



Препоръки на Европейското дружество по кардиология (ESC) за поведение при пациенти с остри коронарни синдроми без персистираща елевация на ST-сегмента

Работна група за поведение при пациенти с остри коронарни синдроми без персистираща елевация на ST-сегмента на Европейското дружество по кардиология (ESC)

Автори/Членове на работната група: Christian W. Hamm (Председател) (Германия)*, Jean-Pierre Bassand (Председател)*, (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Jeroen Van (Холандия), Eric Voersma (Холандия), Hector Bueno (Испания), Pio Caso (Италия), Dariusz Dudek (Полша), Stephan Gielen (Германия), Kurt Huber (Австрия), Magnus Ohman (САЩ), Mark C. Petrie (Обединено кралство), Frank Sonntag (Германия), Miguel Sousa Uva (Португалия), Robert F. Storey (Обединено кралство), William Wijns (Белгия), Doron Zahger (Израел).

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от АстраЗенека.

Комитет за практически указания (Committee for Practice Guidelines, CPG) на ESC: Jeroen J. Van (Председател) (Холандия), Angelo Auricchio (Швейцария), Helmut Baumgartner (Германия), Claudio Cecconi (Италия), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Обединено кралство), Robert Fagard (Белгия), Christian Funck-Brentano (Франция), David Hasdai (Израел), Arno Hoes (Холандия), Juhani Knuuti (Финландия), Philippe Kolh (Белгия), Theresa McDonagh (Обединено кралство), Cyril Moulin (Франция), Don Poldermans (Холандия), Bogdan A. Popescu (Румъния), Željko Reiner (Хърватия), Udo Sechtem (Германия), Per Anton Sirnes (Норвегия), Adam Torbicki (Полша), Alec Vahanian (Франция), Stephan Windecker (Швейцария).

Рецензенти: Stephan Windecker (Координатор на прегледа към CPG) (Швейцария), Stephan Achenbach (Германия), Lina Badimon (Испания), Michel Bertrand (Франция), Hans Erik Vøtker (Дания), Jean-Philippe Collet (Франция), Filippo Crea, (Италия), Nicolas Danchin (Франция), Erling Falk (Дания), John Goudevenos (Гърция), Dietrich Gulba (Германия), Rainer Hambrecht (Германия), Joerg Herrmann (САЩ), Adnan Kastrati (Германия), Keld Kjeldsen (Дания), Steen Dalby Kristensen (Дания), Patrizio Lancellotti (Белгия), Julinda Mehilli (Германия), Béla Merkely (Унгария), Gilles Montalescot (Франция), Franz-Josef Neumann (Германия), Ludwig Neyses (Обединено кралство), Joep Perk (Швеция), Marco Roffi (Швейцария), Francesco Romeo (Италия), Mikhail Ruda (Русия), Eva Swahn (Швеция), Marco Valgimigli (Италия), Christiaan JM Vrints (Белгия), Petr Widimsky (Чешка република).

Редактор: доц. д-р Диана Трендафилова – Началник Отделение по Сърдечно-съдови заболявания в Клиника по Кардиология в МБАЛ Света Екатерина и Председател на Българското дружество по интервенционална кардиология.

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

Подразделения на ESC взели участие в разработката на този документ:

Дружества: Heart Failure Association, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Работни групи: Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Working Group on Thrombosis, Working Group on Cardiovascular Surgery, Working Group on Acute Cardiac Care, Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation.

Съвети: Council on Cardiovascular Imaging, Council for Cardiology Practice.

Съдържанието на тези препоръки на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) е публикувано само за лично и образователно ползване. Ползването им за търговски цели не е разрешено. Нито една част от указанията на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) не може да бъде преведена или размножавана под каквато и да е форма без писменото разрешение на ESC. Разрешението може да се получи при изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издателя на European Heart Journal, и на страната, упълномощена да издава такива разрешения от името на ESC.

Отказ от право на отговорност. Препоръките на ESC представят становищата на ESC, постигнати след внимателно обмисляне на доказателствата, налични към момента на написването. Здравните специалисти са насърчавани да ги вземат изцяло предвид при изготвянето на своята клинична оценка. Препоръките обаче, не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат решения, подходящи за обстоятелствата при конкретните пациенти, при консултиране със съответния пациент или, когато е подходящо и необходимо, с настойника или лицето, полагащо грижи за пациента. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите, отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на предписването.

© Европейско дружество по кардиология 2012. Всички права запазени. За разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com

Формулярите, съдържащи данни за авторите и рецензентите са налични на уебсайта на ESC: www.escardio.org/guidelines

Ключови думи Остър коронарен синдром • Ангиопластика • Аспирин • Бивалирудин • Байпас-хирургия • Звено за Гръдна болка • Клопидогрел • Диабет • Еноксапарин • Европейско дружество по кардиология • Фондапаринокс • Ръководство • Хепарин • Миокарден инфаркт без ST-елевация • Празугрел • Стент • Тикагрелор • Тропонин • Нестабилна ангина

Съдържание

Съкращения и акроними	02
1. Предисловие.....	04
2. Увод	05
2.1. Епидемиология и естествено развитие	06
2.2. Патофизиология.....	06
3. Диагностика.....	07
3.1. Клинична картина.....	07
3.2. Диагностични методи.....	07
3.2.1. Физикално изследване	07
3.2.2. Електрокардиограма	07
3.2.3. Биомаркери.....	08
3.2.4. Образна диагностика.....	09
3.3. Диференциална диагноза	10
4. Прогностична оценка	10
4.1. Клинична оценка на риска	11
4.2. Електрокардиографски показатели	11
4.3. Биомаркери.....	11
4.4. Рискови скорове	12
4.5. Дългосрочен риск	13
5. Лечение.....	15
5.1. Анти-исхемични средства	15
5.2. Антитромбоцитни средства.....	16
5.2.1. Аспирин.....	16
5.2.2. P2Y ₁₂ – рецепторни инхибитори.....	16
5.2.2.1. Клопидогрел	16
5.2.2.2. Празугрел.....	19
5.2.2.3. Тикагрелор.....	19
5.2.2.4. Спиране на P2Y ₁₂ инхибиторите преди хирургия.....	20
5.2.2.5. Спиране на хронична двойна антитромбоцитна терапия.....	22
5.2.3. Гликопротеин IIb/IIIa рецепторни инхибитори.....	22
5.3. Антикоагуланти	25
5.3.1. Индиректни инхибитори на коагулационната каскада.....	25
5.3.1.1. Фондапаринокс.....	25
5.3.1.2. Хепарини с ниско молекулно тегло	27
5.3.1.3. Нефракциониран хепарин	28
5.3.2. Директни инхибитори на тромбин (бивалирудин).....	29
5.3.3. Антикоагуланти в процес на клинично изпитване	29
5.3.4. Комбинация от антикоагулантно и антитромбоцитно лечение.....	29
5.4. Коронарна ревазуларизация.....	30
5.4.1. Инвазивен срещу консервативен подход	31
5.4.2. Определяне на времето за ангиография и интервенция.....	31
5.4.3. Перкутанна коронарна интервенция срещу аорто-коронарен байпас (хирургия)	32
5.4.4. Аорто-коронарен байпас.....	32
5.4.5. Техника на перкутанната коронарна интервенция	33

5.5. Специфични популации и състояния.....	34
5.5.1. Възрастните пациенти.....	34
5.5.2. Въпроси свързани с пола.....	35
5.5.3. Захарен диабет.....	35
5.5.4. Хронична бъбречна болест.....	37
5.5.5. Систолна левокамерна дисфункция и сърдечна недостатъчност	38
5.5.6. Екстремно телесно тегло.....	39
5.5.7. Необструктивна коронарна болест	39
5.5.8. Анемия	39
5.5.9. Хеморагии и трансфузии.....	40
5.5.10. Тромбоцитопения.....	42
5.6. Дългосрочно поведение.....	43
6. Критерии за качествени мерки.....	44
7. Стратегии на поведение.....	45
8. Благодарности.....	48
9. Източници.....	49

Съкращения и акроними

ABOARD	Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention
ACC	American College of Cardiology
ACE	angiotensin-converting enzyme
ACS	acute coronary syndromes
ACT	activated clotting time
ACUITY	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy
AF	atrial fibrillation
ANA	American Heart Association
APPRAISE	Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events
aPTT	activated partial thromboplastin time
ARB	angiotensin receptor blocker
ARC	Academic Research Consortium
ATLAS	Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin With or Without Thienopyridine Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome
BARI-2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes
BMS	bare-metal stent
BNP	brain natriuretic peptide
CABG	coronary bypass graft
CAD	coronary artery disease
CI	confidence interval
CK	creatinine kinase
CKD	chronic kidney disease
CK-MB	creatinine kinase myocardial band
COX	cyclo-oxygenase
CMR	cardiac magnetic resonance

COMMIT	Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial	MRI	magnetic resonance imaging
CPG	Committee for Practice Guidelines	NNT	numbers needed to treat
CrCl	creatinine clearance	NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
CRP	C-reactive protein	NSTE-ACS	non-ST-elevation acute coronary syndromes
CRUSADE	Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines	NSTEMI	non-ST-elevation myocardial infarction
CT	computed tomography	NT-proBNP	N-terminal prohormone brain natriuretic peptide
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events	OASIS	Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes
CURRENT	Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events	OPTIMA	Optimal Timing of PCI in Unstable Angina
CYP	cytochrome P450	OR	odds ratio
DAPT	dual (oral) antiplatelet therapy	PCI	percutaneous coronary intervention
DAVIT	Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction Trial	PENTUA	Pentasaccharide in Unstable Angina
DES	drug-eluting stent	PLATO	PLATelet inhibition and patient Outcomes
DTI	direct thrombin inhibitor	PURSUIT	Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy
DIGAMI	Diabetes, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction	RCT	randomized controlled trial
EARLY-ACS	Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome	RE-DEEM	Randomized Dabigatran Etxilate Dose Finding Study In Patients With Acute Coronary Syndromes (ACS) Post Index Event With Additional Risk Factors For Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin And Clopidogrel
ECG	electrocardiogram	REPLACE-2	Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to reduced Clinical Events
eGFR	estimated glomerular filtration rate	RIKS-HIA	Register of Information and Knowledge about wedish Heart Intensive care Admissions
ELISA	Early or Late Intervention in unStable Angina	RITA	Research Group in Instability in Coronary Artery isease trial
ESC	European Society of Cardiology	RR	relative risk
Factor Xa	activated factor X	RRR	relative risk reduction
FFR	fractional flow reserve	STE-ACS	ST-elevation acute coronary syndrome
FRISC	Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease	STEMI	ST-elevation myocardial infarction
GP IIb/IIIa	glycoprotein IIb/IIIa	SYNERGY	Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors trial
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events	SYNTAX	SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery
HINT	Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial	TACTICS	Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy
HIT	heparin-induced thrombocytopenia	TARGET	Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcomes Trial
HORIZONS	Harmonizing Outcomes with RevascularizAtION and Stents in Acute Myocardial Infarction	TIMACS	Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes
HR	hazard ratio	TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
hsCRP	high-sensitivity C-reactive protein	TRITON	TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet InhibitioN with Prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction
ICTUS	Invasive vs. Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes	UFH	unfractionated heparin
INR	international normalized ratio	VKA	vitamin K antagonist
INTERACT	Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment	VTE	venous thrombo-embolism
ISAR-COOL	Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off		
ISAR-REACT	Intracoronary stenting and Antithrombotic Regimen- Rapid Early Action for Coronary Treatment		
i.v.	intravenous		
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol		
LMWH	low molecular weight heparin		
LV	left ventricular		
LVEF	left ventricular ejection fraction		
MB	myocardial band		
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease		
MERLIN	Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes		
MI	myocardial infarction		
MINAP	Myocardial Infarction National Audit Project		

Таблица 1: Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/ показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

Таблица 2: Нива на доказателственост

Ниво на доказателственост А	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост В	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост С	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

1. Предисловие

Препоръките обобщават и подлагат на оценка всички налични към момента на написването доказателства по специфична тема, с цел да подпомогнат лекарите в избора на най-добрите стратегии за лечение на конкретния пациент с дадено заболяване, вземайки предвид повлияването на клиничния изход, както и съотношението риск-полза, отнасящи се до специфични диагностични или терапевтични средства. Препоръките не заместват, а допълват учебниците и обхващат темите, заложи в Основния учебен план на Европейското дружество по кардиология (ESC). Указанията и препоръките трябва да подпомагат лекаря при вземане на решения в ежедневно практика. Окончателните решения относно конкретния пациент, обаче, трябва да се вземат от лекуващия(те) лекар(и).

В последните години Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC), както и други дружества и организации публикуваха голям брой указания. Поради приноса им за клиничната практика, при разработ-

ката на указания бяха установени критерии за качество, с цел постигане на прозрачност на всички решения за потребителя. Препоръките за формулиране и издаване на указания на ESC могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC: (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/ruleswriting.aspx>). Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC върху дадена тема и се съвременяват редовно.

Членовете на тази Работна група са избрани от ESC, така че да представляват специалистите, полагащи медицински грижи за пациенти с това заболяване. Избраните експерти в областта са направили подробен преглед на публикуваните доказателства за диагностицирането, лечението и/или предотвратяването на дадено заболяване, в съответствие с политиката на Комитета за практически указания (Committee for Practice Guidelines, CPG) на ESC. Изготвена е критична оценка на диагностичните и терапевтични процедури, включително оценка на съотношението риск-полза. При налични данни са включени приблизителни оценки на очаквания здравен изход за по-големи популации. Нивата на доказателственост и тежестта (класа) на препоръките за специфичните терапевтични подходи са измерени и степенувани според предварително дефинирани скали, както е посочено в таблици 1 и 2.

Експертите в групите на авторите и рецензентите са попълнили Декларация за интерес, с цел установяване на всички възможни реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Тези формуляри са събрани в един общ файл и могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всички промени касаещи декларациите за интерес, които възникват по време на периода на написване на документа, трябва да бъдат съобщени в ESC и те да бъдат актуализирани. Работната група е получила финансова подкрепа изцяло от ESC, без каквото и да е участие на свързаната със здравеопазването индустрия.

Комитетът за практически указания на ESC (CPG) упражнява контрол и координира подготовката на нови препоръки, изготвени от работни групи, експертни групи или консенсусни групи. Комитетът е отговорен и за процеса на одобряване на тези препоръки. Препоръките на ESC се подлагат на подробен преглед от CPG и външни експерти. След съответни повторни преразглеждания, те се одобряват от всички експерти, участващи в Работната група. Окончателният документ се одобрява от CPG за публикуване в *European Heart Journal*.

При разработката на препоръките на ESC целта е, както включване на най-скорошните научни изследвания, така и създаване на образователни инструменти и програми за приложение им. За внедряване на препоръките се изготвят сбити джобни версии на указанията, обобщаващи презентации, брошури с основни послания и електронни версии за дигитални приложения (смартфони и др.). Тези версии са съкратени и поради това, при необходимост, потребителят трябва винаги да направи справка с пълната версия на текста, която е достъпна безплатно на уебсайта на ESC. Националните дружества влизачи в ESC се насърчават да одобрят, преведат и внедрят препоръките на ESC. Програмите за внедряване са необходими, тъй като е доказано, че изходът

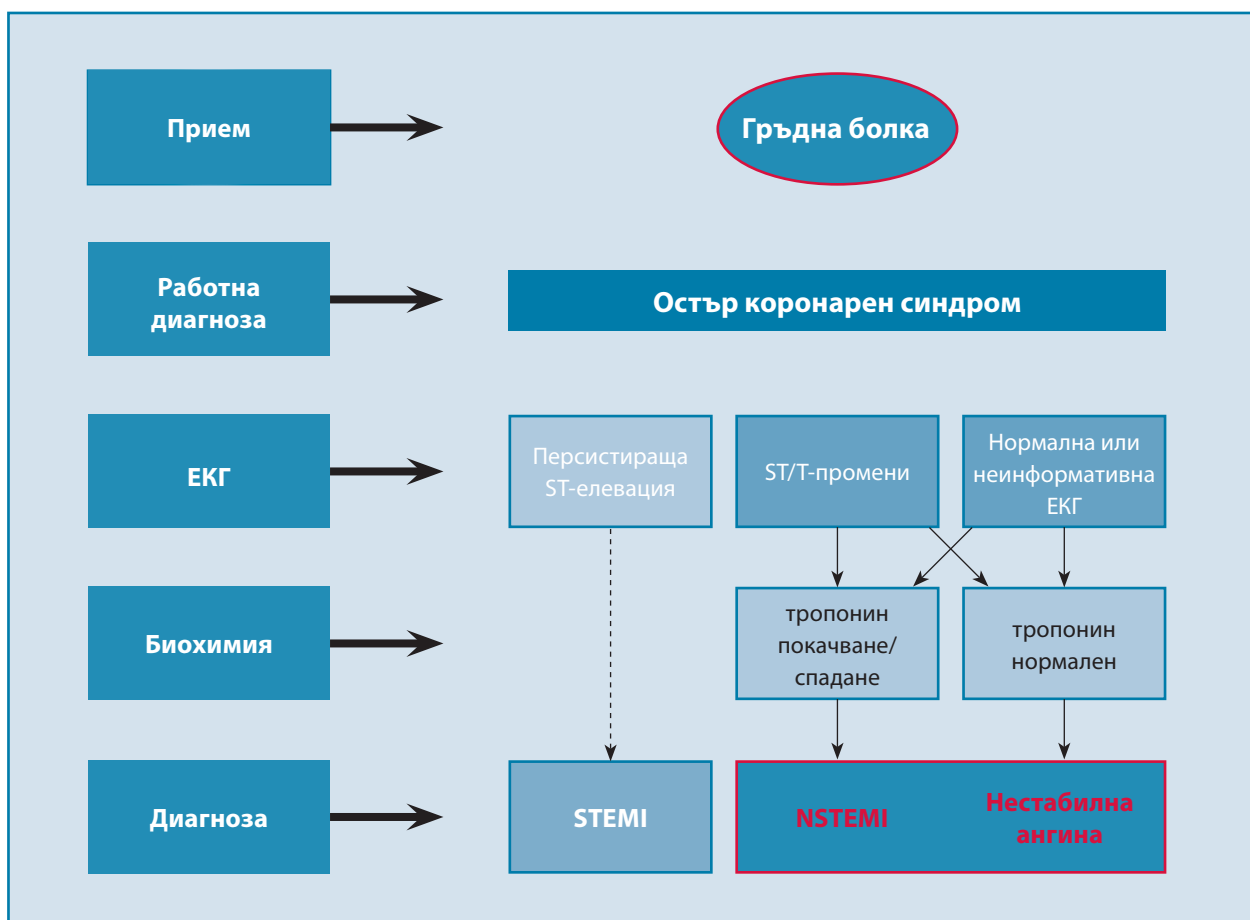
от заболяването може да се повлияе благоприятно при задълбочено прилагане на клиничните препоръки.

Необходими са обследвания и регистри, за да се удостовери, че обичайната ежедневна практика следва препоръките, за да бъде затворен цикълът клинично изпитване – изработване на писмени указания – приложение на тези показания в клиничната практика.

Препоръките, обаче, не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни решения, в зависимост от особеностите на конкретния пациент, при консултиране на този пациент или, когато е приложимо и необходимо, с настойника или обгрижващото лице. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите, отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на предписването.

2. Увод

Понастоящем, сърдечно-съдовите заболявания са водеща причина за смърт в индустриализираните страни и се очаква да станат водещи и в развиващите се страни към 2020 г.¹ Сред тях, исхемичната болест на сърцето (ИБС, coronary artery disease, CAD) е най-честата им форма и е свързана с висока смъртност и заболяемост. Клиничните прояви на ИБС



Фигура 1: Спектър на ОКС. ЕКГ = електрокардиограма; NSTEMI = миокарден инфаркт без ST-елевация; STEMI = миокарден инфаркт с ST-елевация.

включват тиха исхемия, стабилна ангина пекторис, нестабилна ангина, миокарден инфаркт (МИ, myocardial infarction, MI), сърдечна недостатъчност и внезапна смърт. Пациентите с гръдна болка представляват много съществена част от всички спешни хоспитализации в Европа. Разграничаването на пациентите с остри коронарни синдроми (ОКС, acute coronary syndromes, ACS) сред много големия дял пациенти със подозирана сърдечна болка е диагностично предизвикателство, особено при лица с неясна симптоматика или несигурни електрокардиографски промени. Въпреки съвременното лечение, смъртността и честотата на МИ и повторните хоспитализации на пациенти с ОКС остават високи.

Добре установено е, че различните варианти на ОКС имат в най-широк смисъл общ патофизиологичен субстрат. Патоморфологични, образни и биологични наблюдения демонстрират, че основните патофизиологични механизми при повечето форми на ОКС са руптура или ерозия на атеросклеротична плака с различна по степен наслоена тромбоза и дистална емболизация, водещи до недостатъчна миокардна перфузия.

Тъй като те са потенциално живото-застрашаващи състояния на атеро-тромбозната болест, бяха разработени критерии за рисковата стратификация, позволяващи на клиницистите да направят своевременно избор на фармакологично лечение, както и на стратегия за коронарна ревазуларизация, подходяща за конкретния пациент. Водещият симптом, който дава начало на диагностичната и терапевтичната каскада е гръдната болка, но разпределението на пациентите се прави въз основа на електрокардиограмата (ЕКГ, ECG). Установяват се две категории пациенти:

1. **Пациенти с остра гръдна болка и персистираща (>20 min) елевация на ST-сегмента.** Това състояние се нарича ОКС с ST-елевация (ST-elevation ACS, STE-ACS) и по принцип е израз на остра тотална коронарна оклузия. Повечето от пациентите развиват в крайна сметка МИ с ST-елевация (ST-elevation MI, STEMI). Терапевтичната цел в тези случаи е постигане на бърза, пълна и трайна реперфузия чрез първична ангиопластика или фибринолитична терапия.
2. **Пациенти с гръдна болка, но без персистираща елевация на ST-сегмента.** Тези пациенти имат обикновено персистираща или преходна депресия на ST-сегмента или инверсия на Т-вълната, плоски Т-вълни, псевдо-нормализация на Т-вълните или са без ЕКГ промени по време на представянето си. Началната стратегия при тях е облекчаване на исхемията и симптоматиката и динамично проследяване с последователни ЕКГ и повторни изследвания на маркерите за миокардна некроза. Въз основа на стойностите на тропонина, поставената начална работна диагноза ОКС без ST-елевация (non-ST-elevation ACS, NSTEMI), се категоризира допълнително като МИ без ST-елевация (non-ST-elevation MI, NSTEMI) или нестабилна ангина (*фигура 1*) В известен брой пациенти, коронарна болест на сърцето може ще бъде по-късно изключена като причина за симптоматиката.

Поведението при пациенти със STEMI е разгледано в Ръководството за поведение при ОКС с ST-елевация на ESC (ESC Guidelines for management of STE-ACS).² Настоящото ръководство се занимава с поведението при пациенти с подозиран ОКС без ST-елевация (NSTEMI-ACS), замествайки ръководството, публикувано за първи път през 2000 г. и актуализирано през 2002 и 2007 г.³ То включва научни дока-

зателства, съдържащи се в проверени от компетентни лица пълни текстове, публикувани преди месец май 2011 г.

Ниво А на доказателственост в това ръководство се основава главно на рандомизирани, двойно-слепи проучвания с достатъчно голям размер, които използват съвременна спомагателна терапия и крайни показатели (точки), които са безспорни за изследователите, като смърт и МИ. Приема се, че тези проучвания имат най-голяма доказателствена тежест. Рандомизирани, но не двойно-слепи проучвания и/или проучвания, използващи не толкова солидни крайни показатели (напр. рефрактерна исхемия или нужда от ревазуларизация) се приемат като доказателства с по-малка тежест. Ако има единствено по-малки проучвания, са използвани мета-анализи. Даже и най-големите контролирани изпитвания, обаче, не покриват всички аспекти, наблюдавани в реалния живот. Следователно, някои препоръки са извлечени чрез анализ на подгрупи от по-големи проучвания, когато липсват самостоятелни проучвания с достатъчна статистическа сила.

2.1. Епидемиология и естествена еволюция

Данните от регистрите последователно показват, че ОКС без ST-елевация (NSTEMI-ACS) се среща по-често от ОКС с ST-елевация (STE-ACS).⁴ Годишната честота е ~3 на 1000 жители, с вариации в различните страни.⁵ Болничната смъртност е по-висока при пациенти със STEMI, отколкото при тези с NSTEMI-ACS (съответно, 7% vs. 3 – 5%), но след 6 месеца смъртността е много близка при двете състояния (съответно, 12% и 13%).^{4,6,7} Дългосрочното проследяване показва, че смъртността е по-висока при пациенти с NSTEMI-ACS, отколкото при тези с STE-ACS, а след 4 години разликата става двукратна.⁸ Тази разлика в средно дългосрочната еволюция вероятно се дължи на различния профил на пациентите, тъй като има тенденция пациентите с NSTEMI-ACS да са по-възрастни, с повече придружаващи заболявания, особено диабет и бъбречна недостатъчност.

