пациентов без
4426 выраженного снижения сократительной способности ЛЖ.

4427 &&& При недоступности эплеренона можно использовать спиронолактон** в тех же
4428 дозах.

4429