Тенденциите от епидемиологичните наблюдения са, че стратегиите за лечение при NSTEMI-ACS трябва да са адресирани не само към острата фаза, но и към по-малка интензивност и към дългосрочното поведение. Допълнителни данни върху епидемиологията и естествената еволюция на NSTEMI-ACS са представени в предишни ръководства,³ а също и в Учебника по сърдечно-съдова медицина на ESC (ESC Textbook of Cardiovascular Medicine).⁹

2.2. Патофизиология

ОКС е живото-застрашаваща проява на атеросклерозата. Тя обикновено започва с остра тромбоза, предизвикана от руптура или ерозия на атеросклеротична плака, с или без съпътстваща вазоконстрикция, които водят до внезапно и критично намаляване на кръвотока. Възпалението е ключов патофизиологичен елемент от сложния процес на плакова руптура. В редки случаи, ОКС може да бъде причинен от състояния с не-атеросклеротична етиология, като например артериит, травма, дисекация, тромбо-емболизъм, вродени аномалии, кокаинова злоупотреба или усложнения на сърдечната катетеризация. За правилно приложение на наличните терапевтични стратегии трябва да бъдат разбрани ключови патофизиологични понятия, като вулнерабилна плака,

коронарна тромбоза, вулнерабилен пациент, ендотелна дисфункция, ускорена атеро-тромбоза, вторични механизми на NSTEMI-ACS и миокардно увреждане. Лезиите, предсказващи ОКС, обикновено са ангиографски меки, характеризирани се с тънка атероматозна шапка (thin-cap), с обилна по обем плака или тесен лумен, или комбинации от тези характеристики.¹⁰ Това е описано по-подробно в предишното ръководство,³ както и в Учебника по сърдечно-съдова медицина на ESC (ESC Textbook of Cardiovascular Medicine).⁹

3. Диагностика

Водещ симптом на ОКС е типичната гръдна болка. Работната диагноза ОКС без ST-елевация (NSTEMI-ACS) е диагноза чрез изключване въз основа на ЕКГ, т.е. липса на пресистираща ST-елевация. Биохимичните маркери (тропонини) допълнително разграничават NSTEMI от настъпилна ангина. Образните методи се използват за отхвърляне или потвърждаване на диференциалната диагноза. Диагностичната находка и рисковата стратификация са тясно свързани (вижте *точка 4*).

3.1. Клинична картина

Клиничната картина на NSTEMI-ACS обединява широк кръг от симптоми. Традиционно се изтъкват няколко клинични разновидности:

- По-продължителна (>20 min) ангинозна болка в покой;
- Новопоявила се (de novo) ангина (клас II или III по канадската класификация – Classification of the Canadian Cardiovascular Society¹¹);
- Дестабилизация на съществуваща стабилна ангина, с клинична характеристика на ангина най-малко от III клас по канадската класификация (crescendo ангина); или
- Ангина след МИ (постинфарктна).

Разновидността по-продължителна болка се наблюдава при 80% от пациентите, докато de novo или влошаваща се ангина се наблюдава в оставащите 20%.¹²

Типичната клинична картина на NSTEMI-ACS е ретростернална болка или опресия (тежест), излъчваща се към лявата ръка, шията или челостта, която може да е интермитентна (обикновено продължаваща няколко минути) или постоянна. Тези оплаквания може да са придружени от други симптоми, като например обилно изпотяване, гадене и повръщане, болки в корема, задух и синкоп. Нетипичната клинична картина, обаче, не е рядка.¹³ Тя включва болки в епигастриума, диспепсия, пробождаща гръдна болка, гръдна болка с известни плеврални белези или нарастващ задух. Нетипичните оплаквания се наблюдават по-често при по-възрастни (>75 години) пациенти, при жени и при пациенти с диабет, хронична бъбречна недостатъчност или деменция.^{13,14} Липсата на гръдна болка води до погрешна диагностика и нелекуване на болестта.¹⁵ Диагностични и терапевтични предизвикателства възникват особено при нормална или първоначално почти нормална ЕКГ, или когато е налице, изходно патологична ЕКГ, поради подлежащи състояния, като нарушена вътрекамерна проводимост, ЛББ (ляв бедрен блок) или левокамерна (ЛК, LV) хипертрофия.¹⁶

Някои особености на симптоматиката могат да подкрепят диагнозата ИБС и да насочат поведението при пациента. Засилването на симптоматиката при физическо усилие или

облекчаването ѝ в покой или след прилагане на нитрати подпомагат диагнозата исхемия. Важно е да се идентифицират клинични обстоятелства, които влошават или предизвикват NSTEMI-ACS, като например анемия, инфекция, възпаление, фебрилитет и метаболитни или ендокринни (особено тиреоидни) нарушения. Наличието на няколко клинични находки увеличава вероятността за ИБС и, съответно, NSTEMI-ACS. Те включват: напреднала възраст, мъжки пол, фамилен анамнез, известна атеросклероза в некоронарни територии, например периферна артериална или каротидна болест. Наличието на рискови фактори, по-специално диабет и бъбречна недостатъчност, както и предшествващи прояви на ИБС [напр. преживян МИ, перкутанна коронарна интервенция (ПКИ, PCI) или аорто-коронарен байпас (АКБ, CABG)], също засилват вероятността за NSTEMI-ACS.

3.2. Диагностични методи

3.2.1 Физикално изследване

Физикалният статус е често нормален. Признаците на сърдечна недостатъчност или хемодинамична нестабилност трябва да подтикнат лекаря към бърза диагностика и лечение. Важна цел на физикалното изследване е да се изключат несърдечни причини за гръдна болка и неischemични сърдечни заболявания (напр. белодробен емболизъм, аортна дисекция, перикардит, клапна болест) или евентуални извънсърдечни причини, като например остри белодробни болести (напр. пневмоторакс, пневмония или плеврален излив). В този смисъл, разлики в кръвното налягане на горни и долни крайници, неритмичен пулс, сърдечни шумове, триене, болки при палпация и абдоминална формация са физикални находки, които могат да насочат към диагноза, различна от NSTEMI-ACS. Други физикални находки, като например бледност, повишена потливост или тремор, могат да насочат към провокиращи фактори, като анемия и тиреотоксикоза.

3.2.2 Електрокардиограма

ЕКГ в покой в 12 отвеждания е първостепенно диагностично средство за оценка на пациенти със суспектен NSTEMI-ACS. Тя трябва да се направи до 10 min след началото на първия медицински контакт (след пристигането на пациента в спешния кабинет или при първия медицински контакт със службите за спешна медицинска помощ в доболнични условия) и незабавно да се разчете от квалифициран лекар.¹⁷ Характерните за NSTEMI-ACS отклонения в ЕКГ са депресия на ST-сегмента или преходна елевация и/или промени на T-вълните.^{6,18} Находката на персистираща (>20 min) ST-елевация насочва към STEMI, който налага различно лечение.² Ако началната ЕКГ е нормална или неубедителна, при рецидивирание на оплакванията трябва да се направят допълнителни записи, които да се сравнят със записите, получени при липса на оплаквания.¹⁸ Сравняването с предишна ЕКГ, ако е налична, е особено ценно, при пациенти с придружаваща сърдечна патология, като например ЛК хипертрофия, ЛББ или преживян МИ. ЕКГ трябва да се повтори най-малко след (3 h) 6 – 9 h и 24 h след първия преглед и незабавно, в случай на рецидив на гръдната болка или симптоматиката. Препоръчва се ЕКГ и преди изписването.

Трябва да се признае, че напълно нормалната ЕКГ не включва вероятността за NSTEMI-ACS. По-специално, исхемията в територията на циркумфлексната артерия или изолираната деснокамерна исхемия често убягват на стандартната ЕКГ

в 12 отвеждания, но може да се долови в латералните отвеждания $V_7 - V_9$ и, съответно, в десните гръдни отвеждания V_{3R} и V_{4R} .¹⁸ Понякога при исхемичен пристъп настъпват преходни епизоди на бедрен блок.

Стандартната ЕКГ в покой не отразява в достатъчна степен динамичната природа на коронарната тромбоза и миокардната исхемия. Почти две трети от всички исхемични епизоди във фаза на нестабилитет са клинично тихи, поради което е малко вероятно да се доловят с конвенционална ЕКГ. Съответно, продължителното ЕКГ мониториране на ST-сегмента в 12 отвеждания е също полезно диагностично средство.

3.2.3 Биомаркери

Сърдечните тропонини играят централна роля за поставяне на диагноза и стратификация на риска и правят възможно разграничаването между NSTEMI и нестабилна ангина. Тропонините са по-специфични и чувствителни от традиционните сърдечни ензими, като например, креатин-киназа (creatin kinase, CK), нейния изоензим MB (CK-MB), и миоглобин. Покачването на сърдечните тропонини отразява увреждането на миокардните клетки, което при NSTEMI-ACS може да се дължи на дистална емболизация на богати на тромбоцити тромби от мястото на руптурирала или ерозирала плака. Съответно, тропонина може да се разглежда като сурогатен маркер на активно тромбо-образуване.¹⁹ В условията на миокардна исхемия (гръдна болка, ЕКГ промени или нововъзникнали нарушения в кинетиката) покачването на тропонин показва МИ.¹⁸

При пациенти с МИ началното покачване на тропонините настъпва до 4 h след началото на симптоматиката. Тропонините могат да останат повишени до пълни 2 седмици, поради протеолиза на контрактилния апарат. При NSTEMI-ACS леките покачвания на тропонин обикновено изчезват за 48 – 72 h. Липсва фундаментална разлика между тропонин Т и тропонин I. Разликите в резултатите от проучванията се обясняват с различни включващи критерии, вариации в начина на вземане на пробите и употребата на тестове с различни референтни граници.

В клинични условия, анализът с високи възможности за изключване (негативна предсказваща стойност) и точно диагностициране на ОКС (положителна предсказваща стойност) има огромно значение. Диагностичната граница за МИ се определя като стойност на сърдечния тропонин, надхвърляща 99-ия перцентил при нормална референтна популация (горна референтна граница), когато се използва анализ с вероятност за непрецизност (вариационен коефициент) $\leq 10\%$ за горната референтна граница.¹⁸ Стойността на тази граница беше потвърдена в няколко проучвания.^{20,21} Много от по-ранното поколение анализи за тропонин Т и тропонин I не покриват критериите за прецизност. Напоследък бяха въведени високо-чувствителни или ултра-чувствителни анализи, които имат 10 до 100 пъти по-ниска граница на улавяне и изпълняват критериите за аналитична прецизност. Следователно, МИ може вече да се долови по-често и по-рано при пациенти, представящи се с гръдна болка.^{20,21} Предимството на тези нови анализи, особено в ранната фаза след началото на болката, беше демонстрирана в проспективни изпитвания.^{20,21} Негативната предсказваща стойност за МИ с единичен тест при представянето на пациента е $>95\%$ и, следователно, поне толкова висока, колкото на предишните анализи, но постигната със серийни изследвания. Само пациенти с много ранна презентация могат да избягнат

Таблица 3: Възможни причини за покачване на тропонина извън острия коронарен синдром (важните диференциални диагнози са дадени в 'bold')

• Хронична или остра бъбречна недостатъчност
• Тежка застойна сърдечна недостатъчност – остра и хронична
• Хипертонична криза
• Тахилии брадиаритмии
• Белодробен емболизъм , тежка белодробна хипертония
• Възпалителни заболявания, напр. миокардит
• Остро неврологично заболяване, включително инсулт или субарахноидален кръвоизлив
• Дисекация на аортата, аортен клапен порок или хипертрофична кардиомиопатия
• Контузия на сърцето, аблация, пейсиране, кардиоверсия или ендомиокардна биопсия
• Хипертиреозидизъм
• Синдром на апикално балониране (Tako-Tsubo кардиомиопатия)
• Инфилтративни болести, напр. амилоидоза, хемохроматоза, саркоидоза, склеродермия
• Лекарствена токсичност, напр.: адриамицин, 5-флуороурацил, херцептин, змийски отрови
• Изгаряния, ако засягат $>30\%$ от телесната повърхност
• Рабдомиолиза
• Критично болни пациенти, особено с дихателна недостатъчност или сепсис

позитивирането на пробата. С включване на втора проба, до 3 h след първия преглед, чувствителността за МИ приближава 100%.^{22,23}

Поради подобрената чувствителност на анализа, следи от тропонин сега могат да се установят при много пациенти със стабилна ангина^{24,25} и при здрави лица.²⁶ Подлежащите механизми на това освобождаване на тропонин все още не са достатъчно изяснени, но всеки доловим тропонин е свързан с неблагоприятна прогноза.²⁴ За да се запази специфичността за МИ, понастоящем се появява необходимост от разграничаване на хроничното от остро покачване на тропонина. По тази причина, величината на промяната, в зависимост от първоначалната стойност, придобива значение за диференциране на остро от хроничното миокардно увреждане. Важната за клиничната практика промяна спрямо началните стойности все още се дебатира. Особено при гранични стойности, промяната трябва да надхвърля естествената биологична вариация и по тази причина трябва да се дефинира за всеки вид анализ.²⁷

Други живото-застрашаващи състояния, представящи се с гръдна болка, като например дисекираща аневризма на

аортата или белодробен емболизъм, може също да доведат до повишаване на тропонина и трябва винаги да се разглеждат в диференциално-диагностичен план. Повишението на сърдечни тропонини настъпва и при некоронарно миокардно увреждане (таблица 3). То е израз на чувствителността на маркера към увреждане на миокардните клетки и не трябва да се нарича фалшиво положително. „Фалшиво-положителни“ резултати се наблюдават при скелетни миопатии или хронична бъбречна недостатъчност. Повишаване на тропонина се установява често при стойности на серумния креатинин >2.5 mg/dL (221 mmol/L) при липса на доказан ОКС и също е свързано с неблагоприятна прогноза.^{28,29}

Ускорено изследване на биомаркерите (до леглото на болния)
Особено важно е бързо потвърждаване на диагнозата NSTEMI-ACS и назначаване на подходящо лечение. Ускореното изследване позволява стойностите на биомаркерите да се получат за възможно най-кратко време.³⁰ Изследване на тропонин до леглото на болния трябва да се въведе, ако централната лаборатория не е в състояние да осигури винаги резултати от изследвания в рамките на 60 min.³¹ Разчитането на резултатите от тези анализи не изисква продължително обучение. Поради това, тези тестове могат да се правят от различни членове на медицинския екип след съответно обучение. Все пак, разчитането на тези предимно качествени тестове е визуално и, следователно, субективно. Съществуват и оптични уреди за разчитане, предназначени за спешните кабинети, които дават количествени резултат. Тестовите, обикновено, са надеждни, ако резултатът е положителен. При негативен резултат от теста, ако все още остава съмнение за нестабилна ИБС, той трябва да се повтори по-късно и да се потвърди от специализирана лаборатория. Наскоро беше публикуван бърз протокол за изключване на ОКС (2 h), включващ експресен тест за биомаркери, рисков сбор и ЕКГ, който идентифицира по безопасен начин пациенти с нисък риск.³²

3.2.4 Образна диагностика

Неинвазивни образни методи

Сред неинвазивните методи за изобразяване, ехокардиографията е най-важният метод при остри състояния, тъй като е много бърз и широко достъпен. ЛК систолна функция е важен прогностичен показател при пациенти с ИБС, който може да бъде лесно и точно оценен чрез ехокардиография. От опитни специалисти, по време на исхемия може да се долови преходна сегментна хипокинезия или акинезия. Нещо повече, може да се постави диференциална диагноза, например аортна дисекция, белодробен емболизъм, аортна стеноза, хипертрофична кардиомиопатия или перикарден излив.³³ По тази причина, ехокардиографията трябва да бъде налична рутинно в спешните кабинети или звената за гръдна болка и да се прави при всички пациенти.

При пациенти с неубедителна ЕКГ в 12 отвеждания и отрицателни сърдечни биомаркери, но със suspekten ОКС, може да се извърши стрес-изобразяване, при условие че пациентът е без гръдна болка. В различни проучвания е използвана стрес-ехокардиографията, която показва голяма отрицателна предсказваща стойност и/или отличен клиничен изход при нормална стрес-ехокардиограма.³⁴

Ядрено-магнитният резонанс на сърцето (ЯМР, CMR) може да съчетае оценка на функцията и перфузията и долавяне на цикатрициална тъкан в една сесия, но този образен метод не е широко достъпен. Различни проучвания демон-

стрираха ползата от ЯМР (MRI) за изключване или доказване на ОКС.³⁵ Допълнително, ЯМР е полезен за оценка на миокардния виталитет и за установяване на миокардит.

По подобен начин, нуклеарното изобразяване на миокардната перфузия е с доказана полза, но не е широко достъпно в рамките на 24 часа. Миокардната сцинтиграфия в покой е с доказана полза при начално скриниране на пациенти, представящи се с гръдна болка, без ЕКГ промени или данни за продължаваща исхемия или МИ.³⁶ Изследванията, съпоставящи състоянията на натоварване и покой, имат предимството, че дават информация и за наличието на индуцируема исхемия. Мултидетекторната компютърна томография (КТ, СТ) понастоящем не се използва за установяване на исхемия, но предлага директна визуализация на коронарните артерии. Следователно, тази методика дава възможност да се изключи коронарна болест. Различни проучвания докладват висока негативна предсказваща стойност и/или отличен клиничен изход при наличие на нормална КТ ангиография.³⁷⁻⁴¹ Следователно КТ-ангиография, може да бъде полезна за изключване на ОКС или други причини за гръдна болка, ако е налична и разполага с достатъчно добри експерти.

Инвазивно изобразяване (коронарна ангиография)

Коронарната ангиография осигурява единствена по рода си информация за наличието и тежестта на коронарната болест и, следователно, остава златен стандарт. Препоръчва се ангиография да се направи преди и след интракоронарно приложение на вазодилатори (нитрати), за да се намали евентуална вазоконстрикция и да се елиминира динамичната компонента, която често присъства при ОКС. При хемодинамично компрометирани пациенти (напр. с белодробен едем, хипотония или живото-застрашаващи аритмии) е препоръчително изследването да се направи след поставяне на интра-аортна балонна помпа, да се ограничи броят на коронарните впръсквания и по възможност да не се прави левокамерна вентрикулография. Ангиографията трябва да се извърши по спешност с диагностична цел при високо-рискови пациенти с неясна диференциална диагноза (вижте точка 5.4). Идентификацията на остра тромботична оклузия (напр. циркумфлексата артерия) е особено важно при пациенти с продължаваща симптоматика или съответно покачване на тропонина, но липсващи диагностични ЕКГ промени.

Данни от проучванията Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)-3B⁴² и Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease-2 (FRISC-2)⁴³ показват, че 30 – 38% от пациентите с нестабилни коронарни синдроми имат едноклонова болест, а 44 – 59% имат многоклонова болест (стеноза $>50\%$ от диаметъра). Честотата на стволната стеноза варира от 4% до 8%. Пациенти с многоклонова болест, както и тези със стволна стеноза имат най-висок риск от сериозни сърдечни събития. Коронарната ангиография, в съчетание с ЕКГ-промените и сегментните нарушения на миокардния контрактилитет, често позволяват идентификация на виновната лезия. Типични ангиографски белези са ексцентричност, неравни очертания, улцерация, мъглявост и дефекти в изпълването, предполагащи наличие на интракоронарен тромб. При лезии, чиято тежест е трудна за преценка, резултатите от вътресъдовия ултразвук и фракционния резерв на кръвотока (FFR), проведени >5 дни след събитието,⁴⁴ са полезни за избора на лечебна стратегия.

Изборът на съдов достъп зависи от квалификацията на оператора и локалните предпочитания, но поради голямото значение на хеморагичните усложнения за клиничния изход при пациенти с повишен хеморагичен риск, изборът се оказва важен. Тъй като радиалният достъп доказано намалява хеморагичния риск в сравнение с феморалния достъп, той се предпочита при пациенти с висок хеморагичен риск, при условие че има достатъчно опит с тази техника. Радиалният достъп носи по-малък риск от голям хематом, за сметка на по-голяма доза на облъчване за пациента и персонала.⁴⁵ Феморалният достъп се предпочита при хемодинамично нестабилни пациенти за улесняване на използването на интра-аортна балонна контрапулсация.

3.3. Диференциална диагноза

Няколко сърдечни и несърдечни състояния могат да наподобят NSTEMI-ACS (таблица 4). Съществуващи хронични състояния, като хипертрофична кардиомиопатия и клапни пороци (напр. аортна стеноза или аортна регургитация) могат да доведат до типични симптоми на NSTEMI-ACS, повишени сърдечни биомаркери и ЕКГ промени.⁴⁶ Понякога пароксизмалната форма на предсърдно мъждене (ПМ, AF) имитира ОКС. Тъй като някои от тези пациенти имат и ИБС, диагностичният процес може да бъде затруднен.

Миокардит, перикардит или миоперикардит с различна етиология могат да протекат с гръдна болка, която наподобява типичната ангина при NSTEMI-ACS и може да са свързани с покачване на стойностите на сърдечните биомаркери, ЕКГ промени и нарушения в кинетиката на сърдечната стена. Грипо-подобно фебрилно състояние със симптоматика от горните дихателни пътища често предшества или придружава тези заболявания. Но инфекции, особено на горните дихателни пътища, също често предшават или придружават NSTEMI-ACS. Окончателната диагноза миокардит или миоперикардит често може да се постави едва в течение на хоспитализацията.

Несърдечните живото-застрашаващи състояния трябва да бъдат отхвърлени. Сред тях, белодробният емболизъм е свързан със задух, гръдна болка и ЕКГ промени, както и с по-

вишени стойности на сърдечните биомаркери, подобни на тези при NSTEMI-ACS. Стойностите на D-димерите, ехокардиографията и СТ са предпочитани диагностични методи. Като алтернативен метод на изобразяване, ако е налична, може да се използва ангиографията на белодробните артерии с ЯМР. Аортната дисекция е другото състояние, което трябва да се обсъди като важна диференциална диагноза. NSTEMI-ACS може да усложни аортна дисекция, когато коронарните артерии са включени в дисекцията. При мозъчен инсулт също може да има ЕКГ промени, нарушения в кинетиката и покачване на сърдечните биомаркери. Обратно, нетипични симптоми, като например главоболие и виене на свят, могат в редки случаи да бъдат единствена проява на миокардна исхемия.

4. Прогностична оценка

NSTEMI-ACS е нестабилно коронарно състояние със склонност към исхемични рецидиви и други усложнения, които могат да доведат до смърт или МИ в кратък или по-дълъг срок. Поведението, което включва анти-исхемично и анти тромбозно фармакологично лечение, както и различни стратегии за коронарна реваскуларизация, е насочено към превенция или редукация на тези усложнения и подобряване на клиничния изход. Изборът на подходящо време и интензивността на тези намеси трябва да се съобразят с индивидуалния риск на пациента. Тъй като много от терапевтичните намеси увеличават риска от хеморагични усложнения, те трябва да се балансират внимателно на индивидуална основа. Тъй като обхватът на риска при NSTEMI-ACS е широк и особено висок в ранните часове, той трябва да се прецени внимателно веднага след първия медицински контакт. Оценка на риска се прави непрекъснато до самото изписване и може да доведе до промяна на терапевтичната стратегия по всяко време. Съществуването на специализирани звена за гръдна болка или звена за коронарни грижи може да подобри обслужването на пациенти с ОКС.⁴⁷ Дори и след изписването, пациентът с NSTEMI-ACS остава с повишен риск и заслужава специално внимание.

Таблица 4: Сърдечни и несърдечни състояния, които могат да имитират остър коронарен синдром без ST-елевация

Сърдечни	Белодробни	Хематологични	Съдови	Гастро-интестинални	Ортопедични/инфекциозни
Миокардит	Белодробен емболизъм	Сърповидно-клетъчна криза	Аортна дисекция	Спазъм на хранопровода	Шийна дископатия
Перикардит	Белодробен инфаркт	Анемия	Аортна аневризма	Езофагит	Фрактура на ребра
Кардиомиопатия	Пневмония Плеврит		Мозъчно-съдова болест	Пептична язва	Мускулна травма/ възпаление
Клапен порок	Пневмоторакс		Панкреатит		Косто-хондрит
Кардиомиопатия на Тако-Цубо				Холецистит	Херпес зостер
Сърдечна травма					

4.1. Клинична оценка на риска

В допълнение към някои общовалидни клинични маркери на риска, като напреднала възраст, диабет, бъбречна недостатъчност или други придружаващи заболявания, началната клинична изява е с висока предсказваща стойност по отношение на ранната прогноза. Симптоматиката в покой има лоша прогноза, отколкото симптоматиката, провокираща се само при физическо усилие. При пациенти с интермитентна симптоматика, зачестяването на пристъпите, предшествващи събитията, също има значение за клиничния изход. Наличието на тахикардия, хипотония или сърдечна недостатъчност при прегледа на пациента показва лоша прогноза и налага бърза диагностика и лечение.⁴⁸⁻⁵⁰ При по-млади пациенти с ОКС, трябва да се обсъди злоупотреба с кокаин, която е свързана с по-обширно миокардно увреждане и по-голяма честота на усложненията.⁵¹

4.2. Електрокардиографски показатели

Началната ЕКГ предсказва ранния риск. Пациенти с нормална ЕКГ при първия преглед имат по-добра прогноза, отколкото тези с негативни Т-вълни. Пациентите с депресия на ST-сегмента имат още по-лоша прогноза, която е зависима от тежестта и обширността на промените в ЕКГ.^{52,53} Броят на отвежданията с ST депресия и величината на ST депресията показват обширността и тежестта на исхемията и корелират с прогнозата.⁵² Депресия на ST-сегмента ≥ 0.05 mV в две или повече съседни отвеждания, в съответния клиничен контекст, говори за NSTEMI-ACS и е свързана с прогнозата. Незначителната (0.05 mV) ST-депресия е трудна за отчитане в клиничната практика. По-голямо значение има ST-депресия > 0.1 mV, която е свързана с 1-годишна смъртност и честота на МИ от 11%. ST-депресия > 0.2 mV означава почти шесткратно увеличение на смъртността.⁵³ ST-депресия, комбинирана с преходна ST-елевация, идентифицира подгрупа с още по-висок риск.

Пациентите с ST-депресия имат по-висок риск от последващи сърдечни събития, отколкото тези с изолирана инверсия на Т-вълните (> 0.1 mV) в отвеждания с преобладаващи R-зъбци, които от своя страна имат по-висок риск от тези с нормална ЕКГ при началния преглед. Някои проучвания поставят под съмнение прогностичната стойност на изолираната инверсия на Т-вълните. Все пак, дълбоката симетрична инверсия на Т-вълните в предните гръдни отвеждания често корелира със сигнификантна стеноза на проксималния сегмент на лявата предна десцендентна коронарна артерия или ствола.

Други белези, като елевация (> 0.1 mV) в aVR, са свързани с голяма вероятност за стволова или триклонова коронарна болест и по-лоша клинична прогноза.⁵³

Стрес-тест за исхемия

При пациенти, които продължават да имат типична исхемична болка в покой, не трябва да се извършва стрес-тест. Стрес-тестът за индуцируема исхемия, обаче, има предсказваща стойност и по тази причина е полезен преди дехоспитализация при пациенти с неубедителна ЕКГ, при условие че нямат болка, нямат белези на сърдечна недостатъчност и са с нормални биомаркери (повторно изследвани). Ранната работна проба има висока негативна предсказваща стойност. Параметрите, отразяващи миокардния контрактилитет, осигуряват поне толкова прогностична информация, колкото

отразяващите исхемията параметри, а комбинацията от тези две категории параметри дава най-добра прогностична информация.^{54,55}

Продължително мониториране на ST-сегмента

Няколко проучвания, прилагачи продължително мониториране на ST-сегмента, разкриват, че 15 – 30% от пациентите с NSTEMI-ACS имат преходни промени на ST-сегмента, предимно ST-депресия. Тези пациенти са с повишен риск от последващи сърдечни събития, включително сърдечно-съдова смърт.⁵⁶ Мониторирането на ST-сегмента добавя независима прогностична информация към тази, получена от ЕКГ в покой, тропонина и другите клинични параметри.^{56,57}

4.3. Биомаркери

Биомаркерите отразяват различни патофизиологични аспекти на NSTEMI-ACS, като увреждане на миокардни клетки, възпаление, активирани тромбоцити и невро-хормонално активирани. Тропонин Т или I са предпочитаните биомаркери за предсказване на близкия (30-дневен) клиничен изход по отношение на МИ и смърт.^{30,58} Прогностичната стойност на стойностите на тропонина е потвърдена и за отдалечен срок (1 година и повече). Пациентите със NSTEMI и повишен тропонин, но без покачване на CK-MB (които съставляват ~28% от популацията с NSTEMI), обикновено недостатъчно лекувани, имат по-висок рисков профил и по-ниска вътреболнична смъртност от пациентите с покачване и на двата вида маркери.⁵⁹ Рискът, свързан с повишен тропонин, е независим и се добавя към риска, носен от други рискови фактори, включително ЕКГ промените в покой или при продължителен запис, маркери за възпалителна активност.⁶⁰ Нещо повече, идентификацията на пациенти с повишен тропонин е полезна и за избор на подходящо лечение при пациенти с NSTEMI-ACS. Тропонинът, обаче, не трябва да се използва като единствен критерий за вземане на решение, защото вътреболничната смъртност може да достигне 12,7% при някои високо-рискови тропонин-негативни подгрупи.⁶¹

Поради ниска чувствителност за МИ, единичният негативен тест при първия контакт с пациента не е достатъчен за изключване на NSTEMI-ACS, защото при много от пациентите повишаване на тропонин може да се долови едва в следващите часове. По тази причина, след 6 – 9 часа се препоръчва повторно изследване.^{27,30} Наскоро въведената проба за тропонин с висока чувствителност идентифицира по-добре рисковите пациенти и осигурява надеждно и бързо предсказване на прогнозата, което осигурява бърз протокол за изключване (3 ч). За по-нататъшни подробности, вижте точка 3.2.3 и фигура 5.

Докато сърдечните тропонини са ключови биомаркери за начална рискова стратификация, няколко други биомаркери са оценени за диференциална прогностична информация. Широко утвърдени и рутинно налични сред тях са високо-чувствителният С-реактивен протеин (hsCRP) и мозъчният натриуретичен пептид (BNP).

Натриуретичните пептиди, като BNP или N-терминалният фрагмент на прохормона му (NT-proBNP) са високо чувствителни и средно специфични маркери за установяване на ЛК дисфункция. Солодни ретроспективни данни при NSTEMI-ACS показват, че пациенти с повишени стойности на BNP или NT-proBNP имат трикратно до петкратно по-висока смъртност от тези с по-ниски стойности, независимо от стойностите на тропонина и на hsCRP.⁶² Стойностите са тясно свързани със

смъртността, дори и след корекция за възраст, Killip клас и ЛК изтласкваща фракция (LVEF).⁶⁰ Пробите, взети няколко дни след началото на симптоматиката, изглежда имат по-добра предсказваща стойност, отколкото тези при приемането. Натриуретичните пептиди са полезни маркери в спешния кабинет за оценяване на гръдната болка или задуха и, както беше показано, спомагат за разграничаване на сърдечните от несърдечните причини за задух. Въпреки че са маркери за дългосрочна прогноза, обаче, те имат ограничено значение за начална рискова стратификация и, следователно, за подбор на начална терапевтична стратегия при NSTEMI-ACS.⁶²

Сред многочислените възпалителни маркери, проучени през миналото десетилетие, CRP, измерен с високо-чувствителен анализ, е най-широко изследван и е свързан с неблагоприятни събития. Има солидни доказателства, че дори сред пациенти с тропонин-отрицателен NSTEMI-ACS, повишените стойности на hsCRP (>10 mg/L) предсказват дългосрочната смъртност (>6 месеца и до 4 години).^{60,63,64} Проучването FRISC потвърждава, че повишените стойности на hsCRP са свързани с повишена смъртност по време на настоящото събитие с продължително нарастване за 4 години.⁶⁵ Това се наблюдава и в големи кохорти пациенти, подложени на планова ПКИ (PCI). Пациенти с трайно покачване на hsCRP имат най-висок риск.⁶⁶ hsCRP, обаче, не играе роля за поставяне на диагноза ОКС.

Хипергликемията при постъпването е силен предиктор на смъртност и сърдечна недостатъчност, дори и при недиабетици.^{67,68} Съвсем наскоро стана очевидно, че кръвната захар на гладно, получена в ранната фаза на болничния престой, вероятно предсказва смъртността още по-добре от стойностите при постъпването.⁶⁸ Нещо повече, флукуациите на кръвната захар на гладно по време на хоспитализацията са силен предиктор за клиничен изход, а персистиращите патологични стойности на кръвната захар на гладно имат особено неблагоприятна прогноза.⁶⁷

Редица рутинни хематологични параметри са също предиктори на по-лоша прогноза. Многократно е демонстрирано, че пациенти с анемия имат по-висок риск.^{69,70} По подобен начин, левкоцитозата или тромбоцитопенията при приемането са свързани с по-лош клиничен изход.⁷⁰

Нарушената бъбречна функция е силен независим предиктор на отдалечена смъртност при пациенти с ОКС.^{60,71} Серумният креатинин е по-малко надежден индикатор на бъбречната функция от креатининовия клирънс (CrCl) или изчислената гломерулна филтрация (glomerular filtration rate, eGFR), понеже се повлиява от множество фактори, включително възраст, телесно тегло, мускулна маса, раса и различни лекарства. Изработени са няколко формули за подобряване на точността на серумния креатинин, като заместител на eGFR, включително уравнението на Cockcroft – Gault и съкратеното MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) уравнение. Дългосрочната смъртност нараства експоненциално с намаляване на eGFR/CrCl.

Нови биомаркери

Голям брой биомаркери са тествани с цел по-нататъшно подобряване на рисковата оценка, както и за по-ранно изключване на ОКС. Биомаркерите, отразяващи по-специфично съдовите възпалителни процеси, и маркерите за оксидативен стрес имат най-голям потенциал, защото са по-добро отражение на подлежащите механизми. Сред тях, миелопероксидазата, диференциращият растежен фактор 15 и липопротеин-асоцираната фосфолипаза А-2 предста-

вяват обещаващи възможности.⁷²⁻⁷⁵ Ранната диагностика на ОКС може да се подобри чрез измерване на свързващията масните киселини протеин76 или исхемично-модифицирания албумин,⁷⁷ както и маркери на системния стрес (копептин).⁷⁸ Но разграничителната стойност – особено на високо-чувствителните тропонинови тестове – не е установена, което понастоящем ги изключва от препоръките за рутинна употреба.

4.4. Рискови скорове

Количествената оценка на риска е нужна за вземане на клинично решение. В различни популации са разработени няколко точкови критерии (скорове) за оценка на исхемичния и хеморагичния риск, с различен клиничен изход и време. Простите рискови скорове са по-удобни и се предпочитат за клиничната практика.

Рискови скорове за клиничен изход

Сред няколко рисковы скали, предсказващи краткосрочния или средносрочния риск от исхемични събития, най-широко използвани са GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)⁵⁰ и TIMI.⁴⁹ Между тях има известни разлики по отношение на популациите, клиничния изход и времената, както и в предикторите, изведени от входящите характеристики, анамнезата, клиничните или хемодинамични прояви, ЕКГ, лабораторните данни и лечението.

На базата на прякото сравнение,^{79,80} от GRACE осигурява най-точна стратификация на риска, както при постъпването, така и при изписването, поради добрата си разграничителна способност (таблица 5). Все пак, сложността на пресмятане налага наличието на компютър или персонален дигитален помощен софтуер за изчисляване на риска, което може да стане и онлайн (<http://www.outcomes.org/grace>). Добавянето на биомаркери (напр. NT-proBNP) може да засили допълнително разграничителната способност на GRACE скор и да подобри дългосрочната предикция на риска.⁸¹ Рисковият скор TIMI (използващ само шест параметъра в адитивна скорова система) е по-прост за употреба,

Таблица 5: Вътреболнична и 6-месечна смъртност⁵⁰ при ниско-, средно и високо-рискови категории сред егистрираната популация, според GRACE рисков скор

Рискова категория (терцил)	GRACE рисков скор	Вътреболнична смъртност (%)
Ниска	≤108	<1
Средна	109–140	1–3
Висока	>140	>3
Рискова категория (терцил)	GRACE рисков скор	Смъртност до 6 месеца след изписването (%)
Ниска	≤88	<3
Средна	89–118	3–8
Висока	>118	>8

но разграничителната му способност е по-ниска от тази на рисковия скор GRACE.⁸⁰ Това се дължи на факта, че той не включва основни рискови фактори, като Killip клас, сърдечна честота и систолично налягане.⁸²

Скорове за хеморагичен риск

Хеморагиите са свързани с неблагоприятна прогноза при NSTEMI-ACS, поради което трябва да се положат всички усилия за намаляване на кръвенето, когато това е възможно. Няколко параметри способстват за разпределяне на пациентите в различни степени на риск от големи хеморагии по време на хоспитализацията. Хеморагичните рискови скорове са разработени на базата на регистри или изпитвани кохорти в условията на ОКС и ПКИ. Хеморагичният рисков скор CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation

of the ACC/AHA guidelines) (www.crusadebleedingscore.org/) е разработен върху кохорта от 71 277 пациенти от регистъра CRUSADE (деривационна кохорта) и допълнително потвърден в кохорта от 17 857 пациенти (валидизационна кохорта) от същия регистър (таблица 6).⁸³ Честотата на големите хеморагии нараства постепенно с покачване на скор за хеморагичен риск. (фигура 2). С-статистиката при модела на големите хеморагии (деривационна група = 0.72 и валидизационна група = 0.71) и при рисковия скор (деривационна група = 0.71 и валидизационна група = 0.70) е сходна. Този скор има относително голяма точност за оценка на хеморагичния риск, тъй като включва входящи параметри и параметри свързани с лечението. В този хеморагичен рисков скор, възрастта не е сред предикторите, но се съдържа в изчисленията на креатининовия клирънс.⁸³

Друг хеморагичен рисков скор е създаден също на базата на обединена кохорта от 17 421 пациенти с ОКС, рекрутирани в изпитванията ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) и hORIZONS (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction).⁸⁴ Идентифицирани са шест независими първоначални предиктора (женски пол, напреднала възраст, повишен серумен креатинин, левкоцитен брой, NSTEMI или STEMI) и един параметър, свързан с лечението [употреба на хепарин и гликопротеин (GP) IIb/IIIa рецепторен инхибитор, вместо монотерапия с бивалирудин]. Този рисков скор идентифицира и пациенти с повишен риск от несвързано с АКБ (CABG) кръвене и последваща 1-годишна смъртност, но това не е потвърдено в отделна кохорта.

И двата рискови скор са разработени в кохорти, при които феморалният достъп преобладава или е единственият използван достъп. Тяхната предсказваща стойност може би е по-ниска при радиален достъп. Нито една рискова скала не може да замени клиничната оценка, а по-скоро дава обективен клиничен инструмент за оценка на хеморагичния риск при отделни пациенти или в дадена популация.

4.5. Дългосрочен риск

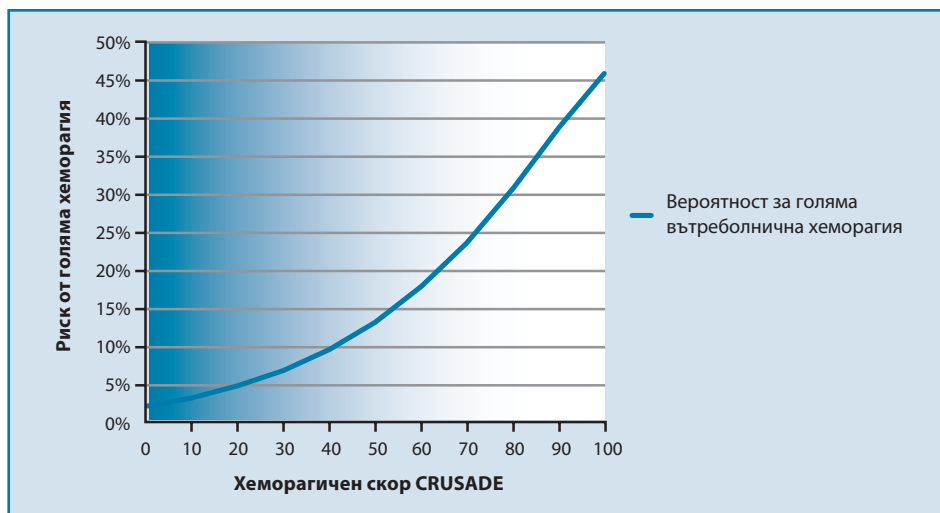
В допълнение към ранните рискови фактори, редица други фактори са свързани с дългосрочен риск за много години на проследяване. Те са важни за прецизиране на ранната рискова стратификация в допълнение към утвърдените рискови скорове и могат да доведат до интензифициране на началната терапевтична и интервенционална стратегия. Такива фактори са усложнен клиничен ход, ЛК систолна дисфункция, тежест на коронарната болест, реваскуляризиращ статус и данни за остатъчна исхемия при неинвазивното тестване.

Таблица 6: Хеморагичен рисков скор в регистъра CRUSADE⁸³

Алгоритъм, използван за определяне на рисковия скор за големи вътреболнични хеморагии в CRUSADE	
Предиктор	Скор
Входящ хематокрит, %	
<31	9
31–33.9	7
34–36.9	3
37–39.9	2
≥40	0
Креатининов клирънс, ^a mL/min	
≤15	39
>15–30	35
>30–60	28
>60–90	17
>90–120	7
>120	0
Сърдечна честота (b.p.m.)	
≤70	0
71–80	1
81–90	3
91–100	6
101–110	8
111–120	10
≥121	11
Пол	
Мъж	0
Жена	8
Белези на ЗСН при приемането	
Не	0
Да	7
Предшестваща съдова болест ^b	
Не	0
Да	6
Захарен диабет	
Не	0
Да	6
Систолично кръвно налягане, mmHg	
≤90	10
91–100	8
101–120	5
121–180	1
181–200	3
≥201	5

Използвана с разрешение от *Circulation* 2009.

CRUSADE = Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines



Фигура 2: Риск от големи хеморагии сред целия спектър на CRUSADE хеморагичен скор (www.crusadebleedingscore.org/). CRUSADE = Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines.

Препоръки за диагностика и рисковата стратификация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници
При пациенти със suspectен NSTEMI-ACS, диагностиката и стратификацията на краткосрочния исхемичен/хеморагичен риск трябва да се основава на комбинация от клинична анамнеза, симптоматика, физикална находка, ЕКГ (контролни или продължително ST-мониторирани) и биомаркери.	I	A	16, 18, 27, 30, 58, 56, 57
За предпочитане е пациенти с ОКС да се приемат в специализирани звена за гръдна болка или звена за коронарни грижи.	I	C	47
Препоръчва се за оценка на прогнозата и хеморагичния риск да се прилагат утвърдени рискови скорове (напр. GRACE, CRUSADE).	I	B	50, 83
В рамките на 10 минути след първия медицински контакт трябва да се направи ЕКГ в 12 отвеждания, която незабавно да се разчете от опитен лекар. Тя трябва да се повтори при рецидивирание на симптоматиката, след 6–9 и 24 h, както и преди дехоспитализацията.	I	B	17, 18
Допълнителни ЕКГ отвеждания (V3R, V4R, V7–V9) се препоръчват, когато стандартните отвеждания са неинформативни.	I	C	18
Веднага трябва да се вземе кръв за тропонин (сърдечен тропонин Т или I). Резултатът трябва да е наличен в рамките на 60 min. Изследването трябва да се повтори 6–9 h след началната оценка, ако първият резултат е неубедителен. Препоръчва се ново изследване след 12–24 h, ако клиничното състояние е все още suspectно за ОКС.	I	A	27, 30
Препоръчва се бърз протокол за изключване (0 и 3 h), ако са налични високо-чувствителни тропонинови анализи (вижте фигура 5).	I	B	20, 21, 23
Ехокардиограма се препоръчва при всички пациенти за оценка на регионалната и глобалната ЛК функция и за потвърждаване или изключване на диференциални диагнози.	I	C	-
Коронарна ангиография е показана при пациенти, при които трябва да се определи обхватът на коронарната болест или виновната лезия (вижте точка 5.4).	I	C	-
Коронарна КТ ангиография трябва да се обсъди, като алтернатива на инвазивната ангиография, за изключване на ОКС, когато има ниска до умерена вероятност за ИБС и когато тропонинът и ЕКГ са неубедителни.	IIa	B	37–41
При пациенти без рецидив на болка, с нормална ЕКГ, негативни тропонинови тестове и нисък рисков скор, се препоръчва неинвазивен стрес-тест за индуцируема исхемия, преди вземане на решение за инвазивна стратегия.	I	A	35, 54, 55

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

ОКС = остър коронарен синдром; ИБС = исхемична болест на сърцето (коронарна болест); CRUSADE = Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines; КТ = компютърна томография; ЕКГ = електрокардиограма; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; ЛК = левокамерна; NSTEMI-ACS = non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента).

5. Лечение

5.1. Анти-ишемични средства

Анти-ишемичните лекарства намаляват кислородните нужди на миокарда (чрез намаляване на сърдечната честота, понижаване на кръвното налягане, намаляване на преднатоварването или потискане на миокардния контрактилитет) или увеличават кислородното снабдяване на миокарда (чрез предизвикване на коронарна вазодилатация).

β-Блокери

β-Блокерите инхибират компетитивно миокардните ефекти на циркулиращите катехоламини и намаляват миокардната кислородна консумация чрез намаляване на сърдечната честота, кръвното налягане и контрактилитета. Доказателствата за благоприятните ефекти на β-блокери са екстраполирани от ранни проучвания при пациенти със STEMI и стабилна ангина.^{85,86} Две двойно-слепи рандомизирани изпитвания сравняват β-блокери с плацебо при нестабилна ангина.^{87,88} Мета-анализът показва, че лечението с β-блокери води до 13% редукция на релативния риск (RRR) от прогресия към STEMI.⁸⁹ Въпреки че тези относително малки изпитвания не демонстрират сигнификантен ефект върху смъртността при NSTEMI-ACS, резултатите могат да бъдат заимствани от по-големи рандомизирани изпитвания с β-блокери при неподбрани пациенти с МИ.⁹⁰ В регистъра CRUSADE, който проследява лечението при пациенти с NSTEMI/нестабилна стенокардия в 509 болници в САЩ от 2001 до 2004 г., пациентите, избрани от лекуващия персонал да получат остра β-блокада, показват 34% редукция на вътре-болничната смъртност след корекция за риск (3.9% vs. 6.9%, $P < 0.001$).⁹¹

Един системен преглед не успява да демонстрира убедителна полза от ранна употреба на β-блокери в хода на остър или suspekten МИ по отношение на вътреболничната смъртност и прави извод, че съществуващите данни не подкрепят даването на β-блокери на пациенти с ОКС през първите 8 h.⁹² Резервираността към β-блокери произлиза от проучването COMMIT (Chinese Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) при пациенти с преобладаваща диагноза STEMI, тъй като даването им е довело до сигнификантно по-висока честота на кардиогенен шок в групата с метопролол (5.0%), спрямо контролната група (3.9%; $P, 0.0001$).⁹³ Анализът за чувствителност, изключващ данните на проучването COMMIT от мета-анализа, установява сумарен релативен риск (RR) от вътреболнична смърт [$RR 0.86$; 95% доверителен интервал (CI) 0.77 – 0.96] по-скоро подкрепящ приложението на β-блокери.⁹²

Нитрати

Употребата на нитрати при нестабилна ангина се базира до голяма степен на патофизиологични съображения и клиничен опит. Терапевтичните ползи от нитрати и подобни лекарствени класове, като например синдонимини (syndonimines), са свързани с ефектите им върху периферната и коронарната циркулация. Главната терапевтична полза е вероятно свързана с вазодилатативните ефекти, които водят до намаляване на миокардното преднатоварване и ЛК теледиагностичен обем, в резултат на което се понижава кислородната консумация на миокарда. Допълнително, нитратите дилатират нормалните, както и атеросклеротичните коронарни артерии, и увеличават коронарния колатерален кръвоток.

Проучванията на нитратите при нестабилна ангина са малки и обсервационни. Липсват рандомизирани плацебо-контролирани изпитвания, потвърждаващи ефикасността на този клас лекарствени средства за намаляване на големи неблагоприятни сърдечни събития. Докато по-стар анализ на проучването TIMI-7 не установява протективен ефект на хроничното перорално лечение с нитрати при нестабилна стенокардия или МИ,⁹⁴ регистърът GRACE показва, че хроничната употреба на нитрати е свързана с намаляване на STEMI за сметка на NSTEMI-ACS и с по-слабо освобождаване на маркери за миокардна некроза.⁹⁵

При пациенти с NSTEMI-ACS, които се нуждаят от хоспитализация, интравенозните (i.v.) нитрати са по ефективни от сублингвалните нитрати в облекчаването на симптоматиката и регресията на ST-депресията.⁹⁶ Дозата трябва да се оптимизира до облекчаване на симптоматиката (ангина и/или диспнея), освен ако не настъпят нежелани реакции (главоболие или хипотония). Ограничение на продължителната нитратна терапия е появата на толеранс, който е свързан както с приложената доза, така и с продължителността на лечението. Нитрати не трябва да се прилагат при пациенти на фосфодиестераза-5 инхибитори (силденафил, варденафил или тадалафил), поради риск от значима вазодилатация и критично спадане на кръвното налягане.

Калциеви антагонисти

Калциевите антагонисти са съдоразширяващи средства. Някои от тях имат и преки ефекти върху атрио-вентрикуларната проводимост и сърдечната честота. Има три подкласа калциеви антагонисти, които са химически различни и имат различни фармакологични ефекти: дихидропиридинови (напр. нифедипин), бензотиазепини (напр. дилтиазем) и фенилетиламини (верапамил). Лекарствата във всеки подклас се различават по степента на вазодилатация, на понижаване на миокардния контрактилитет и на забавяне на атрио-вентрикуларната проводимост. Недихидропиридиновите групи могат да предизвикат атрио-вентрикуларен блок. Нифедипин и амлодипин водят до най-изразена периферна артериална вазодилатация, докато дилтиазем има най-слаб вазодилатативен ефект. Всички подкласове предизвикват сходна коронарна вазодилатация. Следователно, калциевите антагонисти са предпочитани лекарствени средства при вазоспастична ангина. Дилтиазем и верапамил показват еднаква ефикасност в облекчаване на симптоматиката и са вероятно еквивалентни на β-блокери.^{97,98}

Ефектът на калциевите антагонисти върху прогнозата при пациенти със NSTEMI-ACS е проучен единствено в по-малки рандомизирани изпитвания. Повечето от събраните данни за дихидропиридините произхождат от изпитвания с нифедипин. Нито едно от тях не показва сигнификантна полза при МИ или при вторична превенция след МИ, а тенденция към вреда, като проучването hINT (Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial) е спряно поради повече реинфаркти с нифедипин, отколкото с метопролол.⁸⁸ Напротив, проучвания DAVIT (Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction Trial)-I и DAVIT-II с верапамил, взети заедно, показват сигнификантна редукция на внезапната смърт, реинфаркта и общата смъртност, като най-голяма полза се наблюдава при пациенти със запазена ЛК функция.⁹⁹ Подобни тенденции се наблюдават в проучвания с дилтиазем.¹⁰⁰ За разлика от β-блокери, при калциевите антагонисти изглежда няма класефект.

Препоръки за анти-исхемичните лекарства

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници
Перорален или интравенозен нитрат е показан за облекчаване на ангина; интравенозно лечение с нитрат е показано при пациенти с рецидивираща ангина и/или белези на сърдечна недостатъчност.	I	C	-
Пациенти на хронично лечение с β-блокери, приети с ОКС трябва да продължат β-блокерното лечение, освен ако са с Killip клас ≥III.	I	B	91
Перорално лечение с β-блокери е показано при всички пациенти с ЛК дисфункция (вижте точка 5.5.5) без контраиндикации.	I	B	86, 90, 91
Калциеви антагонисти (бензотиазепинов и фенилетиламин тип) се препоръчват за облекчаване на симптоматиката при пациенти, получаващи вече нитрати и β-блокери (дихидропиридинов тип) и при пациенти с противопоказания за β-блокада.	I	B	88
Калциеви антагонисти са показани при пациенти с вазоспастична ангина.	I	C	-
Лечение с интравенозен β-блокери при приемането трябва да се обърне при пациенти със стабилна хемодинамика (Killip клас <III) и хипертония и/или тахикардия.	IIa	C	93
Нифедипин или други дихидропиридинови не се препоръчват, освен в комбинация с β-блокери.	III	B	88

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

ОКС = остър коронарен синдром; ЛК = левокамерна.

Други анти-ангинозни средства

Никорандил, отварящ калиевите канали, намалява честотата на първичния комбиниран краен показател при пациенти със стабилна ангина, но никога не е тестван при пациенти с ОКС.¹⁰¹ Ивабрадин инхибира селективно първичния пейсмейкър ток в синусовия възел и може да се използва при избрани пациенти с противопоказания за β-блокери.¹⁰²

Ранолазин оказва анти-ангинозни ефекти чрез инхибиране на късния натриев ток. В проучването MERLIN (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes)-TIMI 36 той не редуцира големите сърдечно-съдови събития, но намалява честотата на рекурентната исхемия.¹⁰³

5.2. Антитромбоцитни средства

Тромбоцитната активация и последваща агрегация играят доминираща роля в разпространението на артериалната тромбоза и затова са ключови терапевтични цели при лечението на ОКС. Антитромбоцитната терапия трябва да започне възможно най-рано след поставяне на диагнозата NSTEMI-ACS, за да се намали рискът от остри исхемични усложнения, както и от повторни атеро-тромбозни събития. Тромбоцитите могат да се инхибират от три класа лекарствени средства, всеки от които има различен механизъм на действие.

Аспирин (ацетилсалицилова киселина) атакува цикло-оксигеназата (COX-1), като инхибира образуването на тромбоксан A₂ и индуцира функционална перманентна инхибиция на тромбоцитите. Все пак, за да се осигури ефективно лечение и превенция на коронарната тромбоза, трябва да се инхибират допълнителните комплементни пътища на тромбоцитна агрегация. Свързването на ADP (аденозин дифосфат) с тромбоцитния рецептор P2Y₁₂ играе важна роля за тромбоцитната активация и агрегация, засилвайки началния тромбоцитен отговор към съдово увреждане. P2Y₁₂ рецепторните инхибитори са главни терапевтични инструменти при ОКС. Лекарствените предшественици тиенопиридини, като клопидогрел и празугрел, претърпяват активна биотрансформация в молекули, които се свързват необратимо с рецептор P2Y₁₂. Лекарство от нов клас, производно на пиримидин, е тикагрелор, който без биотрансформация се свързва обратимо с рецептор P2Y₁₂, антагонизирайки сигнала на ADP и тромбоцитната активация. Интравенозните GP (гликопротеин) IIb/IIIa рецепторни антагонисти (абсиксимаб, ептифибатид и тирофибан) атакуват крайния общ път на тромбоцитната агрегация.

5.2.1 Аспирин

Проучвания, извършени преди 30 години, доказват, че аспирин намалява честотата на рецидивиращия МИ или смъртността при пациенти със състоянието, което тогава се е наричало нестабилна ангина [odds ratio (OR) 0.47; CI 0.37 – 0.61; P < 0.001].¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Препоръчва се насищаща доза между 150 и 300 mg съдък обикновен аспирин.¹⁰⁷ Интравенозният аспирин е алтернативен метод на приложение, но не е проучен в изпитвания и не е достъпен навсякъде. Дневната поддържаща доза 75 – 100 mg има същата ефикасност, както по-високите дози и носи по-нисък риск от гастро-интестинална непоносимост,¹⁰⁸ която може да наложи спиране на лекарството в до 1% от случаите. Алергичните реакции към аспирин (анафилактичен шок, кожен обрив и астматични реакции) са редки (<0.5%). Десенсибилизация е възможност при избрани пациенти.

Тъй като аспирият потиска надеждно COX-1, не се налага мониториране на неговите ефекти, освен ако установяването на некомплайанс би могло да помогне при лечението. Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС, NSAIDs), като ибупрофен, могат да блокират обратимо COX-1 и да предотвратят необратимата инхибиция от аспирин, както и да предизвикат потенциално протромбозни ефекти чрез COX-2 инхибиция. Съответно, NSAIDs могат да увеличат риска от исхемични събития и трябва да се избягват.¹⁰⁹

5.2.2 P2Y₁₂ рецепторни инхибитори

5.2.2.1 Клопидогрел

Преглед на P2Y₁₂ рецепторните инхибитори е даден в *таблица 7*. Тиклопидин е първият тиенопиридин, изследван при

ОКС, но беше заместен от клопидогрел, поради нежелани ефекти. Днес тиклопидин може все още да се използва при пациенти, които са алергични към клопидогрел, въпреки че са възможни кръстосани реакции. В изпитването CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events), добавеният към аспирин клопидогрел хидроген сулфат, в натоварваща доза 300 mg, последвана от поддържаща доза 75 mg дневно за 9 – 12 месеца, в сравнение с аспирин като монотерапия, редуцира сърдечно-съдовата смъртност и честотата на нефатален МИ или инсулт (9.3% vs. 11.4%; RR 0.80; 95% CI 0.72 – 0.90; $P < 0.001$) при пациенти с NSTEMI-ACS с положителни сърдечни маркери или депресия на ST-сегмента, или възраст >60 години и данни за предшестваща ИБС.¹¹⁰ Рискът за редуциране е сигнификантен по отношение на МИ, а се наблюдава и тенденция към редуциране на сърдечно-съдовата смъртност и честотата на инсулта. Полза има във всички рискови групи и при всички подгрупи пациенти (възрастни, с отклонение на ST-сегмента, с или без повишени сърдечни биомаркери, с или без ПКИ, диабетици). Ползата е постоянна през първите 30 дни, както и през следващите 11 месеца.¹¹¹ Може да има рецидив (ребаунд) на събития след спиране на клопидогрел, особено при консервативно лекувани пациенти.¹¹² Все пак, липсват солидни доказателства в подкрепа на лечението след 12 месеца.

С клопидогрел се наблюдава нарастване на честотата на големите хеморагични събития (3.7% vs. 2.7%; RR 1.38; 95% CI 1.13 – 1.67; $P = 0.001$), но то е несигнификантно за живота-застрашаващите и фатални кръвоизливи.¹¹⁰ Въпреки това, в цялата кохорта, включително пациенти, подложени на реваскуларизация с ПКИ (PCI) или АКБ (CABG), ползата от лечението с клопидогрел надхвърля риска от кръвоизлив. Лекуването на 1000 пациенти води до 21 по-малко случая на смърт, МИ или инсулт на цената на седем пациенти повече, нуждаещи се от трансфузия и тенденция четири пациенти да получат живота-застрашаващ кръвоизлив.¹¹³

Натоварващата доза 600 mg клопидогрел има по-бързо начало на действие и по-мощен инхибиторен ефект от 300 mg доза.^{114,115} Поддържащата доза 150 mg клопидогрел дневно също постига малко по-силен и по-стабилен инхибиторен ефект, в сравнение с дозата от 75 mg.¹¹⁶ В изпитването CURRENT-OASIS (Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions),¹¹⁷ се прави сравнение между клопидогрел в натоварваща доза 600 mg, последвана от 150 mg дневно за 7 дни и 75 mg дневно след това, и конвенционалните дози при пациенти със STEMI или NSTEMI-ACS. За избираемост на пациента са били необходими ЕКГ промени, отговарящи на исхемия, или повишени стойности на сърдечните биомаркери. Възможно най-рано, но не по-късно от 72 h след рандомизацията е била проведена коронарна ангиография с намерение за ПКИ. Като цяло, режимът на лечение с по-високи дози не се оказва по-ефективен от режима на лечение с конвенционални дози, 30-дневния комбиниран краен показател, включващ сърдечно-съдова смърт, МИ или инсулт [съответно 4.2% vs. 4.4%; hazard ratio (HR) 0.94; 0.83 – 1.06; $P = 0.30$] е със сходна честота, но има повишена 30-дневна честота на големите хеморагии, оценени по CURRENT (2.5% vs. 2.0%; HR 1.24; 1.05 – 1.46; $P = 0.01$) или TIMI (1.7% vs. 1.3%; HR 1.26; 1.03 – 1.54; $P = 0.03$), и повишена нужда от хемотрансфузии (2.2% vs. 1.7%; HR 1.28; 1.07 – 1.54; $P = 0.01$). Предварително зададен подгрупов анализ при 17 263 пациенти (63.1% от които с NSTEMI-ACS), подложени на ПКИ, демонстрира редуциране на комбинирания първичен краен показател, включващ сърдечно-съдова смърт/МИ/инсулт, на 3.9% vs. 4.5% (HR

0.86; 95% CI 0.74 – 0.99; $P = 0.039$), поради намаляването на честотата на МИ с по-високо дозовия режим (2.0% vs. 2.6%; HR 0.69; 95% CI 0.56 – 0.87; $P = 0.001$). Честотата на стент-тромбозата, [съгласно дефиницията на ARC (Academic Research Consortium)] намалява сигнификантно, независимо от вида на стента, а именно: сигурна или вероятна стент-тромбоза (HR 0.69; 95% CI 0.56 – 0.87; $P = 0.001$) и сигурна стент-тромбоза (HR 0.54; 95% CI 0.39 – 0.74; $P = 0.0001$). Големите хеморагии по дефиницията на CURRENT са по-чести с двойната доза клопидогрел, отколкото със стандартната доза (1.6% vs. 1.1%; HR 1.41; 95% CI 1.09 – 1.83; $P = 0.009$). Все пак, честотата на големите хеморагии по TIMI не се различава сигнификантно между групите (1.0% vs. 0.7%; HR 1.36; 95% CI 0.97 – 1.90; $P = 0.074$). С по-високите дози клопидогрел не се наблюдава сигнификантен допълнителен риск от фатална или вътречерепна хеморагия, или свързан с CABG кръвоизлив. Няма хетерогенност между резултатите при пациенти със STEMI и NSTEMI-ACS. Първичният комбиниран краен показател намалява в еднаква степен и в двете подгрупи (STEMI, 4.2% vs. 5.0%; HR 0.83; 95% CI 0.66 – 1.05; $P = 0.117$; NSTEMI-ACS, 3.6% vs. 4.2%; HR 0.87; 95% CI 0.72 – 1.06; $P = 0.167$).¹⁰⁸

Има широка вариабилност на фармакодинамичния отговор към клопидогрел, свързана с няколко фактора, включително генотипен полиморфизъм. Клопидогрел се конвертира до активния си метаболит в две чернодробни фази, които са зависими от цитохром P450 (CYP) изоензими, включително CYP3A4 и CYP2C19. Допълнително, абсорбцията на клопидогрел (и празугрел) се регулира от P-гликопротеин (кодиран по ABCB1), който представлява АТР (аденозин трифосфат)-зависима рефлуксна помпа, транспортираща различни молекули през екстрацелуларните и интрацелуларните мембрани. Той е експресиран (извън други места) върху интестиналните епителни клетки, където засилената експресия или функция може да влияе върху бионаличността на лекарствата, които са субстрати. В резултат на това, ефикасността на образуване на активен метаболит варира в широки граници между индивидите и се повлиява (освен от други фактори, като възраст, диабетен статус и бъбречна функция) от генетични вариации, които засягат P-гликопротеина и функцията на CYP2C19.¹¹⁸ Установено е, че полиморфизмът на единични нуклеотиди за ABCB1 и CYP2C19 с частична или пълна загуба на функция е свързан с намалена инхибиция на тромбоцитната агрегация и повишен риск от сърдечно-съдови събития, въпреки че публикациите по тази тема са противоречиви.^{119,120} Тъй като генетичното тестване не е рутинна клинична практика, бяха положени усилия за идентифициране на лошите респонденти към клопидогрел чрез *ex vivo* анализи на тромбоцитната функция.¹²¹ Беше показано, че високите степени на тромбоцитна реактивност след приложение на клопидогрел са свързани с повишен риск от стент-тромбоза и други исхемични събития.^{122,123} Все пак, клиничната роля на тестовите за тромбоцитна функция остава недобре определена. В единственото рандомизирано изпитване, тествашо коригиране на дозата на клопидогрел според остатъчната тромбоцитна реактивност, не е постигнато клинично предимство с увеличаване на дозата на клопидогрел при пациенти с нисък отговор, въпреки умереното покачване на тромбоцитната инхибиция.¹²⁴ Няколко изпитвания, понастоящем в ход, може да изяснят ролята на терапията, коригирана въз основа на резултатите от анализите за тромбоцитна реактивност, но в рутинната клинична практика не се препоръчва

Таблица 7: Преглед на P2Y₁₂ – проучвания

Изпитване	Популация	Сравнение	Първичен краен показател	Смъртност	МИ	МСИ	Стент-тромбоза ^a	Хеморагия
Cure ¹¹⁰ (2001)	12 562 NSTEMI-ACS	Клопидогрел 75 mg (300 mg насищане) vs. плацебо	СС смърт, МИ, МСИ Клопидогрел 9.3% Плацебо 11.4% (P < 0.001) ARR 2.1%; RRR 20%; NNT 48	СС причини Клопидогрел 5.1% Плацебо 5.5% (P = NS)	Клопидогрел 5.2% Плацебо 6.7% (P не е дадено)	Клопидогрел 1.2% Плацебо 1.4% (P не е дадено)	Не е дадено	Голяма хеморагия ^b Клопидогрел 3.7% Плацебо 2.7% (P = 0.001) NNH: 100
PCI Cure ¹⁴⁶ (2001)	2658 NSTEMI-ACS подложени на PCI	Като в CURE (след PCI клопидогрел и в двете групи за 1 месец)	СС смърт, МИ или Спешна TVR до 30-и ден Клопидогрел 4.5% Плацебо 6.4% ARR 1.9%; RRR 30%; NNT 53	Клопидогрел 2.4% Плацебо 2.3% (P = NS)	Клопидогрел ^c 4.5% Плацебо 6.4% (P не е дадено)	Не е дадено	Не е дадено	Голяма хеморагия ^b Клопидогрел 2.7% Плацебо 2.5% (P = 0.69)
TRITON ¹³⁰ (2007)	13 608 подложени на PCI NSTEMI-ACS 74% STEMI 26%	Прасугрел 10 mg (60 mg насищане) vs. клопидогрел 75 mg (300 mg насищане)	СС смърт, МИ, МСИ Прасугрел 9.9% Клопидогрел 12.1% (P < 0.001) ARR 2.2%; RRR 27%; NNT 45	СС причини Прасугрел 2.1% Клопидогрел 2.4% (P = 0.31) Всякаква причина Прасугрел 3.0% Клопидогрел 3.2% (P = 0.64)	Прасугрел 7.3% Клопидогрел 9.5% (P < 0.001)	Прасугрел 1.0% Клопидогрел 1.0% (P = 0.93)	Прасугрел 1.1% Клопидогрел 2.4% (P < 0.001)	Несвързана с CABG голяма хеморагия ^d : Прасугрел 2.4% Клопидогрел 1.8% (P = 0.03) NNH: 167 Свързана с CABG голяма хеморагия: Прасугрел 13.4% Клопидогрел 3.2% (P < 0.001) NNH: 10 (CABG)
PLATO ¹³² (2009)	18 624 NSTEMI-ACS: 59% STEMI: 38% (инвазивно и неинвазивно лечение)	Тикагрелор 90 mg b.i.d. (180 mg насищане) vs. клопидогрел 75 mg (300–600 mg насищане)	Смърт по съдови причини, МИ, МСИ Тикагрелор 9.8% Клопидогрел 11.7% (P < 0.001) ARR 1.9%; RRR 16%; NNT 53	Съдови причини Тикагрелор 4.0% Клопидогрел 5.1% (P = 0.001) Всякаква причина Тикагрелор 4.5% Клопидогрел 5.9% (P < 0.001)	Тикагрелор 5.8% Клопидогрел 6.9% (P = 0.005)	Тикагрелор 6.9% Клопидогрел 6.9% (P = 0.005)	Вижте по-долу	Голяма хеморагия ^e Тикагрелор 11.6% Клопидогрел 11.2% (P = 0.43) NNH: NA Не-CABG хеморагия Тикагрелор 4.5% Клопидогрел 3.8% (P = 0.03) NNH: 143 (без CABG)
PLATO Планирана инвазивна стратегия ¹³³ (2010)	13 408 (инвазивна стратегия) NSTEMI-ACS 50.9% STEMI 49.1%	Като в PLATO	Смърт по съдови причини, МИ, МСИ Тикагрелор 9.0% Клопидогрел 10.7% (P = 0.0025) ARR 1.7%; RRR 16%; NNT 59	СС смърт Тикагрелор 3.4% Клопидогрел 4.3% (P = 0.025) Всякаква причина Тикагрелор 3.9% Клопидогрел 5.0% (P = 0.010)	Тикагрелор 5.3% Клопидогрел 6.6% (P = 0.0023)	Тикагрелор 1.2% Клопидогрел 1.1% (P = 0.65)	Тикагрелор 2.2% Клопидогрел 3.0% (P = 0.014)	Голяма хеморагия ^e Тикагрелор 11.6% Клопидогрел 11.5% NNH: NA
CURRENT OASIS 7 ¹¹⁷ (2010)	25 086 (инвазивна стратегия) NSTEMI-ACS 63% STEMI 37%	Клопидогрел Двойна доза (600 mg насищане, 150 mg 2–7 ден, След това 75 mg) vs. Стандартна доза 75 mg (150 mg насищане)	СС смърт, МИ, МСИ (до 30-ия ден) Двойна доза 4.2% Стандартна доза 4.4% (P = 0.30)	СС смърт Двойна доза 2.1% Стандартна доза 2.2% Смърт по всякакви причини Двойна доза 2.3% Стандартна доза 2.4%	Двойна доза 1.9% Стандартна доза 2.2% (P = 0.09)	Двойна доза 0.5% Стандартна доза 0.5% (P = 0.95)	Не е дадено	Голяма хеморагия ^g Двойна доза 2.5% Стандартна доза 2.0% (P = 0.01) NNH: 200
CURRENT PCI ¹⁰⁸ (2010)	17 263 подложени на PCI, 95% стентове NSTEMI-ACS 63% STEMI 37%	Като в CURRENT	СС смърт, МИ, МСИ (до 30-ия ден) Двойна доза 3.9% Стандартна доза 4.5% (P = 0.039) ARR 0.6%; RRR 14%; NNT 167	СС смърт Двойна доза 1.9% Стандартна доза 1.9% Смърт по всякакви причини Двойна доза 1.9% Стандартна доза 2.1%	Двойна доза 2.0% Стандартна доза 2.6% (P = 0.018)	Двойна доза 0.4% Стандартна доза 0.4% (P = 0.56)	Абсолютни числа не са дадени (31% RRR с двойна доза vs. стандартна доза)	Голяма хеморагия ^g Двойна доза 1.6% Стандартна доза 1.1% (P = 0.009) NNH: 200

^aВероятна или сигурна по ARC.^bCURE дефиниция.^cСтойности до крайния срок на проследяване (не просто до 30-ия ден като първичен краен показател).^dTIMI критерии.^ePLATO критерии.^fВключена е само двойно-сляпата част на проучването (т.е. висока vs. ниска доза клопидогрел).^gCURRENT критерии.

ARC = Academic Research Consortium; ARR = absolute risk reduction, редуция на абсолютния риск; b.i.d. = два пъти дневно; CABG = coronary artery bypass grafting, аорто-коронарен байпас, АКБ; СС = сърдечно-съдови; МСИ = мозъчно-съдов инцидент; МИ = миокарден инфаркт; NA = неприложимо; NNH = numbers needed to harm, брой пациенти, необходим за изява на вреда; NNT = numbers needed to treat, необходим брой лекувани пациенти; NS = несигнификантно; NSTEMI-ACS = non-ST-elevation acute coronary syndrome, остър коронарен синдром без ST-елевация; PCI = percutaneous coronary intervention, перкутанна коронарна интервенция, ПКИ; RRR = relative risk reduction, релативна редуция на риска; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction, миокарден инфаркт с ST-елевация; TVR = target vessel revascularization, реваскуларизация на таргетния съд.

употреба на тестовете за тромбоцитна функция при пациенти с ОКС, лекувани с клопидогрел.

Инхибиторите на протонната помпа, които блокират CYP2C19, особено омепразол, понижават клопидогрел-индуцираната тромбоцитна инхибиция *ex vivo*, но понастоящем няма окончателни клинични доказателства, че едновременното приложение на клопидогрел и инхибитори на протонната помпа повишава риска от исхемични събития.^{125,126} Едно рандомизирано изпитване (прекратено преждевременно поради липса на финансиране) тества рутинната употреба на омепразол в комбинация с клопидогрел срещу монотерапия с клопидогрел при пациенти с показания за двойна антитромбоцитна терапия (DAPT) за 12 месеца, включително пациенти след ПКИ, ОКС или други показания. Наблюдението показва липса на нарастване на честотата на исхемичните събития, но намалена честота на горните гастро-интестинални хеморагии с омепразол.¹²⁷ Все пак, честотата на исхемичните събития в това проучване е ниска и не е сигурно дали омепразол може да редуцира ефикасността на клопидогрел в условията на по-висок риск. Силни инхибитори (напр. кетоконазол) или индуктори (напр. рифампицин) на CYP3A4 могат да редуцират или, съответно, повишат сигнификантно инхибиторния ефект на клопидогрел, но се използват рядко при пациенти с NSTE-ACS.

Нежелани ефекти на клопидогрел. Освен хеморагиите, гастро-интестинални нарушения (диария, абдоминален дискомфорт) и обрив са редки нежелани реакции към клопидогрел. Тромботична тромбоцитопенична пурпура и кръвни дискразии настъпват рядко. Десенсублизацията към клопидогрел е възможен начин за лечение на кропидогреловата алергия.

5.2.2.2 Празугрел

Празугрел преминава през две метаболитни стъпала до образуването на активния си метаболит, който е химично подобен на активния метаболит на клопидогрел.¹¹⁹ Първото метаболитно стъпало изисква само плазмени естерази; второто стъпало, в черния дроб, е медирано от CYP ензими. По тази причина празугрел води до по-бърза и устойчива тромбоцитна инхибиция, в сравнение с клопидогрел.¹²⁸ Отговорът към празугрел изглежда не се повлиява сигнификантно от инхибитори на CYP, включително инхибитори на протонната помпа или варианти със загубена функция на гена за CYP2C19; не се засяга и от намалена ABCB1 функция.¹²⁹

В изпитването TRITON-TIMI (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction) 38, насищаща доза 60 mg празугрел, последвана от 10 mg дневно е сравнена с клопидогрел в насищаща доза 300 mg, след което 75 mg дневно, при клопидогрел-наивни пациенти, подложени на ПКИ – първична ПКИ за STEMI или за скорошен STEMI или NSTE-ACS с умерен до висок риск след извършване на коронарна ангиография.¹³⁰ Консервативно лекувани пациенти с NSTE-ACS не са включени в това проучване. Пациенти с NSTE-ACS са били избираеми при исхемична симптоматика през последните 72 h, TIMI рисков скор ≥ 3 и поне едно от двете: отклонение на ST-сегмента ≥ 1 mm или положителна проба за сърдечен биомаркер. В кохортата с NSTE-ACS (10 074 пациенти), проучваното лечение е разрешено да се приложи между момента на установяване на подходяща за ПКИ коронарна анатомия и 1 h след напускане на катетеризационната лаборатория. Комбинираният първичен краен показател (сърдечно-съдова смърт, нефатален МИ или инсулт)

настъпва при 11.2% от лекуваните с клопидогрел пациенти и при 9.3% от лекуваните с празугрел пациенти (HR 0.82; 95% CI 0.73 – 0.93; P = 0.002), което се дължи най-вече на сигнификантна редукция на риска от МИ (от 9.2% на 7.1%; RRR 23.9%; 95% CI 12.7 – 33.7; P < 0.001).¹³⁰ Няма разлика в честотата на нефаталния инсулт или в сърдечно-съдовата смъртност. В цялата кохорта, честотата на сигурна или вероятна стент-тромбоза (по дефиницията на ARC) е по-ниска с празугрел, отколкото с клопидогрел (съответно, 1.1% vs. 2.4%; HR 0.48; 95% CI 0.36 – 0.64; P < 0.001). Не са налични съответни стойности при NSTE-ACS.

В цялата кохорта има сигнификантно нарастване на честотата на несвързаните с CABG големи TIMI хеморагии (2.4% vs. 1.8%; HR 1.32; 95% CI 1.03 – 1.68; P = 0.03), поради сигнификантно нарастване най-вече на спонтанните хеморагии (1.6% vs. 1.1%; HR 1.51; 95% CI 1.09 – 2.08; P = 0.01), но не и на хеморагиите, свързани с артериалния достъп (0.7% vs. 0.6%; HR 1.18; 95% CI 0.77 – 1.82; P = 0.45), което означава, че причина за хеморагията е дългосрочната експозиция на мощно антитромбоцитно средство. Живото-застрашаващите хеморагии са нараснали сигнификантно в резултат на лечението с празугрел, 1.4% vs. 0.9% (HR 1.52; 95% CI 1.08 – 2.13; P = 0.01), както и фаталните хеморагии, 0.4% vs. 0.1% (HR 4.19; 95% CI 1.58 – 11.11; P = 0.002), с празугрел спрямо клопидогрел. Налице са данни за нетна вреда с празугрел при пациенти с анамнеза за мозъчно-съдов инцидент.¹³⁰ Допълнително, няма видима нетна клинична полза при пациенти >75-годишна възраст и при пациенти с ниско телесно тегло (<60 kg). По-голяма полза, без повишение на риска, се наблюдава при диабетици. Няма разлика в ефикасността при пациенти с (CrCl <60 mL/min) или без (CrCl >60 mL/min) бъбречна недостатъчност.

Нежелани ефекти на празугрел. Честотата на други нежелани ефекти в проучването TRITON е подобна с празугрел или клопидогрел. Тромбоцитопения настъпва с еднаква честота във всички групи (0.3%), докато неутропенията е по-рядка с празугрел (>0.1% vs. 0.2%; P = 0.02).

5.2.2.3 Тикагрелор

Тикагрелор принадлежи към нов химичен клас, циклопентил-триазолопиримидини, и е перорален, обратимо свързващ се с P2Y₁₂ инхибитор с плазмен полуживот ~12 h. Нивото на P2Y₁₂ инхибиция се определя от плазмената концентрация на тикагрелор и в по-малка степен от активен метаболит. Подобно на празугрел, той има по-бързо и по-постоянно начало на действие, в сравнение с клопидогрел, но и действието му е по-краткотрайно, така че възстановяването на тромбоцитите е по-бързо (таблица 8).¹³¹ Тикагрелор повишава концентрациите на лекарства, метаболизиращи се през CYP3A, като симвастатин, докато умерени CYP3A инхибитори, като дилтиазем, повишават концентрацията и намаляват скоростта на прекратяване на ефекта на тикагрелор.

В изпитването PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes), пациенти с умерен до високорисков NSTE-ACS (планирани за консервативно или инвазивно лечение) или STEMI, планиран за първична ПКИ, са рандомизирани да получават клопидогрел 75 mg дневно, след насищаща доза 300 mg, или тикагрелор 180 mg насищаща доза, последвана от 90 mg два пъти дневно.¹³² На пациентите, подложени на ПКИ, се разрешава да получа допълнително по спял начин насищаща доза 300 mg клопидогрел (обща насищаща доза 600 mg) или съответно плацебо, а също така се препоръчва и да получат допълнително 90 mg тикагрелор (или

Таблица 8: P2Y₁₂ инхибитори

	Клопидогрел	Прасургрел	Тикагрелор
Клас	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Триазолопиримидин
Обратимост	Необратим	Необратим	Обратим
Активация	Лекарствен прекурсор, ограничена от метаболизация	Лекарствен прекурсор, неограничена от метаболизация	Активно лекарство
Начало на ефекта ^a	2-4 h	30 min	30 min
Продължителност на ефекта	3-10 дена	5-10 дена	3-4 дена
Спиране преди голяма операция	5 дена	7 дена	5 дена

^a50% инхибция на тромбоцитната агрегация

съответно плацебо) ако са изминали >24 h след началната насищаща доза. Лечението продължава до 12 месеца, при минимална предвидена продължителност на лечението 6 месеца и средна продължителност на експозиция на изпитваното лекарство 9 месеца.¹³² Общо 11 067 пациенти имат окончателна диагноза NSTEMI или нестабилна ангина. NSTEMI-ACS пациенти е трябвало да бъдат с начало на симптоматиката в рамките на последните 24 h и поне два от следните включващи критерии: повишени биомаркери за миокардна некроза; исхемични промени на ST-сегмента; и клинична характеристика, свързана с повишен риск (напр. възраст ≥60, предшествващ МИ или АКБ, коронарна болест с лезии ≥50% в минимум два съда, документиран преди това мозъчно-съдова болест, захарен диабет, периферно-съдова болест или хронична бъбречна дисфункция). В цялата кохорта, първичният комбиниран краен показател за ефикасност (смърт по съдови причини, МИ или инсулт) намалява от 11.7% в групата с клопидогрел до 9.8% в групата с тикагрелор (HR 0.84; 95% CI 0.77 – 0.92; P <0.001). Съгласно предварително дефинирания план на статистически анализ, смъртта по съдови причини намалява сигнификантно, съответно, от 5.1% на 4.0% (HR 0.79; 95% CI 0.69 – 0.91; P = 0.001), а МИ от 6.9% на 5.8% (HR 0.84; 95% CI 0.75 – 0.95; P = 0.005). Няма сигнификантна разлика в честотата на инсулта (1.3% vs. 1.5%; P = 0.22). Честотата на сигурната стент-тромбоза намалява от 1.9% на 1.3% (P <0.01), а общата смъртност от 5.9% на 4.5% (P <0.001). Като цяло, няма сигнификантна разлика в честотата на PLATO-дефинираните големи хеморагии между групите с клопидогрел и тикагрелор (съответно, 11.2% vs. 11.6%; P = 0.43). Несвързаните с CABG-хирургия големи хеморагии нарастват от 3.8% в групата с клопидогрел на 4.5% в групата с тикагрелор (HR 1.19; 95% CI 1.02 – 1.38; P = 0.03). Свързаните с CABG-хирургия големи хеморагии имат сходна честота с тикагрелор и клопидогрел (съответно, 7.4% vs. 7.9%; P = 0.32). Малките хеморагии нарастват с тикагрелор спрямо клопидогрел. Няма разлика в общата честота на фаталните хеморагии между групите (0.3% и в двете групи), въпреки по-високата честота на фаталните интракраниални хеморагии в групата с тикагрелор. Пациентите с позитивен начален тропонин имат сигнификантна редукция на първичния краен показател с тикагрелор спря-

мо клопидогрел (10.3% vs. 12.3%, HR 0.85, CI 0.77 – 0.94), за разлика от пациентите с негативен начален тропонин (7.0% vs. 7.0%). Същото се отнася за пациентите с окончателна диагноза NSTEMI (11.4% vs. 13.9%; HR 0.83, CI 0.73 – 0.94) спрямо нестабилна ангина (съответно, 8.6% vs. 9.1%; HR 0.96, CI 0.75 – 1.22). С тикагрелор, намаляването на честотата на стент-тромбозата настъпва рано,¹³³ докато по-голямата част от ползата, изразяваща се в намаляване на честотата на МИ и смъртността, се реализира постепенно за 12 месеца, с продължаващо разделяне на кривите на събитията и след 12 месеца.¹³²

Тикагрелор намалява ранната и отдалечената смъртност след CABG. При 1261 пациенти, подложени на CABG, които са били на лечение с проучваното лекарство за <7 дни преди операцията, първичният комбиниран краен показател настъпва в 10.6% с тикагрелор спрямо 13.1% с клопидогрел (HR 0.84; 95% CI 0.60 – 1.16; P = 0.29). С тикагрелор, общата смъртност намалява от 9.7% на 4.7% (HR 0.49; CI 0.32 – 0.77; P <0.01), сърдечно-съдовата смъртност от 7.9% на 4.1% (HR 0.52; 95% CI 0.32 – 0.85; P <0.01), а несърдечно-съдовата смъртност от 2.0% на 0.7% (P = 0.07). Няма сигнификантна разлика в честотата на свързаните с CABG големи хеморагии между двете групи. По протокол, тикагрелор трябва да се рестартира, когато се реши че това е безопасно по отношение на хеморагиите (вижте по-долу).¹³⁴

Нежелани ефекти на тикагрелор. Освен повишена честота на малките или несвързаните с CABG големи хеморагии, нежеланите ефекти включват и задух, повишена честота на камерните паузи и безсимптомно покачване на пикочната киселина.^{132,135,136} Задухът, предизвикан от тикагрелор, настъпва най-често (до 15%) през първата седмица на лечението и може да бъде преходен или да персистира до спиране на лечението, но рядко е толкова тежък, че да доведе до прекратяване на лечението.^{132,137} Задухът не изглежда свързан с влошаване на сърдечната или белодробната функция.¹³⁷ Камерните паузи, свързани с тикагрелор, са предимно безсимптомни нощни сино-атриални паузи; препоръчва се повишено внимание при пациенти с напреднала сино-атриална болест или атрио-вентрикуларен блок втора и трета степен, освен ако вече не е поставен постоянен пейсмейкър. Механизмите на задуха и камерните паузи е неясен.¹³⁷ С тикагрелор, в изпитването PLATO се наблюдава малко по-голямо покачване на серумния креатинин, отколкото с клопидогрел, но разликите се заличават до 1 месец след спиране на лечението.¹³² Честотата на гастро-интестиналните нарушения и обрива са сходни с тикагрелор и клопидогрел.¹³⁶

5.2.2.4 Спиране на P2Y₁₂ инхибиторите преди хирургично лечение

DAPT трябва да започне рано при пациенти с NSTEMI-ACS, тъй като ползата надхвърля риска при всички пациенти. Има аргументи, че с тиенопиридините трябва да се изчака преди ангиография, поради възможна нужда от CABG. Няколко по-стари проучвания подсказват за повишен риск от големи хеморагии сред пациенти, получаващи клопидогрел преди CABG. В изпитването CURE, средното време до CABG е 26 дни и средно 12 дни за хоспитализирани пациенти.¹¹³ Решението за спиране на клопидогрел е оставено на локалната практика. Ползата от клопидогрел спрямо плацебо за редуциране на риска от исхемични събития е по-голяма преди операцията (RR 0.82, 95% CI 0.58 – 1.16), отколкото след CABG (RR 0.97, 95% CI 0.75 – 1.26). Честотата на големите хеморагии е висока

с клопидогрел (RR 1.27, 95% CI 0.96 – 1.69), но изглежда намалена, ако клопидогрел се спре 5 дни преди CABG. Последвалите наблюдателни проучвания показват сигнификантно по-висока честота на хемотрансфузиите и реоперациите, но не и по-висока смъртност, ако клопидогрел се дава до 5 дни преди CABG.¹³⁸⁻¹⁴⁰ В проучването AClITY, 1539 пациенти са подложени на CABG, 50.9% от които получават клопидогрел преди хирургията. Пациентите, получаващи клопидогрел, са имали удължен болничен престой (12.0 дена vs. 8.9 дена, P = 0.0001), но по-малко исхемични събития (смърт, МИ или непланирана реваскуларизация) към 30-ия ден (12.7% vs. 17.3%, P < 0.01) и не по-висока честота на несвързаните с CABG големи хеморагии (3.4% vs. 3.2%, P = 0.87) или на големите хеморагии след CABG (50.3% vs. 50.9%, P = 0.83), отколкото пациенти, не получаващи клопидогрел преди CABG. Предо-

перативната употреба на клопидогрел е независим предиктор на намалена честота на исхемичните събития, но не и на повече кръвоизливи.¹⁴¹

За повишеното кръвене могат да играят роля фактори, различни от времената на приложение или спиране на клопидогрел преди CABG. В проучване с 4794 пациенти, подложени на CABG (в планов или непланов порядък), факторите, свързани по независим начин с общата честота на хеморагиите (реоперация за кръвоизлив, трансфузия на еритроцити и спад на хематокрита с >15%), са входящ хематокрит (P < 0.0001), хирургия с ЕКК (P < 0.0001), опитност на хирурга, извършващ CABG (P = 0.02), женски пол (P < 0.0001), по-нисък CrCl (P = 0.0002), наличие на ангина (P = 0.0003), лечение с GP IIb/ IIIa рецепторен инхибитор преди CABG (P = 0.0004) и брой на засегнатите артерии (P = 0.002).¹⁴² Употребата на

Препоръки за перорални антитромбоцитни средства

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници
Аспирин се дава на всички пациенти без противопоказания в начална насищаща доза 150 – 300 mg и поддържаща доза 75 – 100 mg дневно за дълъг срок, независимо от терапевтичната стратегия.	I	A	107, 108
P2Y ₁₂ инхибитор трябва да се добави към аспирин възможно най-скоро и да се продължи за 12 месеца, освен ако има противопоказания, като прекомерен хеморагичен риск.	I	A	110, 130, 132
Инхибитор на протонната помпа (за предпочитане не омепразол) в комбинация с DAPT се препоръчва при пациенти с анамнеза за гастро-интестинална хеморагия или пептична язва и е подходящ при пациенти с други рискови фактори (инфекция с <i>Helicobacter pylori</i> , възраст ≥65 години, едновременна употреба на антикоагуланти или стероиди).	I	A	125–127
Продължително или постоянно спиране на P2Y ₁₂ инхибитори до 12 месеца след даденото събитие не се насърчава, освен при клинични показания.	I	C	-
Тикагрелор (180-mg насищаща доза, 90 mg два пъти дневно) се препоръчва при всички пациенти с умерен до висок риск от исхемични събития (напр. повишен тропонин), независимо от началната лечебна стратегия, включително и при пациенти, лекувани предварително с клопидогрел (който трябва да се спре след започване на тикагрелор)	I	B	132
Прасугрел (60-mg насищаща доза, 10-mg дневна доза) се препоръчва при P2Y ₁₂ инхибитор-наивни пациенти (особено диабетици), при които коронарната анатомия вече е известна и се пристъпва към ПКИ, освен при висок риск от живото-застрашаваща хеморагия или други противопоказания. ^c	I	B	130
Клопидогрел (300-mg насищаща доза, 75-mg дневна доза) се препоръчва при пациенти, които не могат да приемат тикагрелор или прасугрел.	I	A	110, 146, 147
600-mg насищаща доза клопидогрел (или допълнителна 300-mg доза при ПКИ след начална насищаща доза 300-mg) се препоръчва при пациенти, планирани за инвазивна стратегия, когато тикагрелор или прасугрел не са възможни.	I	B	108, 114, 115
По-висока поддържаща доза клопидогрел 150 mg дневно трябва да се обсъди през първите 7 дни при пациенти, лекувани с ПКИ, без повишен хеморагичен риск.	IIa	B	108
Повишаване на поддържащата доза клопидогрел въз основа на изследване на тромбоцитната функция не се препоръчва рутинно, но може да се обсъди в избрани случаи.	IIb	B	124
Генно типизиране и/или изследване на тромбоцитната функция може да се обсъди в избрани случаи, при които се използва клопидогрел.	IIb	B	119, 121
При пациенти, предварително лекувани с P2Y ₁₂ инхибитори, които трябва да се подложат на неспешна голяма операция (включително CABG), трябва да се обсъди отлагане на хирургията за минимум 5 дни след спиране на тикагрелор или клопидогрел и 7 дни – на прасугрел, ако е клинично оправдано и ако пациентът не е с висок риск от исхемични събития.	IIa	C	-
Трябва да се обсъди започване (възстановяване) на тикагрелор или клопидогрел след CABG хирургия, веднага щом се прецени, че е безопасно.	IIa	B	134
Комбинацията от аспирин и NSAID (селективни COX-2 инхибитори и неселективни NSAID) не се препоръчва.	III	C	-

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cПрасугрел получава в „Насоки за реваскуларизация“ („Guidelines on Revascularization“) 148 препоръка от клас IIa като общо показание, включително при предварително лекувани с клопидогрел пациенти и/или неизвестна коронарна анатомия. Дадената тук препоръка от клас I се отнася за специфично дефинирана подгрупа.

CABG = аорто-коронарен байпас, АКБ; COX = цикло-оксигеназа; DAPT = двойна (перорална) антитромбоцитна терапия; NSAID = нестероидни противовъзпалителни средства, Н(С)ПВС; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция, PCI.

клопидогрел в рамките на 5 дни не води до по-висока честота на хеморагиите, ако се отчете ефектът на горните фактори (OR 1.23; 95% CI 0.52 – 2.10; P = 0.45).

Спирането на клопидогрел при високо-рискови кохорти, като тези с продължаваща исхемия при наличие на високо-рискова анатомия (напр. стволова болест и тежка проксимална многоклонова болест), не се препоръчва и тези пациенти трябва да бъдат подложени на CABG без спиране на клопидогрел със специално внимание към хемостазата.¹⁴³ Само при пациенти, чийто хеморагичен риск е много голям, например с повторна CABG или сложна CABG с клапа хирургия, може да се окаже разумно спирането на клопидогрел за 3 – 5 дни преди операцията, дори и при пациенти с активна исхемия и да се обсъдят преходни (bridging) стратегии (вижте по-долу).

В изпитването PLATO се препоръчва лечението с клопидогрел да се спре за 5 дни, а с тикагрелор за 1 – 3 дни преди CABG хирургия. В анализ на пациенти, получаващи изпитваното лечение в рамките на 7 дни преди CABG хирургия, честотата на свързаните с CABG големи хеморагии и трансфузиите не са различни с клопидогрел или тикагрелор.¹³⁴ Въпреки че честотата на нефаталния МИ и инсулта в двете групи не показва сигнификантна разлика, в групата с тикагрелор има два пъти по-ниска смъртност (4.7% vs. 9.7%; HR 0.49; 95% CI 0.32 – 0.77; P < 0.01), като голяма част от тази разлика се появява рано след CABG. В това изпитване, 36% от пациентите рестартират лечението с тикагрелор или клопидогрел до 7 дни след операцията, 26 – 27% го рестартират след >7 дни, а 37 – 38% не подновяват лечението.¹³⁴ Оптималното време за рестартиране на лечението след CABG остава неясно.

5.2.2.5 Спиране на хроничната двойна антитромбоцитна терапия

Спирането на антитромбоцитните средства може да доведе до повишена честота на рецидивиращи събития.^{112,144} Прекъсването на DAPT скоро след имплантацията на стент повишава риска от подостра стент-тромбоза, която има изключително неблагоприятна прогноза, със смъртност варираща от 15% до 45% за 1 месец. Прекъсването на DAPT в случай на необходимата хирургична процедура >1 месец след ОКС при пациенти без медикамент-излъчващ стент (drug-eluting stent, DES) може да е разумно. Ако прекъсването на DAPT стане належащо, например при необходимост от спешна хирургия (напр. неврохирургия) или при голяма хеморагия, която не може да се контролира с локално лечение, няма доказана ефикасна алтернативна терапия, която може да се предложи като заместител. Нискомолекулните хепарини (low molecular weight heparins, LMWHs) се препоръчват, но без доказателства за ефикасност.¹⁴⁵

Кратката характеристика на продукта на всичките три P2Y₁₂ инхибитори утвърждава, че те трябва да се спрат 7 дни преди операцията. Поведението при пациенти на DAPT, които са насочени за хирургични процедури, обаче, зависи от степента на спешност, както и от тромботичните и хеморагични рискове при конкретния пациент. Повечето хирургични процедури могат да се извършат на фона на DAPT или поне на фона на монотерапия с ацетилсалицилова киселина с приемлива честота на хеморагията. Необходим е мултидисциплинарен подход (кардиолог, анестезиолог, хематолог и хирург) за определяне на риска при пациента и за избор на най-добрата стратегия.

При пациенти с NSTEMI-ACS, хеморагичният риск, свързан с хирургията, трябва да бъде съпоставен с риска от рекурентни исхемични събития при прекъсване на терапията, като се отчете естеството на операцията, исхемичният риск и разпространението на коронарната болест, времето, изминало след острия епизод, а за пациенти, получили ПКИ: времето след ПКИ, използван лие DES или не и рискът от стент-тромбоза. При хирургични процедури с нисък до умерен хеморагичен риск, хирурзите трябва да бъдат насърчени да оперират пациента под DAPT. Ако се прецени, че е подходящо да се поддържа умерена степен на P2Y₁₂ инхибиция по време на операцията, какъвто е често случаят при пациенти със скоросен ОКС, подлежащи на CABG, лекарството може да се спре по-близо до момента на операцията. При тези обстоятелства е разумно клопидогрел да се спре 5 дни преди операцията или по-малко дни, ако валидизиран метод за тестване на тромбоцитната функция покаже слаб отговор към клопидогрел, а празугрел да се спре 7 дни преди операцията; тикагрелор може да бъде спрял 5 дни преди хирургия. При пациенти с много висок риск, когато прекратяването на антитромбоцитната терапия е много опасно (напр. през първата седмица след имплантацията на стент), има предложение преди операцията да се премине към антитромбоцитно средство с кратък полуживот и обратимо действие, напр. GP IIb/IIIa рецепторните инхибитори тирофибан или ептифибатид, но този подход все още не е подкрепен от доказателства. DAPT трябва да се поднови веднага щом се прецени за безопасно.

5.2.3 Гликопротеин IIb/IIIa рецепторни инхибитори

Трите GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори, одобрени за клинична употреба, са i.v. средства, принадлежащи към различни класове: абсиксимаб е фрагмент от моноклонално антитяло; ептифибатид е цикличен пептид; а тирофибан е пептидо-миметична молекула. Мета-анализ при 29 570 пациенти, лекувани първоначално с медикаменти и планирани за ПКИ, показва 9% RRR от смърт или нефатален МИ с GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори (10.7% vs. 11.5%; P = 0.02).¹⁴⁹ Не се наблюдава редуция на смъртността или МИ при чисто медикаментозно лекувани пациенти, получаващи GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори vs. плацебо. Единствената сигнификантна полза се отчита, когато приложението на GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори продължава по време на ПКИ (10.5% vs. 13.6%; OR 0.74; 95% CI 0.57 – 0.96; P = 0.02). Употребата на GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори е свързано с нарастване на големите хеморагични усложнения, но интракраниалната хеморагия не нараства сигнификантно. Много от по-старите изпитвания с тези инхибитори са проведени без клопидогрел или по-нови P2Y₁₂ инхибитори.

Предварително срещу интрапроцедурно започване на гликопротеин IIb/IIIa рецепторни инхибитори

В изпитването ACUITY Timing, се проверява отложено селективно (само по време на ПКИ) vs. рутинно предварително приложение на който и да е GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор при 9207 пациента чрез 2 x 2-факторен дизайн.¹⁵⁰ GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори се използват при 55.7% от пациентите за 13.1 h в отложената селективна стратегия и при 98.3% от пациентите за 18.3 h (средно време на предварително лечение 4 h) в рутинната предварителна стратегия. Като цяло, 64% от пациентите получават тиенопиридини преди ангиография или ПКИ. Отложената селективна стратегия е довела

до по-ниска честота на 30-дневните големи несвързани с CABG хеморагии спрямо рутинната предварителна стратегия (4.9% vs. 6.1%; RR 0.80; 95% CI 0.67 – 0.95; P = 0.009) при липса на сигнификантна разлика в честотата на исхемичните събития (7.9% vs. 7.1%; RR 1.12; 95% CI 0.97 – 1.29; P = 0.13). Нетният клиничен изход (включващ както исхемичен изход, така и големи хеморагии) към 30-ия ден е сходен (11.7% vs. 11.7%; RR 1.00; 95% CI 0.89 – 1.11; P = 0.93; P-тест за немалостойност <0.001).

Изпитването EARLY-ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome) рандомизира 9492 пациенти, предвидени за инвазивна стратегия, да получат рано епителибатид или плацебо с провизорна употреба на епителибатид след ангиография за ПКИ.¹⁵¹ Първичният краен показател включва смърт, МИ, рекурентна исхемия налагаща спешна реваскуларизация или „тромботичен bailout“ (тромботично усложнение по време на ПКИ, което е наложило употребата на „набора за bailout“) до 96 h. Сред 5559-те пациенти, подложени на ПКИ в групата на отложения провизорен епителибатид, 38% са получили активна терапия с GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор. Не се наблюдава сигнификантна редукция на първичния клиничен изход в групите с ранен vs. отложен провизорен епителибатид (9.3% vs. 10.0%; OR 0.92; 95% CI 0.80 – 1.06; P = 0.23). В специални подгрупи, като тропонин-позитивни пациенти или диабетици, липсва сигнификантно взаимодействие с първичния краен показател. Резултатите за вторичния краен показател смърт по всякаква причина или МИ към 30-ия ден са също сходни (11.2% ранно vs. 12.3% отложено приложение; OR 0.89; 95% CI 0.89 – 1.01; P = 0.08). Същите крайни показатели са проучени и в медикаментозната фаза на изпитването (до ПКИ или до CABG, всички пациенти лекувани медикаментозно до 30-ия ден), при което 30-дневните резултати също са сходни (4.3% за ранен епителибатид, vs. 4.2% за плацебо), което показва липса на терапевтичен ефект при медикаментозно лекувани пациенти. Честотата на големите хеморагии е по-висока сред пациенти, получили ранен епителибатид, в сравнение с отложената провизорна терапия, независимо от използваните дефиниции за хеморагия (голяма хеморагия по TIMI до 120-ия h, 2.6% vs. 1.8%; OR 1.42; 95% CI 1.97 – 1.89; P = 0.015). В заключение, това изпитване демонстрира липсата на предимство на рутинната ранна предварителна употреба на епителибатид при инвазивна стратегия, в сравнение с отложената провизорна стратегия при съвременната антитромбозна терапия, където малцинство от пациенти с ПКИ получават епителибатид в отложеното условно рамо.

В изпитванията има редовно сигнали за по-висока честота на хеморагиите при предварително GP IIb/IIIa лечение. По този начин, разумният подход е въздържане от GP IIb/IIIa рецепторни антагонисти до времето след извършване на ангиография. При пациенти, подложени на ПКИ, употребата им трябва да се базира на ангиографски резултати (напр. наличие на тромб и тежест на коронарната болест), повишен тропонин, предшестващо лечение с P2Y₁₂ инхибитор, възраст на пациента и други фактори, влияещи на риска от сериозно кървене.^{2,152} Предварителната употреба на GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори може да се обсъди, ако има активна продължаваща исхемия при високо-рискови пациенти или когато DAPT не е приложима. Пациенти, които получават начално лечение с епителибатид или тирофибан преди ангиографията, трябва да останат на същото лекарство по време на ПКИ и след това.

Тромбоцитопения

Тромбоцитопенията е свързана в различна степен с трите одобрени GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори (вижте точка 5.5.10).

Остра тромбоцитопения се съобщава с честота, варираща от 0.5% до 5.6% в клинични изпитвания на парентерални GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори. Тази честота е сравнима с тази при наблюдения върху монотерапията с нефракциониран хепарин (НФХ, UFH).^{153,154} Може да настъпи и късна тромбоцитопения след 5 – 11 дни, а и острият, и забавеният тип могат да се дължат на лекарствено зависими антитела.¹⁵⁵ Абсиксимаб увеличава повече от два пъти честотата на тежката тромбоцитопения, в сравнение с плацебо. Рискът е по-малък с епителибатид [0.2% тежка тромбоцитопения в PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb-IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy)]¹⁵⁶ или тирофибан. В проучването TARGET (Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial), тромбоцитопения развиват 2.4% от пациентите, лекувани с абсиксимаб и 0.5% от лекуваните с тирофибан (P <0.001).¹⁵⁷

Сравнителна ефикасност на гликопротеин IIb/IIIa рецепторните инхибитори

Абсиксимаб е тестван в условията на ПКИ в директно сравнение vs. тирофибан в изпитването TARGET, където две трети от пациентите са били с NSTEMI-ACS.¹⁵⁸ Абсиксимаб показва превъзходство над тирофибан в стандартни дози за редуциране на риска от смърт, МИ и спешна реваскуларизация към 30-ия ден, но разликата не е сигнификантна към 6-ия месец.¹⁵⁹ Допълнителни изпитвания изпробват по-високи дози тирофибан в различни клинични ситуации и резултатите от мета-анализа показват, че тирофибан във висока болусна доза (25 mg/kg), последвана от инфузия има подобна ефикасност на тази с абсиксимаб.^{160,161} Липсват сравнителни данни за епителибатид.

Комбиниране на гликопротеин IIb/IIIa рецепторни инхибитори с аспирин и P2Y₁₂ инхибитор

Има ограничени данни относно ползата от добавяне на GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори към комбинацията от аспирин и P2Y₁₂ инхибитор в условията на NSTEMI-ACS. В изпитването ISAR-REACT-2 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment-2), 2022 пациенти с високорисков NSTEMI-ACS са рандомизирани, след предварително лечение с аспирин и 600 mg клопидогрел, да получат абсиксимаб или плацебо по време на ПКИ. Във всяка група има сходен дял диабетици (средно 26.5%); 52% от пациентите са с повишен тропонин, а 24.1% – с прекаран МИ. 30-дневният комбиниран краен показател, включващ смърт, МИ или спешна реваскуларизация на таргетния съд, се наблюдава сигнификантно по-рядко при лекуваните с абсиксимаб пациенти vs. placebo (8.9% vs. 11.9%; RR 0.75; 95% CI 0.58–0.97; P = 0.03). По-голямата част от редукцията с абсиксимаб се дължи на намалението на смъртността и нефаталния МИ. Ефектът е по-изразен в някои предварително определени подгрупи, по-специално тропонин-положителни пациенти (13.1% vs. 18.3%; HR 0.71; 95% CI 0.54–0.95; P = 0.02). Срокът на предварителното лечение с клопидогрел не се отразява на клиничния изход, а при тропонин-негативни пациенти или при диабетици липсва доловим терапевтичен ефект от абсиксимаб. Все пак, броят на диабетиците, включени в изпитването е вероятно прекалено малък, за да даде достатъчна статистическа сила за долавяне на някъкъв ефект.

В изпитванията TRITON и PLATO, честотата на употреба на GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори е съответно 55% и 27%. Пациентите, получаващи GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор в изпитването TRITON са с по-голяма честота на големите и малките не-CABG хеморагии по TIMI, но употребата на GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор не повлиява релативния хеморагичен риск с прасугрел, в сравнение с клопидогрел. (P-оценка за взаимодействие 0.19).¹⁶² Прасугрел намалява смъртността и честотата на МИ или инсульта, в сравнение с клопидогрел, както с (6.5% vs. 8.5%; HR 0.76; 95% CI 0.64 – 0.90), така и без (4.8% vs. 6.1%; HR 0.78; 95% CI 0.63 – 0.97) GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор. В изпитването PLATO, тикагрелор също намалява смъртността и честотата на МИ или инсульта при пациенти, получаващи (10.0% vs. 11.1%; HR 0.90; 95% CI 0.76 – 1.07) или не получаващи (9.7% vs. 11.9%; HR 0.82; 95% CI 0.74 – 0.92) GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор.¹³²

Като цяло, разумно е да се комбинира GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор с аспирин и P2Y₁₂ инхибитор при пациенти с NSTEMI-ACS, подложени на ПКИ с висок риск от процедурен МИ и без висок хеморагичен риск.

Гликопротеин IIb/IIIa инхибитори и съпътстваща антикоагулантна терапия

Повечето изпитвания, показващи полза от GP IIb/IIIa рецепторните инхибитори използват антикоагулант. Няколко изпитвания в областта на NSTEMI-ACS, както и обсервационни проучвания при ПКИ, показват, че нискомолекулните хепарини (HMX, LMWH), преди всичко еноксапарин, може да се използват безопасно с GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор, без компрометиране на ефикасността, макар че единствено подкожен еноксапарин не предлага достатъчно от катетърна тромбоза по време на първична ПКИ, въпреки тази комбинация.¹⁶³ В изпитването OASIS-5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes), GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори се използват с аспирин, клопидогрел плюс фондапаринукс при 1308 пациенти или плюс еноксапарин при 1273 пациенти.¹⁶⁴ Като цяло, хеморагичните усложнения са по-редки с фондапаринукс, отколкото с еноксапарин (вижте точка 5.3). В изпитването ACUITY, бивалирудин и HFX/HMX (UFH/LMWH) показват еквивалентна безопасност и ефикасност, когато се използват с аспирин, клопидогрел и GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор.¹⁶⁵ Комбинацията от бивалирудин и GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор показва същата честота на исхемични събития, както монотерапията с бивалирудин, но е свързана с по-висока честота на големите хеморагии.¹⁶⁶ Така, тази комбинация не се препоръчва за рутинна употреба.

Дозироване на IIb/IIIa рецепторните инхибитори

Употребата на GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори в рутинната практика е проучена в няколко регистъра. Наблюдава се висока честота на големите хеморагии, отчасти свързана с предозироване.^{167,168} Факторите, свързани с предозироване, включват напреднала възраст, женски пол, бъбречна недостатъчност, ниско телесно тегло, захарен диабет и застойна сърдечна недостатъчност. Пациентите с предозироване на GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори имат коригирана честота на големите хеморагии с 30% по-голяма от тази на пациенти, при които е използвана правилна дозировка. Така, честотата на хеморагиите, наблюдавана в клинични изпитвания, може би подценява това, което се случва в реалната практика, където има тенденция пациентите да са с повече придружаваща патология.

Препоръки за приложение на GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници
Изборът на комбинация от перорални антитромбоцитни средства, GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор и антикоагуланти трябва да се направи като се отчита риска от исхемични и хеморагични събития.	I	C	-
При пациенти с вече започната DAPT, добавянето на GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор за високо-рискова ПКИ (повишен тропонин, видим тромб) се препоръчва, ако хеморагичният риск е нисък.	I	B	152, 161
Ептифибатид или тирофибан, добавен към аспирин, трябва да се обсъди преди ангиография при високо-рискови пациенти, които не са наситени предварително с P2Y ₁₂ инхибитори.	IIa	C	-
При високо-рискови пациенти, ептифибатид или тирофибан може да се обсъди преди ранна ангиография в допълнение към DAPT, ако има продължаваща исхемия и хеморагичният риск е нисък.	IIb	C	-
GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори не се препоръчват рутинно преди ангиография в стратегия за инвазивно лечение.	III	A	151, 170
GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори не се препоръчват при пациенти, които се лекуват консервативно.	III	A	150, 151

^aКлас на препоръката.

^bНиво на доказателственост.

DAPT = двойна (перорална) антитромбоцитна терапия; GP = гликопротеин; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция.

Гликопротеин IIb/IIIa рецепторни инхибитори и аорто-коронарен байпас

Пациенти, подлежащи на АКБ (CABG) операция, докато получават GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори, се нуждаят от съответни мерки за осигуряване на достатъчна хемостаза и спиране на GP IIb/IIIa рецепторните инхибитори преди, или ако не е възможно, към момента на операцията. Ептифибатид и тирофибан имат кратък полуживот (~2 h), така че тромбоцитната функция, поради обратимостта на рецепторното свързване, може да се възстанови към края на CABG операцията. Абсиксимаб има кратък плазмен полуживот (10 min), но се

отделя бавно от тромбоцита, с полуживот ~4 h, така че възстановяването на процесите на тромбоцитна агрегация към нормално или почти нормално състояние отнема ~48 h след прекратяване на инфузията (макар че рецепторно-свързан абсиксимаб може да се установи за много по-дълъг срок). При настъпване на голямо кръвотечение, може да се приложи трансфузия на пресни тромбоцити (вижте точка 5.5.9). За овладяване на големите хеморагични усложнения, свързани с приложение на тирофибан и ептифибати, може да се обсъди въвеждане на фибриноген чрез вливане на прясно замразена плазма или криопреципитат, самостоятелно или в комбинация с тромбоцитна трансфузия.¹⁶⁹

5.3. Антикоагуланти

Антикоагуланти се използват при лечението на NSTEMI-ACS за инхибиране на образуването и/или действието на тромбина, като по този начин се редуцират тромботичните усложнения. Има доказателства, че антикоагулантите са ефективни в съчетание с тромбоцитни инхибитори и че комбинацията от двете е по-ефективна от самостоятелното лечение с едната категория лекарствени средства.^{171,172} Няколко антикоагуланта, които действат на различни нива на коагулационната каскада, са проучени или са в процес на проучване при NSTEMI-ACS:

Индиректни инхибитори на коагулацията (нуждаят се от антитромбин за пълното си действие)

Индиректни тромбинови инхибитори: НФХ (UFH)
НМХ (LMWHs)

Индиректни фактор Ха инхибитори: НМХ
Фондапаринукс

Директни инхибитори на коагулацията

Директни фактор Ха инхибитори: аписабан, ривароксабан, отамиксабан.

Директни тромбинови инхибитори (DTIs): бивалирудин, дабигатран.

За прегледа на антикоагулантите и тяхното действие върху коагулационната каскада, вижте *фигура 3*. По-детайлна информация относно антикоагулантите може да бъде намерена другаде.¹⁷¹

5.3.1 Индиректни инхибитори на коагулационната каскада

5.3.1.1 Фондапаринукс

Единственият селективен инхибитор на активирания фактор X (фактор Ха), наличен за клинична употреба, е фондапаринукс, синтетичен пентазахарид, структурно подобен на антиромбин-свързващата секвенция, обща за всички форми на хепарин. Той инхибира коагулационния фактор Ха чрез обратимо и нековалентно свързване с антиромбин при висок афинитет на свързване. Той катализира антиромбин-опосредствената инхибиция на фактор Ха, като по този начин предотвратява образуването на тромбин. Фондапаринукс повишава 300 пъти способността на антиромбин да инхибира фактор Ха. Инхибирането на 1 U от фактор Ха предотвратява образуването на 50 U тромбин.

Фондапаринукс има бионаличност 100% след подкожна инжекция, с елиминационен полуживот 17 h и по тази причина може да се прилага веднъж дневно. Той се елиминира главно през бъбреците и е противопоказан, ако CrCl е

<20 mL/min. Фондапаринукс е неподатлив на инактивация от освободени от тромбоцитите хепарин-неутрализиращи протеини. Няма съобщения за сигурни случаи на хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT), даже и след широка употреба за превенция и лечение на венозния тромбо-емболизъм (VTE). Следователно, не е необходим контрол на броя на тромбоцитите. Не се налага корекция на дозата или контрол на анти-Ха активност. Фондапаринукс не оказва съществено влияние върху обичайните параметри за контрол на антикоагулантната активност, като активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), активирано време на съсирване (ACT), протромбиново и тромбиново време.

При OKC се препоръчва фиксирана дневна доза 2.5 mg фондапаринукс. Тази дозировка е избрана въз основа на резултатите от PENTUA (Pentasaccharide in Unstable Angina) – проучване за определяне на диапазона на дозиране на фондапаринукс – и допълнително тествана в две големи фаза III изпитвания (OASIS-5 и OASIS-6).¹⁷³⁻¹⁷⁵ В проучването PENTUA се доказва, че дозата 2.5 mg е поне толкова ефикасна и безопасна, колкото по-високите дози. Фондапаринукс е тестван при планова или спешна ПКИ в дози 2.5 и 5 mg, приложени i.v. Не се наблюдава разлика в ефикасността и безопасността между дозите от 2.5 и 5 mg, както и между тези две дозировки фондапаринукс и контролната група с UFH¹⁷⁶; но поради малкия брой от 350 включени пациенти, на проучването не достига статистическа сила. Тенденция към по-честа внезапна съдова оклузия и ангиографска находка на неочакван тромб се наблюдава по-често в двете групи с фондапаринукс, отколкото в групата с UFH (съответно, 2.5% и 5.1% при 2.5 mg фондапаринукс и 0% и 4.3% при 5.0 mg фондапаринукс vs. 0.9% и 0.9% за контролната група на UFH).¹⁷⁶

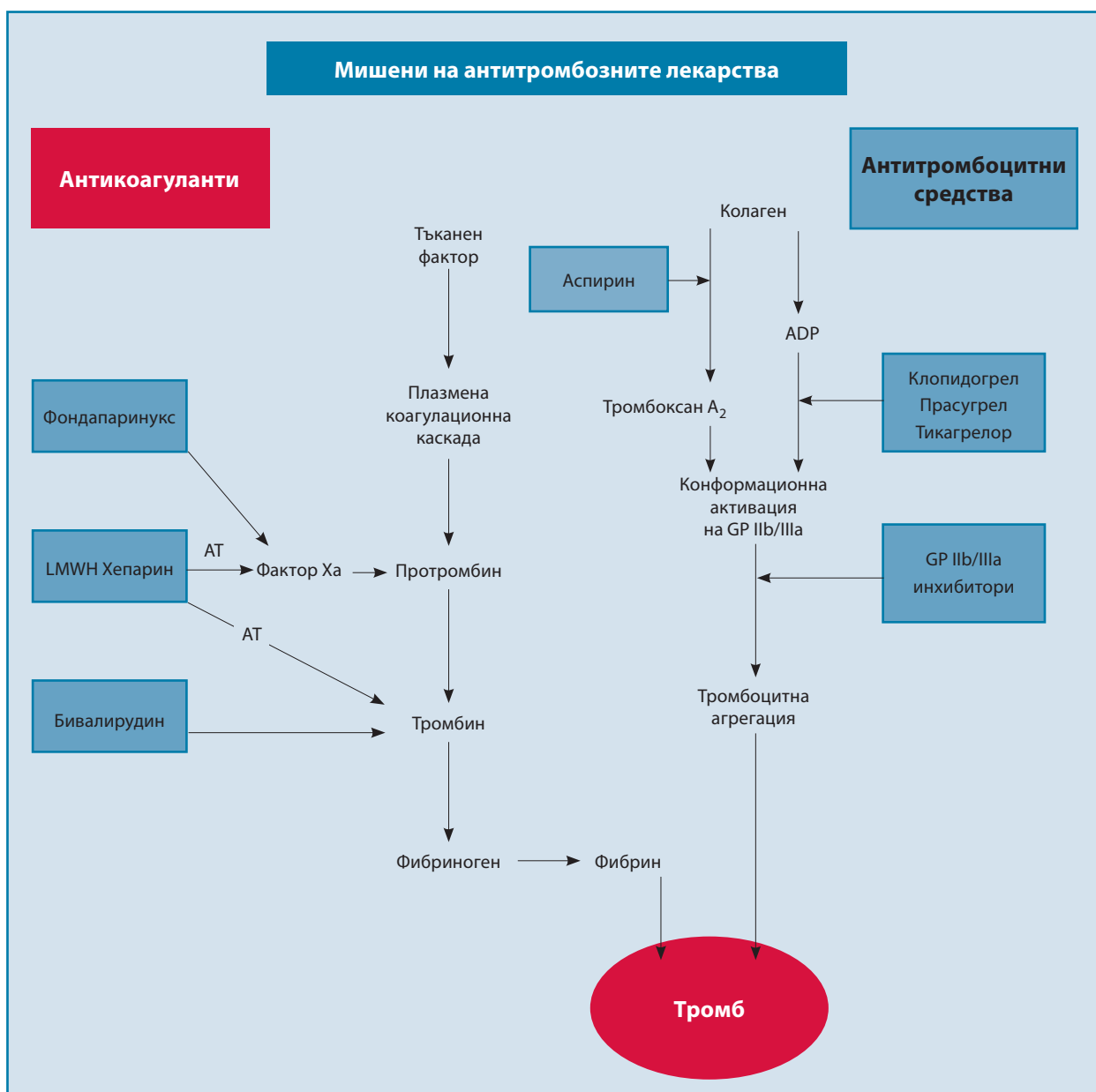
В проучването OASIS-5, 20 078 пациенти с NSTEMI-ACS са рандомизирани да получават 2.5 mg фондапаринукс подкожно веднъж дневно или еноксапарин 1 mg/kg подкожно два пъти дневно за максимален срок от 8 дни (съответно, средно 5.2 vs. 5.4 дни).¹⁷⁵ Първичният показател за ефикасност – смърт, МИ или рефрактерна исхемия – към 9-ия ден е 5.7% за еноксапарин vs. 5.8% за фондапаринукс (HR 1.01; 95% CI 0.90 – 1.13), което покрива критериите за немалоценност. В същото време, големите хеморагии намаляват наполовина с фондапаринукс: 2.2%, в сравнение с 4.1% с еноксапарин (HR 0.52; 95% CI 0.44 – 0.61; P <0.001). Голямата хеморагия е независим предиктор за отдалечена смъртност, която намалява сигнификантно с фондапаринукс към 30-ия ден (2.9% vs. 3.5%; HR 0.83; 95% CI 0.71 – 0.97; P = 0.02) и за 6 месеца (5.8% vs. 6.5%; HR 0.89; 95% CI 0.80 – 1.00; P = 0.05). След 6 месеца комбинираният краен показател смърт, МИ или инсулт е сигнификантно по-нисък с фондапаринукс vs. еноксапарин (11.3% vs. 12.5%; HR 0.89; 95% CI 0.82 – 0.97; P = 0.007). В популацията, подложена на ПКИ, сигнификантно по-ниска честота на големите хеморагични усложнения (включително усложнения от мястото на достъп) се наблюдава към 9-ия ден в групата с фондапаринукс vs. еноксапарин (2.4% vs. 5.1%; HR 0.46; 95% CI 0.35 – 0.61; P <0.001). За отбелязване е, че честотата на големите хеморагии не се влияе от времето на интервенция след инжектиране на последната доза фондапаринукс (1.6% vs. 1.3% при време, съответно <6 h vs. >6 h). Катетърен тромб е наблюдаван по-често с фондапаринукс (0.9%), отколкото с еноксапарин (0.4%), но се предотвратява с емпирично определения болус НФХ (UFH) по време на ПКИ. Тъй като честотата на исхемичните събития е сходна в групите с фондапаринукс и хепарин към 9-ия ден, нетната клинична полза по отношение на смърт, МИ, инсулт и голяма хеморагия дава

предимство на фондапаринукс пред еноксапарин (8.2% vs. 10.4%; HR 0.78; 95% CI 0.67 – 0.93; P = 0.004).

Предлага се механистично обяснение на разликата между режимите с фондапаринукс и еноксапарин.¹⁷⁷ Фондапаринукс в дозировка 2.5 mg дневно има ~50% по-нисък антикоагулантен ефект от стандартна дозировка еноксапарин, според измерената анти-Ха активност. Подобно на това, инхибицията на образуването на тромбин е също два пъти по-ниска с фондапаринукс, съгласно изчисления потенциал за образуване на тромбин. Това показва, че едно ниско ниво на антикоагулация е достатъчно за превенция на по-нататъшните изземични събития по време на острата фаза на NSTEMI-ACS при пациенти на пълна антитромбоцитна терапия,

включително аспирин и клопидогрел, плюс GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор при много от тях, защото в OASIS-5 няма разлика в първичния краен показател между групите с фондапаринукс и еноксапарин към 9-ия ден.¹⁷⁵ Това ниско ниво на антикоагулация обяснява сигнификантната редукция на хеморагичния риск. Това ниско ниво на антикоагулация, обаче, не е достатъчно за превенция на катетърната тромбоза по време на ПКИ във високо тромбогенни условия. Това потвърждава, че при пациенти, получили първоначално фондапаринукс, по време на ПКИ е необходимо и допълнително прилагане на НФХ (UFH).

Оптималната дозировка на UFH за приложение под формата на болус по време на ПКИ при пациенти, първоначал-



Фигура 3: Мишени на антитромбозните лекарства. АТ =антитромбин; GP = гликопротеин; LMWH = ниско-молекулярен хепарин.

но лекувани с фондапаринукс, е проучена в изпитването FUTURA (Fondaparinux Trial With Unfractionated heparin During Revascularization in Acute Coronary Syndromes)/ OASIS-8.¹⁷⁸ В това проучване, 2026 пациенти, първоначално лекувани с фондапаринукс, подложени на ПКИ в рамките на 72 h след началото на терапията, получават или ниска доза UFH (50 IU/kg) в i.v. болус, независимо от дозировката на GP IIb/IIIa рецепторните инхибитори (ако са използвани), или стандартна доза UFH, а именно 85 IU/kg (намалена на 60 U/kg в случай на употреба на GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори), коригирана въз основа на заслепено АСТ. ПКИ е проведена рано след приложение на последната доза фондапаринукс (4 h). Не се наблюдава сигнификантна разлика по отношение на първичния комбиниран краен показател (големи хеморагии, малки хеморагии или големи усложнения от пункционното място) към 48-ия час след ПКИ (4.7% vs. 5.8%, група с ниска vs. група със стандартна доза; OR 0.80; 95% CI 0.54 – 1.19; P = 0.27). Разликата в честотата на големите хеморагии между двете групи е несигнификантна (1.2% vs. 1.4% група със стандартна vs. група с ниска доза) и подобна на тази, наблюдавана при пациенти, подложени на ПКИ в рамото с фондапаринукс на изпитването OASIS-5 (1.5% на 48 h, при същата дефиниция на хеморагиите). Малките хеморагии са по-редки в ниско-дозовата група (0.7% vs. 1.7%, ниска vs. стандартна доза; OR 0.40; 95% CI 0.16 – 0.97; P = 0.04). Нетната клинична полза (голяма хеморагия до 48-ия час или реваскуларизация на таргетния съд до 30-ия ден) е в полза на групата със стандартна доза (5.8% vs. 3.9%, ниска vs. стандартна доза; OR 1.51; 95% CI 1.00 – 2.28; P = 0.05). Вторичният краен показател, включващ смърт, МИ или реваскуларизация на таргетния съд, е също в полза на групата със стандартна доза (4.5% vs. 2.9%, ниска vs. стандартна доза; OR 1.58; 95% CI 0.98 – 2.53; P = 0.06). Катетърен тромб е наблюдаван рядко (0.5% в ниско-дозовата група и 0.1% в групата със стандартна доза, P = 0.15). Практическото приложение на тези данни е, че по време на ПКИ при пациенти, предварително лекувани с фондапаринукс, се препоръчва стандартен болус UFH, заради по-благоприятния нетен клиничен резултат и по-ниския риск от катетърна тромбоза, в сравнение с ниско-дозовия UFH.

5.3.1.2 Хепарини с ниско молекулно тегло

LMWHs (HMX) са клас производни на хепарин съединения с молекулно тегло вариращо от 2000 до 10 000 Da. Те имат балансирана анти-Ха и анти IIa активност, зависеща от молекулното тегло на конкретната молекула, при което анти-IIa активността става по-голяма с нарастване на молекулното тегло. LMWHs имат различни фармакокинетични свойства и антикоагулантни действия и следователно, не са клинично взаимозаменяеми. LMWHs имат няколко предимства пред UFH, по-специално, почти пълна абсорбция след подкожно приложение, по-малка степен на свързване с протеините, по-слаба тромбоцитна активация и по тази причина, по-предвидимо отношение доза – ефект.¹⁷¹ Нещо повече, с LMWHs рискът от хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) е по-нисък, отколкото с UFH. LMWHs се елиминират, поне частично, през бъбреците. Рискът от акумулация нараства с влошаване на бъбречната функция, което води до повишен хеморагичен риск. Повечето LMWHs са противопоказани при бъбречна недостатъчност с CrCl <30 mL/min. При еноксапарин, обаче, при пациенти с CrCl <30 mL/min се предлага корекция на дозата (1 mg/kg един път, вместо два пъти дневно).

Дозите на LMWH, използвани при NSTEMI-ACS, са съобразени с телесното тегло и обичайно се прилагат подкожно два пъти дневно, въпреки че при високо-рискови пациенти е допустим начален i.v. болус.¹⁷⁹⁻¹⁸² С понастоящем използваните в клиничната практика дози не е необходимо мониториране на анти-Ха активност, с изключение при специални популации пациенти, като тези с бъбречна недостатъчност или затлъстяване. Оптималното равнище на анти-Ха активност, което трябва да се постигне при лечението на пациенти с NSTEMI-ACS, остава недобре определено. При пациенти, лекувани за VTE, терапевтичната цел е 0.6 – 1.0 IU/mL, без ясна зависимост на клиничния изход от постигнатата анти-Ха активност. Хеморагичният риск, обаче, нараства при анти-Ха активност над 1.0 IU/mL.¹⁸³ При NSTEMI-ACS, еноксапарин е тестван в изпитване за вариации на дозата с 1.25 и 1.0 mg/kg два пъти дневно. Пиковата анти-Ха активност е била 1.5 IU/mL с по-високата дозировка и 1.0 IU/mL с по-ниската дозировка. С дозировката от 1.25 mg/kg честотата на големите хеморагии за срок от 14 дни е 6.5% (предимно от пункционните места). С дозировката от 1.0 mg/kg честотата на големите хеморагии намалява до 1.9%. При пациенти с голяма хеморагия се установява анти-Ха активност в диапазон 1.8 – 2.0 IU/mL.¹⁸⁴ В голяма неселективна кохорта пациенти с нестабилна ангина/NSTEMI, ниската анти-Ха активност (<0.5 IU/mL) на фона на еноксапарин е свързана с >3-кратно увеличение на смъртността, в сравнение с пациентите с анти-Ха нива в таргетния диапазон 0.5 – 1.2 IU/mL. Ниските анти-Ха стойности (<0.5 IU/mL) са независимо свързани с 30-дневната смъртност, което подчертава нуждата, винаги когато е възможно, с еноксапарин да се достигат нива на анти-Ха активност минимум 0.5 IU/mL.¹⁸⁵ Нещо повече, в обсервационни проучвания и малки изпитвания беше показано, че при ПКИ анти-Ха активност >0.5 IU/mL е свързана с ниска честота на исхемични и хеморагични събития.^{186,187}

Публикувани са няколко мета-анализа за съответната ефикасност на LMWHs vs. UFH при NSTEMI-ACS. Първият, който включва 12 изпитвания с различни лекарства при общо 17 157 пациенти, потвърждава, че хепарините при лекувани с аспирин пациенти с NSTEMI-ACS показват сигнификантна полза спрямо плацебо по отношение на смърт или МИ (OR 0.53; 95% CI 0.38 – 0.73; P = 0.0001). Не се установява сигнификантно предимство в полза на LMWHs спрямо UFH по отношение на крайните показатели за ефикасност или безопасност.¹⁷² Мета-анализ на всички изпитвания, тествачи еноксапарин vs. UFH, обхващащ 21 946 пациенти, не показва сигнификантна разлика между двете вещества по отношение на 30-дневната смъртност (3.0% vs. 3.0%; OR 1.00; 95% CI 0.85 – 1.17; P = несигнификантна). Сигнификантна редукция на комбинирания краен показател, включващ смърт или МИ към 30-ия ден се наблюдава в полза на еноксапарин vs. UFH (10.1% vs. 11.0%; OR 0.91; 95% CI 0.83 – 0.99). Подгруповият post-hoc анализ показва сигнификантна редукция на смъртността или МИ към 30-ия ден при лекувани с еноксапарин пациенти, които не са получавали UFH преди рандомизацията vs. групата с UFH (съответно, 8.0% vs. 9.4%; OR 0.81; 95% CI 0.70 – 0.94). Към 7-ия ден след рандомизацията, в цялата популация или в популацията от пациенти, които не получават никакви антикоагуланти преди рандомизацията, не се наблюдават сигнификантни разлики в броя на кръвните трансфузии (7.2% vs. 7.5%; OR 1.01; 95% CI 0.89 – 1.14) или големите хеморагии (4.7% vs. 4.5%; OR 1.04; 95% CI 0.83 – 1.30). Допълнителен мета-анализ, обхващащ всички изпитвания с еноксапарин при OCK, а не

само NSTE-ACS, показва подобни данни.¹⁸⁸ И накрая, съответната ефикасност и безопасност на LMWHs, в сравнение с UFH, предписани едновременно с GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори, е проучена в изпитвания с малки размери. Като цяло, липсва сигнификантна разлика в показателите за безопасност. Нито едно от тези изпитвания не показва разлика в ефикасността, отнасяща се до твърдите показатели, с изключение на изпитването INTERACT (Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment), където се наблюдава сигнификантна разлика в полза на еноксапарин плюс епителифатид над UFH плюс епителифатид.¹⁸⁹⁻¹⁹¹ Нито едно от тези проучвания, обаче, няма статистическа сила за даване на окончателни заключения.

Повечето от тези проучвания са проведени във време, когато инвазивната стратегия не е била рутинна практика и в някои от тях инвазивната стратегия не се насърчава. В резултат на това, само малка част пациенти са подложени на инвазивна стратегия в тези изпитвания и всяко заключение, което може да се направи въз основа на тези проучвания, е вероятно днес да се окаже остаряло. Единственото изпитване за тестване на еноксапарин vs. UFH, използващо съвременен подход, с висока честота на ПКИ, имплантация на стент и активна антитромбоцитна терапия с аспирин, клопидогрел и GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори, е SYNERGY (Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors).¹⁹² Това изпитване включва 10 027 високорискови пациенти, подложени на ранна инвазивна оценка плюс реваскуларизация, 76% от които са получили антикоагуланти преди рандомизацията. Към 30-ия ден не се наблюдава сигнификантна разлика в смъртността и МИ (еноксапарин vs. UFH, 14.0% vs. 14.5%; OR 0.96; 95% CI 0.86 – 1.06; P = несигнификантна).¹⁹³ Повече хеморагични събития настъпват с еноксапарин, със статистически сигнификантно нарастване на големите хеморагии по TIMI (9.1% vs. 7.6%; P = 0.008), но несигнификантен излишък от тежки хеморагии по GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) (2.7% vs. 2.2%; P = 0.08) и трансфузии (17.0% vs. 16.0%; P = 0.16). В заключение, хеморагичният излишък се дължи най-вероятно на високата честота на пред-рандомизационна употреба на антикоагуланти, а може би и на честата след-рандомизационна смяна (crossover) на един с друг антикоагулант.

Въпреки това, LMWHs, главно еноксапарин, се използват често при ПКИ, въпреки факта, че антикоагулацията не се контролира лесно. I.v. употреба на еноксапарин има различен фармакокинетичен/фармакодинамичен профил от този на подкожната употреба. При планова ПКИ, еноксапарин се използва в дозировка от 1 mg/kg, под формата на i.v. инжекция. I.v. дозировки, тествани в клинични изпитвания, са по-ниски (обикновено 0.5 mg/kg) и достигат същия пик на анти-Ха активност в рамките на 3 min.¹⁹⁴ I.v. приложение осигурява незабавна и предвидима антикоагулация за 2 h. По-ниски дози са тествани и в проучването STEEPLE (Safety and Efficacy of Intravenous Enoxaparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention: an International Randomized Evaluation) study.¹⁹⁵ По-ниска честота на хеморагиите е постигната с дози от 0.5 и 0.75 mg/kg, в сравнение с UFH, при тези пациенти без ОКС. Все пак, изпитването няма достатъчна статистическа сила за потвърждаване на разлика в ефикасността между различните групи с еноксапарин.

При пациенти с NSTE-ACS, предварително получили еноксапарин, не се препоръчва допълнителен еноксапарин

по време на ПКИ, ако последната подкожна инжекция с еноксапарин е приложена <8 h преди ПКИ, а когато последната подкожна инжекция еноксапарин е приложена >8 h преди ПКИ, препоръката е да се приложи допълнително 0.3 mg/kg i.v. болус. Преминаването към друг антикоагулант по време на ПКИ категорично не се препоръчва.

5.3.1.3 Нефракциониран хепарин

UFH е хетерогенна смес от полизахаридни молекули, с молекулно тегло вариращо от 2000 до 30 000 (най-вече 15 000 – 18 000) Da. Една трета от молекулите, намиращи се в стандартен препарат UFH, съдържат пентазахаридната секвенция, която се свързва с антитромбин и увеличава скоростта, с която антитромбин инхибира фактор Ха. Инхибицията на фактор IIa изисква хепарин да се свърже едновременно с тромбин и с антитромбин, за да образува мост между тях. UFH се резорбира слабо при подкожно приложение, поради което i.v. инфузия е предпочитаният път на приложение. Терапевтичният диапазон е тесен и изисква често мониториране на aPTT, при оптимален таргетен диапазон от 50 – 75 s, съответстващ на 1.5 – 2.5 пъти над горната граница на нормата. При по-високи стойности на aPTT рискът от хеморагични усложнения нараства, без допълнителна антитромбозна полза. При стойности на aPTT <50 s, антитромбозният ефект е ограничен. Препоръчва се съобразена с телесното тегло дозировка на UFH, при начална доза 60 – 70 IU/kg, максимум 5000 IU, последвана от начална инфузия на 12 – 15 IU/kg/h, до максимум 1000 IU/h. Този режим сега се препоръчва, като свързан с най-голяма вероятност за постигане на прицелните стойности на aPTT.¹⁷¹ Антикоагулантният ефект на UFH се загубва бързо в рамките на няколко часа след спиране. През първите 24 h след приключване на лечението съществува риск от реактивация на коагулационния процес и по този начин повишен риск от рекурентни исхемични събития, въпреки едновременното лечение с аспирин.

Обединен анализ на шест изпитвания, тествачи кратък курс UFH vs. плацебо или нелекувана контролна група, показва редуция на риска от смърт и МИ с 33% (OR 0.67; 95% CI 0.45 – 0.99; P = 0.04).¹⁷² Практически целият благоприятен ефект се дължи на редуция на риска от МИ. В изпитвания, сравняващи комбинацията от UFH плюс аспирин vs. само аспирин при NSTE-ACS, се наблюдава тенденция за полза в подкрепа на комбинацията UFH – аспирин, но за сметка на повишен хеморагичен риск. Рецидивът на събития след прекъсване на UFH обяснява защо тази полза не се запазва във времето, освен ако пациентът не бъде реваскуларизиран преди спирането на UFH.

В условията на ПКИ, UFH се прилага в i.v. болус или под АСТ контрол (АСТ в диапазон 250 – 350 s, или 200 – 250 s, ако се използва едновременно с GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор), или въз основа на телесното тегло (обикновено 70 – 100 IU/kg или 50 – 60 IU/kg в комбинация с GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори).¹⁷¹ Поради изразена вариабилност на бионаличността на UFH по-препоръчвано е дозиране в зависимост от АСТ, особено при удължени процедури, когато може да се наложи използването на допълнителни дози. Продължаваща хепаринизация след завършване на процедурата, преди или след изваждането на артериалния интродюсер, не се препоръчва.

Ако пациентът е взет в катетеризационната лаборатория с продължаваща i.v. инфузия на хепарин, допълнителният i.v. болус UFH трябва да се съобрази със стойностите на АСТ и с употребата на IIb/IIIa рецепторни инхибитори.

5.3.2 Директни инхибитори на тромбин (бивалирудин)

Няколко директни тромбинови инхибитори (DTIs) са тествани по-преди, но само бивалирудин достига клинична употреба при ПКИ в условията на ОКС. Бивалирудин се свързва директно с тромбин (фактор IIa) и по този начин инхибира тромбин-индуцираната конверсия на фибриноген до фибрин. Той инактивира фибрин-свързания тромбин, както и тромбина на течната фаза. Тъй като не се свързва с плазмените протеини, антикоагулантният му ефект е по-предсказуем. Бивалирудин се елиминира чрез бъбреците. Коагулационните тестове (aPTT и АСТ) корелират добре с плазмените концентрации, така че тези два теста могат да се използват за контролиране на антикоагулантната активност на бивалирудин.

Бивалирудин е тестван първоначално в условията на ПКИ. В изпитването REPLACE-2 (Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to reduced Clinical Events) беше показано, че бивалирудин плюс провизорен GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор не отстъпва на UFH плюс GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор за превенция на исхемичните събития по време на ПКИ, но при сигнификантно по-ниска честота на големите хеморагични усложнения (2.4% vs. 4.1%, $P < 0.001$) в полза на бивалирудин. Не се наблюдава сигнификантна разлика в твърдите крайни показатели за срок от 1 месец, 6 месеца и 1 година. Бивалирудин понастоящем е одобрен за спешна и планова ПКИ в дозировка 0.75 mg/kg болус, последван от 1.75 mg/kg/h. При пациенти с NSTEMI-ACS, бивалирудин се препоръчва в дозировка от 0.1 mg/kg i.v. болус, последван от инфузия на 0.25 mg/kg/h до ПКИ.

ACUITY е единственото изпитване, което тества специфично бивалирудин в условията на NSTEMI-ACS.¹⁹⁶ То е рандомизирано изпитване по открит протокол при 13 819 пациенти с умерено до високо-рисков NSTEMI-ACS, предвидени за инвазивна стратегия. Пациентите са рандомизирани към една от общо три освободени от заслепяване терапевтични групи: стандартно комбинирано лечение, включващо UFH или LMWH с GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор (контролно рамо) ($n = 4603$); бивалирудин с GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор ($n = 4604$); или само бивалирудин ($n = 4612$). Бивалирудин се започва преди ангиография с i.v. болус на 0.1 mg/kg и инфузия на 0.25 mg/kg/h, последвани преди ПКИ от допълнителен i.v. болус на 0.5 mg/kg и инфузия на 1.75 mg/kg/h. Лекарството се спира след ПКИ. Не е получена сигнификантна разлика между стандартната комбинация UFH/LMWHs плюс GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор и комбинацията от бивалирудин и GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор, по отношение на комбинирания исхемичен краен показател към 30-ия ден (съответно, 7.3% vs. 7.7%; RR 1.07; 95% CI 0.92 – 1.23; $P = 0.39$) или на големите хеморагии (5.7% vs. 5.3%; RR 0.93; 95% CI 0.78 – 1.10; $P = 0.38$). Бивалирудин, приложен самостоятелно, не отстъпва на комбинацията UFH/LMWHs плюс GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор по отношение на комбинирания исхемичен краен показател (7.8% vs. 7.3%; RR 1.08; 95% CI 0.93 – 1.24; $P = 0.32$), но показва сигнификантно по-ниска честота на големите хеморагии (3.0% vs. 5.7%; RR 0.53; 95% CI 0.43 – 0.65; $P < 0.001$). По тази причина, нетният 30-дневен клиничен изход е сигнификантно по-добър (10.1% vs. 11.7%; RR 0.86; 95% CI 0.77 – 0.94; $P = 0.02$) със самостоятелен бивалирудин, отколкото с UFH/LMWHs плюс GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор.¹⁹⁶

Терапевтичните ефекти на монотерапията с бивалирудин, що се отнася до нетния клиничен изход, се повтарят

при повечето предварително дефинирани подгрупи, с изключение на пациентите, които не получават клопидогрел преди ПКИ, при които монотерапията с бивалирудин е свързана със сигнификантно повече включени в комбинирания краен показател исхемични събития (9.1% vs. 7.1%; RR 1.29, 95% CI 1.03 – 1.63), отколкото комбинираната терапия с UFH/LMWHs плюс GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор.

В заключение, комбинацията бивалирудин плюс провизорен GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор показва ефикасност, подобна на тази с хепарин/LMWHs плюс системен GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор, но намалява сигнификантно риска от големи хеморагични усложнения.¹⁹⁷ Все пак, в ACUITY не се наблюдава сигнификантна разлика по отношение на краткосрочния или дългосрочния клиничен изход между тези две антикоагулантни стратегии.¹⁹⁸ И накрая, данните показват, че преминаването от UFH или LMWH към бивалирудин по време на ПКИ не води до повишаване на хеморагиите, а всъщност има протективен антихеморагичен ефект.¹⁹⁹

5.3.3 Антикоагуланти в процес на клинично изпитване

Нови антикоагуланти се изследват понастоящем в условията на ОКС. Повечето от тях имат за цел по-скоро вторичната превенция, отколкото началната фаза на болестта. Анти-Ха средства са тествани в изпитвания от фаза II.^{200,201} Различни дозировки на пероралния директен фактор Ха-инхибитор аписабан [проучване APPRAISE (Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events)]²⁰² и ривароксабан [ATLAS ACS-TIMI (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin With or Without Thienopyridine Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-46)]²⁰¹ бяха тествани при пациенти с пресен ОКС, в допълнение към аспирин или DAPT (ацетилсалицилова киселина плюс клопидогрел) за период от 6 месеца. И в двете изпитвания се наблюдава дозо-зависимо нарастване на честотата на хеморагиите, с тенденция към редукция на исхемичните събития, особено очевидна при пациенти, получаващи само аспирин. Тези средства бяха използвани в изпитвания от фаза III (APPRAISE-2 и ATLAS-2), въз основа на тези данни. APPRAISE-2 беше спряно преждевременно, поради прекомерно кървене при режима с аписабан.

Директният тромбинов инхибитор дабигатран беше проучен в изпитване от фаза II за намиране на нужната дозировка [RE-DEEM (Randomized Dabigatran Etexilate Dose Finding Study In Patients With Acute Coronary Syndromes (ACS) Post Index Event With Additional Risk Factors For Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin And Clopidogrel), непубликувано]. Отамиксабан, i.v. директен фактор Ха-инхибитор, също беше тестван във фаза II изпитване²⁰³; в момента се провежда фаза III изпитване с това вещество.

5.3.4 Комбинация от антикоагулантно и антитромбоцитно лечение

Антикоагулация и DAPT с аспирин и P2Y₁₂ инхибитор се препоръчват като лечение на първи избор в началната фаза на NSTEMI-ACS. Продължителността на антикоагулацията се свежда до острата фаза, докато DAPT се препоръчва за 12 месеца с или без ПКИ и имплантация на стент. Значителен дял пациенти (6 – 8%) с NSTEMI-ACS имат показания за продължителна перорална антикоагулация с витамин К антагонист (VKA), поради различни състояния, като предсърдно мъждене (ПМ, AF) с умерен до висок емболически риск, механични

Препоръки за антикоагуланти

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници
Антикоагулация се препоръчва при всички пациенти в допълнение към антитромбоцитната терапия.	I	A	171, 172
Антикоагулацията трябва да бъде съобразена с исхемичния и хеморагичния риск, както и с профила ефикасност-безопасност на избраното средство.	I	C	-
Фондапаринукс (2.5 mg подкожно веднъж дневно) се препоръчва като средство с най-благоприятен профил ефикасност-безопасност по отношение на антикоагулацията.	I	A	173, 175
Ако началният антикоагулант е фондапаринукс, по време на ПКИ трябва да се добави еднократен болус UFH (85 IU/kg съобразени с АСТ или 60 IU при успоредна употреба на GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори).	I	B	178
Еноксапарин (1 mg/kg два пъти дневно) се препоръчва, когато фондапаринукс не е наличен.	I	B	175, 193
Ако фондапаринукс или еноксапарин не са налични, има показания за UFH с прицелни стойности на aPTT от 50–70 s или други LMWHs в специфични препоръчвани дозировки.	I	C	-
Бивалирудин плюс провизорен GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор се препоръчват като алтернатива на UFH плюс GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор при пациенти с предвидена спешна или ранна инвазивна стратегия, особено при пациенти с висок хеморагичен риск.	I	B	165, 196, 197
При чисто консервативна стратегия, антикоагулацията трябва да продължи до дехоспитализацията.	I	A	175, 180–182
Спиране на антикоагулацията трябва да се обсъди след инвазивна процедура, освен ако не е показана по други причини.	IIa	C	-
Преминаване от един към друг вид хепарин (UFH и LMWH) не се препоръчва.	III	B	171, 183, 193

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост.

АСТ = активирано време на съсирване; aPTT = активирано парциално тромбoplastиново време; GP = гликопротеин; LMWH = нискомолекулен хепарин; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; UFH = нефракциониран хепарин.

клапни протези или венозен тромбо-емболизъм (VTE, VTE). Двойната терапия (т.е. аспирин или клопидогрел плюс VKA) или тройната терапия (DAPT плюс VKA) е свързана с тридо четири-кратно нарастване на големите хеморагични усложнения. Лечението на такива пациенти е предизвикателство, поради факта че през острата и хроничната фаза на болестта трябва да се поддържа добро ниво на антикоагулация. Прекъсването на терапията с VKA може да изложи пациента на повишен тромбо-емболичен риск. Интервенции, като ангиография, ПКИ или АКБ (CABG) може да се окажат опасни или невъзможни за извършване под пълна антикоагулация с VKA; а продължителното излагане на пациента на тройна терапия е очевидно свързано с висок хеморагичен риск. Съответно, трябва да се имат предвид няколко предпазни мерки, очертани в скорошен консенсусен документ, при планови коронарни интервенции, както и в условията на спешност (NSTEMI или STEMI).²⁰⁴ Медикамент-излъчващите стентове (MICS, DES) трябва да бъдат строго ограничени до тези клинични и/или анатомични ситуации, като дълги лезии, малки съдове, диабет и т.н., при които се очаква голяма полза, в сравнение с „голите метални“ стентове (BMSs). Ако пациенти на двойна или тройна терапия се нуждаят от ре-ангиография, предпочитаният избор трябва да е радиален достъп с цел редукция на риска от перипроцедурно кървене. ПКИ без прекъсване на VKAs, за избягване на преходната (bridging) терапия, която може да доведе до повече хеморагии или исхемични усложнения, също има застъпници. В остри условия, може да се окаже разумно спирането на терапията с VKA и да се приложи антитромбоцитна и антикоагулантна терапия, според препоръките, ако международното нормализирано отношение (international normalized ratio, INR) е <2.0. В средносрочен и дългосрочен план, ако терапията с клопидогрел и/или ниска доза аспирин трябва да се дава в комбинация с VKA, задължително е внимателно мониториране на INR, с таргетни стойности в диапазона 2.0 – 2.5. Тройната терапия трябва да се ограничи във времето, в зависимост от клиничната ситуация, имплантацията на BMS или DES и исхемичния или хеморагичния риск, преценени по рисковите скорове и/или входящите характеристики (таблица 6). Тъй като ~50% от всички спонтанни хеморагии са гастро-интестинални, трябва да се приложи стомашна протекция с инхибитор на протонната помпа.

5.4. Коронарна реваскуларизация

Реваскуларизацията при NSTEMI-ACS облекчава симптоматиката, скъсява болничния престой и подобрява прогнозата. Показанията и сроковете на миокардната реваскуларизация и изборът на предпочитан подход (ПКИ или CABG) зависи от много фактори, включително състоянието на пациента, наличието на рискови белези, придружаващите заболявания и обхвата и тежестта на лезиите, установени при коронарната ангиография.

Рискова стратификация трябва да се направи възможно най-рано, за да се идентифицират незабавно високо-рисковите лица и да се намали времето до приложение на ранен инвазивен подход. Пациентите с NSTEMI-ACS, обаче, представляват хетерогенна популация по отношение на риска и прогнозата. Тя включва от ниско-рискови пациенти, които имат полза от консервативно лечение и селективен инвазивен подход до пациенти с висок риск от смърт и сърдечно-съдови събития, които трябва да бъдат насочени за ангиография и реваскуларизация. Следователно, рисковата

стратификация е решаваща за избора на оптимална стратегия на поведение. Анализът на рисковия профил на пациента може да се извърши чрез оценка на общовъзприетите критерии за висок риск и/или чрез приложение на предварително изработени рискови скорове, като рисковия скор GRACE (вижте точка 4.4).²⁰⁵

5.4.1 Инвазивен срещу консервативен подход

Много рандомизирани контролирани изпитвания (RCTs) и мета-анализи оценяват ефектите на рутинния инвазивен подход срещу консервативния или селективно инвазивен подход в краткосрочен или дългосрочен план. Ползата от реваскуларизацията е трудна за сравнение и с тенденция към подценяване в тези изпитвания, поради различния дял пациенти, преминаващи от консервативно рамо към реваскуларизация (честотата на преминаване варира от 28% до цели 58%). Като цяло, ползата е по-изразена, когато разликата в честотата на реваскуларизацията между инвазивното и консервативното рамо е висока. Нещо повече, изборът на пациенти може да е бил пристрастен, тъй като някои проучвания включват всички последователни пациенти, докато други изключват пациенти с тежък нестабилитет.

Мета-анализ на седем RCTs, сравняващи рутинната ангиография, последвана от реваскуларизация със селективна инвазивна стратегия, показват намалена честота на комбинирания краен показател смърт и МИ, с несигнификантна тенденция към по-малко смъртни случаи и сигнификантна редукция на МИ, взет отделно, при рутинната инвазивна стратегия.²⁰⁶ Установен е, обаче, ранен неблагоприятен факт, изразяващ се в сигнификантно по-висок риск от смърт и от комбинацията смърт и МИ през началната болнична фаза при рутинно инвазивно поведение. Четири от тези седем включени в мета-анализа изпитвания, обаче, не са съвременни, защото в тях употребата на стентове и GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори е твърде рядка. Друг мета-анализ, включващ седем изпитвания с по-съвременна допълнителна медикация, показва сигнификантна редукция на риска по отношение на общата смъртност и нефаталния МИ в полза на ранен инвазивен срещу консервативен подход след 2 години, без излишък на смъртни случаи и нефатален МИ към първия месец.²⁰⁷ По-скорошен мета-анализ на осем RCTs показва сигнификантна редукция на смъртността, МИ или рехоспитализациите за ОКС при инвазивната стратегия след 1 година.²⁰⁸ Тази полза се дължи, обаче, главно на подобрения клиничен изход при биомаркер-позитивни (високо-рискови) пациенти. В полово-специфичен анализ, сравнима полза се установява при съпоставяне на биомаркер-позитивни жени с биомаркер-позитивни мъже. За отбелязване, биомаркер-негативните жени показват тенденция към по-висока честота на неблагоприятни събития с ранна инвазивна стратегия, което показва, че ранните инвазивни процедури трябва да се избягват при ниско-рискови, тропонин-негативни пациенти от женски пол. Скорошен мета-анализ, базиращ се на отделни данни на пациенти от проучванията FRISC-2, ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes) и RITA-3 (Randomized Intervention Trial of unstable Angina-3), сравняващи рутинна инвазивна срещу селективна инвазивна стратегия, установява редукция на смъртността и нефаталния МИ след 5-годишно проследяване, с най-изразена разлика при високо-рискови пациенти.²⁰⁹ Установява се, че възраст, диабет, преживян МИ, депресия на ST-сегмента, хипертония, индекс на телесната маса (<25 kg/m² или >35 kg/m²) и терапевтична стратегия са независими предиктори на

смърт и нефатален МИ по време на проследяването.²⁰⁹ Абсолютната редукция на сърдечно-съдовата смърт или МИ е 2.0 – 3.8% в групите с нисък и умерен риск, а при най-рисковите пациенти абсолютната редукция е 11.1%. Тези резултати подкрепят рутинната инвазивна стратегия, но подчертават ролята на рисковата стратификация в процеса на вземане на решение за поведение.

Подгрупите пациенти с висок риск, които имат полза от ранно инвазивно поведение (диабетици, в напреднала възраст, с бъбречна недостатъчност), се обсъждат в съответните раздели.

5.4.2 Определяне на времето за ангиография и интервенция

Оптималното време за ангиография и реваскуларизация при NSTEMI-ACS е проучено обстойно. За съжаление, пациенти с много висок риск, т.е. тези с рефрактерна ангина, тежка сърдечна недостатъчност, живото-застрашаващи камерни аритмии или хемодинамична нестабилност по принцип не са включвани в RCTs, за да не се попречи на потенциално животоспасяващото лечение. Такива пациенти може да са с еволюиращ МИ и трябва да бъдат взети за незабавна (<2 h) инвазивна оценка, независимо от ЕКГ или стойностите на биомаркерите.

По-рано имаше дебат върху това дали ранната ангиография, последвана от реваскуларизация са свързани с ранен риск.²⁰⁶ Много ранна стратегия (0.5 – 14 h), в противовес на отложена инвазивна стратегия (21 – 86 h), беше тествана в пет проспективни RCTs, само едно от които, TIMACS (Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes), е с достатъчна големина (за обзор, вижте Ръководството за реваскуларизация на ESC¹⁴⁸). Мета-анализ на три изпитвания – ABOARD (Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention),²¹⁰ ELISA (Early or Late Intervention in unStable Angina),²¹¹ ISAR-COOL (Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off)¹⁷⁰ и TIMACS²¹² – показва, че ранната катетеризация, последвана от коронарна интервенция на първия ден от хоспитализацията е безопасна и по-добра, защото намалява риска от рекурентна исхемия (– 41%) и скъсява болничния престой (– 28%).²¹³ Що се отнася до твърдите крайни показатели, само малкото изпитване OPTIMA (Optimal Timing of PCI in Unstable Angina) установява повишена честота на свързани с процедурата МИ при пациенти, получили незабавна (30 min) спрямо отложена (25 h) процедура.²¹⁴ Напротив, изпитването ABOARD не потвърждава разлика в МИ, дефиниран от освободения тропонин, когато незабавната интервенция (1.2 h) е сравнена със стратегията за отлагане на интервенцията за следващия работен ден (средно 21 h).²¹⁰

Поради хетерогенните рискови профили, оптималното време на инвазивния подход може да варира в групи с различен риск. Нараства количеството на доказателствата за полза от инвазивна процедура в рамките на 24 h при пациенти с високо-рисков профил. Изпитването TIMACS разкрива сигнификантна 38% редукция на смърт, МИ или инсулт след 6 месеца при високо-рискови пациенти (GRACE скор >140) с ранна (≤24 h), в сравнение с отложена (≥36 h) стратегия. Не се наблюдава сигнификантна разлика при пациенти с нисък до умерен рисков профил (GRACE скор ≤140).²¹² За отбелязване, в това проучвания няма проблеми със сигурността при ранна инвазивна стратегия. В анализа на данните от ACUITY, забавянето на ПКИ >24 h е независим предиктор на 30-днев-

Таблица 9: Критерии за висок риск с показания за инвазивно лечение

Първични
<ul style="list-style-type: none"> • Съответно покачване или спадане на тропонин^a • Динамични промени на ST-сегмента или T-вълната (симптомни или „тихи“)
Вторични
<ul style="list-style-type: none"> • Захарен диабет • Бъбречна недостатъчност (eGFR <60 mL/min/1.73 m²) • Понижена ЛК функция (изтласкваща фракция <40%) • Скорошна ПКИ • Предшестващ CABG • Умерен до висок рисков скор по GRACE (таблица 5)

^aСъответно покачване/спадане на тропонин, в зависимост от прецизността на пробата (вижте точка 3.2.3).

CABG = аорто-коронарен байпас; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; ЛК = левокамерна; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция.

на и 1-годишна смъртност.²¹⁵ Тази повишена честота на исхемичните събития е най-очевидна сред пациентите с умерен и висок риск (съгласно TIMI рисков скор).

Оптималната придружаваща фармакотерапия е важна при инвазивната стратегия, но предварителното лечение не трябва да забави ангиографията и интервенцията.¹⁵¹ Умишленото забавяне на инвазивния подход с цел стабилизация, включващо GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори (стратегия на „охлаждане“) не носи полза.^{151,170}

В заключение, срокът на ангиографията и реваскуларизацията трябва да се основава на рисковия профил на пациента. Пациентите с много висок риск (по определението по-горе) трябва да се обсъдят за спешна коронарна ангиография (<2h). При високо-рискови пациенти с GRACE рисков скор >140 или с поне един критерий за висок риск, разумният срок е ранна инвазивна стратегия в рамките на 24 h. Това включва своевременно трансфер на пациенти, приети в болници без катетеризационна лаборатория. При ниско-рискови лица с GRACE рисков скор <140, но с поне един критерий за висок риск (таблица 9), инвазивната оценка може да се забави без повишен риск, но трябва да се извърши в рамките на същия болничен престой, за предпочитане в рамките на 72 h след приема. При такива пациенти, незабавният трансфер не е задължителен, но трябва да се организира в рамките на 72 h (напр. при диабетици). При други ниско-рискови пациенти, без рецидив на симптоматиката, трябва да се направи неинвазивно изследване за индуцируема исхемия преди дехоспитализацията. Коронарна ангиография трябва да се направи, ако резултатите показват наличие на обратима исхемия.

5.4.3 Перкутанна коронарна интервенция срещу аорто-коронарен байпас (хирургия)

Липсват специфични RCTs, сравняващи ПКИ (PCI) с АКБ (CABG) при пациенти с NSTEMI-ACS. Във всички изпитвания, сравняващи ранна с късна стратегия или инвазивна с консервативна медикаментозна стратегия, решението дали да се извърши CABG или ПКИ е оставено като отговорност на изследователя.

При пациенти, стабилизирани след епизод на ОКС, изборът на реваскуларизационен подход може да се направи както при стабилна коронарна болест (CAD).¹⁴⁸ При около една трета от пациентите ангиографията установява едноклонова болест, която позволява в повечето случаи едномоментна (ad hoc) ПКИ. Многоклонова болест се среща при други 50%.^{181,182} Тук решението е по-сложно и трябва да се направи избор между ПКИ на виновната артерия, многоклонова ПКИ, CABG или в някои случаи комбинирана (хибридна) реваскуларизация. Реваскуларизационната стратегия трябва да се базира на клиничния статус, както и на тежестта и разпространението на коронарната болест (CAD) и характеристиките на лезиите.

Обикновено, при повечето пациенти с многоклонова болест, първият избор е ПКИ на виновната лезия. Стратегията, включваща по-скоро многоклоново стентирание на подходящи сигнификантни стенози, отколкото стентирание само на виновната лезия, не е оценена достатъчно по рандомизиран начин. Все пак, в голяма база данни, включваща 105 866 с многоклонова CAD и NSTEMI-ACS, многоклоновата ПКИ е сравнена с едноклонова ПКИ.²¹⁶ Многоклоновата ПКИ се оказва свързана с по-нисък процедурен успех, но сходна вътреболнична смъртност и морбидност, въпреки че не се съобщават отдалечени резултати.

CABG е сравнен с ПКИ чрез propensity-matched (намаляващ влиянието на случайни фактори) анализ при пациенти с многоклонова болест в изпитването ACUITY.²¹⁷ Лекуваните с ПКИ пациенти са с по-ниска честота на инсулт, МИ, хеморагия и бъбречно увреждане, сходна 1-месечна и 1-годишна смъртност, но сигнификантно по-чести непланирани реваскуларизации след 1 месец и 1 година. От друга страна, само 43% от пациентите с CABG са били подходящи за този анализ, при който е установена силна тенденция към по-голяма честота на големи нежелани събития след 1 година с ПКИ спрямо CABG (25.0% vs. 19.5%; P = 0.05). Тези резултати си приличат с резултатите в изпитването SYNTAX (SYNERgy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery), което включва 28.5% пациенти със скоросен ОКС в групата с ПКИ, както и в групата с CABG.²¹⁸ Все пак, не е публикуван поданализ на тези пациенти.

ПКИ на виновната лезия не изисква непременно преглед на всеки отделен случай от „кардио-хирургичен тим“ (мултидисциплинарен, вземащ решения тим), когато на клинични или ангиографски основания процедурата трябва да се извърши ad hoc след ангиографията.¹⁴⁸ Все пак, въз основа на SYNTAX скор, кардио-хирургичния тим на всяка институция трябва да изработи протоколи, определящи специфични анатомични критерии и клинични състояния, които могат да се лекуват ad hoc или да бъдат насочени директно за CABG.²¹⁹ След ПКИ на виновната лезия, пациенти със скорове в двете по-високи терцили на SYNTAX скор трябва да се обсъдят от кардио-хирургичния тим предвид функционалната оценка на останалите лезии. Това включва оценка и на придружаващите заболявания, и на индивидуалните характеристики.

5.4.4 Аорто-коронарен байпас

Делът пациенти с NSTEMI-ACS, подложени на аорто-коронарен байпас по време на началната хоспитализация е ~10%.²²⁰ Докато ползата от ПКИ при пациенти с NSTEMI-ACS е свързана с ранното ѝ извършване, ползата от CABG е най-голяма, когато пациентът може да бъде опериран след няколко дена медицинска стабилизация, в зависимост от индивидуалния риск. Тъй като няма рандомизирано проучване, сравняващо ранна

с отложена CABG стратегия, общият консенсус е да се изчака 48 – 72 h при пациенти, които са получили ПКИ на виновната лезия и имат допълнителна тежка CAD. В анализ на голяма база данни при неподбрани пациенти, хоспитализирани за ОКС, извършването на ранна CABG, дори и при пациенти с по-висок риск, е свързано с много ниска вътреболнична смъртност.²²¹ В CRUSADE и регистър ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) – Get With The Guidelines програми при пациенти със NSTEMI, коригираните и некоригираните анализи не показват разлика в клиничния изход между пациенти, подложени на ранна (≤ 48 h) или късна вътреболнична (>48 h) операция, въпреки че CABG е забавена по-често при по-високорискови пациенти, което показва, че срокът би могъл да се определи правилно чрез мултидисциплинарна клинична преценка.²²² Следователно, при пациенти, избрани за CABG, срокът на операцията трябва да се индивидуализира според симптоматиката, хемодинамичния статус, коронарната анатомия и изследванията за индуцируема исхемия или резерв на кръвотока. При наличие на продължаваща или рекурентна исхемия, камерни аритмии или хемодинамична нестабилност, CABG трябва да се извърши незабавно. Операцията трябва да се извърши по време на същата хоспитализация при пациенти със стеноза или триклонова болест, включваща проксималния сегмент на лявата предна десцендентна артерия. В този процес на вземане на решение трябва да се обсъди рискът от хеморагични усложнения при пациенти, които се подлагат на байпас хирургия, ако първоначално са лекувани с агресивно антитромбоцитно лечение.^{142,223,224} Предварителното лечение с тройна или двойна антитромбоцитна терапия трябва да се разглежда като само относително противопоказание за ранна байпас-операция, но не изисква специфични хирургични мерки за минимизиране на кървенето. При пациенти, нуждаещи се от спешна операция преди периода на излъчване на тиенопиридините, трябва да се използват off-pump CABG (CABG без ЕКК) или минимален екстракорпорален кръг, методи за запазване на кръвта и тромбоцитна трансфузия за намаляване на риска от кървене и последствията от него.

5.4.5 Техника на перкутанната коронарна интервенция

Клиничният изход след ПКИ при NSTEMI-ACS се е подобрил значително с въвеждането на интракоронарно стентирание и съвременната антитромбоцитна и антитромбоцитна терапия. Както при всички пациенти, подложени на ПКИ, имплантацията на стент в тези случаи спомага за намаляване на заплахата от внезапна оклузия и рестеноза. Безопасността и ефикасността на DESs не са тествани проспективно при тази специфична популация, въпреки че пациентите с пресен STE-ACS съставляват до 50% от пациентите, включени в повечето изпитвания с ПКИ. Поради тромбоцитната активация и възпалителния произход на ОКС, резултатите от имплантацията на DES могат да бъдат различни от тези при стабилни пациенти. Въпреки това, HORIZONS AMI, рандомизирано проучване на DES vs. BMS при пациенти със STEMI, не поражда безпокойства относно безопасността, а след имплантация на DES се установява устойчиво намаление на рестенозата и непланираната повторна реваскуларизация.²²⁵ Поради липсата на рандомизирани изпитвания при NSTEMI-ACS, изборът между употреба на BMS или DES трябва да се определи от индивидуалната оценка на ползата спрямо риска.²²⁶ DAPT трябва да продължи 12 месеца, независимо от вида на стента. При пациенти с абсолютни показания

Препоръки за инвазивна оценка и реваскуларизация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници
Инвазивна стратегия (в рамките на 72 h след началото на симптоматиката) е показана при пациенти с: <ul style="list-style-type: none"> • поне един високо-рисков критерий (таблица 9); • рецидивираща симптоматика. 	I	A	148
Спешна коронарна ангиография (<2 h) се препоръчва при пациенти с много висок исхемичен риск (рефрактерна ангина, с предружаваща сърдечна недостатъчност, живото-застрашаващи камерни аритмии или хемодинамична нестабилност).	I	C	148, 209
Ранна инвазивна стратегия (<24 h) се препоръчва при пациенти с GRACE скор >140 или с поне един първичен критерий за висок риск.	I	A	212, 215
Неинвазивно документирана на индуцируема исхемия се препоръчва при нискорискови пациенти без рекурентна симптоматика, преди да се вземе решение за инвазивна оценка.	I	A	54, 55, 148
Реваскуларизационната стратегия (ad-hoc ПКИ на виновната лезия/ многоклонова ПКИ/ CABG) трябва да се предпочете въз основа на клиничния статус и тежестта на болестта, т.е. разпространение и ангиографски характеристики на лезиите (напр. SYNTAX скор), в съответствие с локалния протокол на „сърдечния тим“.	I	C	-
Тъй като не съществуват съображения за безопасност при употребата на DESs в условията на ОКС, те са показани въз основа на индивидуална преценка, според входящите характеристики, коронарната анатомия и хеморагичния риск на пациента.	I	A	225, 226
ПКИ на несигнификантни лезии не се препоръчва.	III	C	-
Рутинна инвазивна оценка на ниско-рискови пациенти не се препоръчва.	III	A	148, 208

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост.
 ОКС = остри коронарни синдроми; BMS = обикновен метален стент; CABG = аорто-коронарен байпас; DES = медикамент-излъчващ стент; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; SYNTAX = SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery.

за продължителна антикоагулация може да се обсъди имплантация на BMS, само балонна ангиопластика или CABG с цел ограничаване на продължителността на тройната терапия до 1 месец. Употребата на аспирационна тромбектомия в условията на NSTEMI е възможна, но ползата от нея не е оценена проспективно в рандомизирани изпитвания при пациенти с NSTEMI-ACS.²²⁷ Остава нерешен въпросът, дали други коронарни сегменти с несигнификантни стенози, но с вулнерабилни белези, заслужават механична интервенция и по тази причина тя не се подкрепя. Относно употребата на вътресъдов ултразвук и FFR, вижте точка 3.2.4.

5.5. Специфични популации и състояния

5.5.1 Възрастните пациенти

Понятието „възрастни“ се използва произволно за описание на различни възрастови групи. Въпреки че традиционната граница е 65 години, със застаряване на населението би било по-правилно границата да се промени на 75 или дори на 80 години. Освен биологичната възраст, други заболявания и придружаващи състояния, като измършавяване, когнитивни и функционални нарушения и физическа зависимост трябва да се имат предвид.

В европейските регистри на NSTEMI-ACS, 27 – 34% от пациентите са на възраст >75 години.^{228,229} Въпреки високата пропорция на възрастни пациенти в регистрите, те не са повече от 20% от всички пациенти в скоростни изпитвания върху NSTEMI-ACS. Даже когато възрастни пациенти се включват в клинични проучвания, рандомизирани от тях имат значително по-малко придружаващи заболявания, отколкото пациентите, които се срещат в ежедневната клинична практика.²³⁰ По този начин, приложимостта на данните от клиничните изпитвания може да се постави под въпрос по отношение на възрастните пациенти, срещани в рутинната клинична практика.

Диагностика и рискова стратификация при възрастните
Клиничната картина на NSTEMI-ACS при възрастните е често нетипична и при тях има по-голяма вероятност симптоматиката да е неотчетлива.¹⁵ Сред възрастните пациенти с нетипична картина на NSTEMI-ACS, задухът е водещ симптом, а по-рядко се срещат синкоп, отпадналост и обърканост. Резултатите от ЕКГ по-рядко показват изразено отклонение на ST-сегмента. Възрастните пациенти се представят по-често с NSTEMI-ACS, отколкото със STEMI.

Възрастта е един от най-важните рискови фактори при NSTEMI-ACS.⁵⁰ Пациенти на възраст > 75 години имат минимум два пъти по-висока смъртност от тези <75 години. Честотата на свързаните с ОКС усложнения, като сърдечна недостатъчност, хеморагии, инсулт, бъбречна недостатъчност и инфекции рязко нараства с възрастта.

Терапевтични съображения

Възрастните имат по-висок риск от нежелани реакции към медикаментозно лечение. Това е особено валидно за риска от кръвене с антитромбоцитните средства и антикоагулантите, но също и от хипотония, брадикардия и бъбречна недостатъчност. Освен присъщата на възрастните склонност към хеморагии, по-старите пациенти са изложени по-често и на превишаване на дозата на антитромбоцитни лекарства, които се излъчват през бъбрека.²³¹

Рискът от големи хеморагии, свързан с нефракционирания хепарин, еноксапарин, GP IIb/IIIa рецепторни инхи-

Препоръки при възрастни пациенти

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници
Поради честата нетипична клинична картина, възрастните пациенти (>75 години) трябва, дори и при малко съмнение, да се изследват за NSTEMI-ACS.	I	C	15, 230
Терапевтичният избор при възрастни пациенти (>75 години) трябва да се направи според очакваната преживяемост, придружаващите заболявания, качеството на живота, желанията и предпочитанията на пациента.	I	C	230
Изборът и дозировката на антитромбоцитните лекарства при възрастни пациенти трябва да са съобразени така, че да се избегнат нежелани ефекти.	I	C	230
Възрастните пациенти трябва да се обсъждат за ранна инвазивна стратегия с готовност за реваскуларизация при внимателна преценка на рисковете и ползите.	IIa	B	233–235

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост.
NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без ST-елевация.

битори и P2Y₁₂ инхибитори е сигнификантно по-висок при по-стари пациенти. В изпитването SYNERGY не е наблюдавана разлика в 30-дневната смъртност или честота на МИ, 30-дневната смъртност и 1-годишната смъртност между групите с UFH и еноксапарин сред пациенти на възраст >75 години. Честотата на големите хеморагии по TIMI и тежките хеморагии по GUSTO, обаче, е сигнификантно по-висока в групата с еноксапарин. Поради това, еноксапарин трябва да се използва с повишено внимание при възрастните, а дозите трябва да бъдат съобразени с бъбречната функция. При възраст над 75 години, дозата трябва да се намали на 1 mg/kg веднъж дневно, а анти-Ха активността да се следи.²³² Сигнификантно по-нисък риск от кръвоизливи се наблюдава с фондапаринукс, в сравнение с еноксапарин, при пациенти >65-годишна възраст в изпитването OASIS-5.¹⁷⁵

При възрастни пациенти има значително по-малка вероятност за прилагане на инвазивна стратегия след NSTEMI-ACS. Въпреки това, съобщения от отделни проучвания показват, че полза от инвазивната стратегия се наблюдава най-вече при пациенти >65 години.^{233,234} В подгрупов анализ на изпитването TACTICS (Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-TIMI 18, пациентите >75-годишна възраст с NSTEMI-ACS имат най-голяма полза от инвазивна стратегия, изразяваща се в редукция на релативния и абсолютния риск, за сметка на повишен риск от големи хеморагии и повишена нужда от трансфузии.²³⁵ Това се потвърждава и от скоростен мета-анализ.²⁰⁹

Решението за поведение при конкретния възрастен пациент трябва да се основава на исхемичния и хеморагичния риск, очакваната продължителност на живота, придружаващите заболявания, качеството на живота, желанията на пациента и очакваните рискове и ползи от реваскуларизацията.

5.5.2 Въпроси свързани с пола

Жените, които се представят с NSTE-ACS, са по-възрастни от мъжете и имат по-често диабет, хипертония, сърдечна недостатъчност и други придружаващи заболявания.²³⁶⁻²³⁸ Нетипична картина, включително задух или симптоми на сърдечна недостатъчност, се среща по-често.^{228,239} Въпреки разликите в базалния риск, жените и мъжете с NSTE-ACS имат сходна прогноза, с изключение на възрастните, при които жените изглежда имат по-добра прогноза от мъжете. Това може да се обясни отчасти с по-високата ангиографска честота на необструктивна CAD, която се установява при жените.²³⁸ От друга страна, жените с NSTE-ACS имат по-висок хеморагичен риск от мъжете.

Терапевтични съображения

Въпреки че при повечето терапевтични средства не се описва полово-специфичен терапевтичен ефект, вероятността да получат защитено от доказателства лечение, включително инвазивна диагностична процедура и коронарна реваскуларизация, е по-малка при жените, отколкото при мъжете с NSTE-ACS.^{236,237,240}

Противоречиви резултати са публикувани относно влиянието на пола върху терапевтичния ефект на инвазивната стратегия при NSTE-ACS. Докато обсервационните проучвания показват по-добър дългосрочен изход сред неподбрана група жени, подложени на ранна инвазивна стратегия, един мета-анализ показва, че ползата от инвазивните стратегии се свежда до пациентите от мъжки пол, без да има полза при жените в 1-годишно проследяване.²⁴¹ Нещо повече, редица рандомизирани изпитвания^{233,242} откриват по-висока честота на смърт и нефатален МИ сред жени с NSTE-ACS, подложени на инвазивна стратегия. Сигнификантна намеса на пола се установява и в изпитването FRISC-2 при 5-годишен срок на проследяване, където инвазивната стратегия води до сигнификантна редукцията на смъртността и МИ при мъжете, но не и при жените.²³⁴

Мета-анализът на организацията Cochrane collaboration показва, че жените имат дългосрочна полза по отношение на показателя смърт или МИ (RR 0.73; 95% CI 0.59 – 0.91) при инвазивна срещу консервативна стратегия, въпреки наличието на ранен риск.²⁴³ Някои проучвания внушават, че само при високо-рисковите пациенти от женски пол, като тези с повишен тропонин,²⁴⁴ или с многоклонова болест, ранната инвазивна стратегия е благоприятна. Паралелно се описват данни за употребата на GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори

при жени.²⁴⁵ Всъщност, в кохорта от 35 128 пациенти с ангиографски данни, взети от обединен анализ на 11 изпитвания, 30-дневната смъртност при жените не се различава сигнификантно от тази при мъжете, независимо от вида на ОКС, след корекция за ангиографска тежест на болестта. Половите различия в 30-дневната смъртност, наблюдавани сред пациенти с ОКС, намаляват рязко след съобразяване с входящите характеристики, ангиографската находка и приложената терапевтична стратегия.²⁴⁶

И така, данните показват, че рутинна ранна инвазивна стратегия трябва да се обсъжда при жените по същите правила, както при мъжете, т.е. след внимателна рискова стратификация, едновременно за исхемичен и хеморагичен риск, включваща оценка на ЕКГ, анализ на биомаркерите, придружаващите заболявания и с помощта на рискови скорове (вижте точка 4).

5.5.3 Захарен диабет

Приблизително 20 – 30% от пациентите с NSTE-ACS имат известен диабет, а поне още толкова имат недиагностициран диабет или нарушен глюкозен толеранс.²⁴⁷ Обследването Euro heart Survey, разкрива, че 37% от пациентите с NSTE-ACS имат установен или новодиагностициран диабет.²⁴⁸ Пациентите с диабет са по-стари, по-често жени, имат повече придружаващи заболявания, като хипертония и бъбречна недостатъчност, по-често се представят с нетипична симптоматика и са по-податливи към развитие на усложнения, особено сърдечна недостатъчност и хеморагия.²⁴⁸

Захарният диабет е независим предиктор на смърт сред пациенти с NSTE-ACS. Пациентите с диабет имат два пъти по-висок риск от смърт.^{249,250} В допълнение, пациентите с нарушен глюкозен толеранс или повишена кръвна захар на гладно имат по-лоша прогноза от пациентите с нормален глюкозен метаболизъм, но по-добра прогноза от пациентите с потвърден диабет.²⁵¹

Терапевтични съображения

Регистрите постоянно показват, че пациентите с NSTE-ACS и диабет са с по-висок краткосрочен и дългосрочен риск от сърдечно-съдови събития, но също и че те са субоптимално лекувани, в сравнение с недиабетиците. В европейските регистри, реваскуларизация (всяка форма), тиенопиридинови и GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори са предписвани по-рядко при диабетици, отколкото при недиабетици, с ясно отражение върху вътреболничната и дългосрочната смъртност (5.9% vs. 3.2% след 1 месец и 15.2% vs. 7.6% след 1 година). Освен това, по-малко вероятно е диабетици да получат реперфузионно лечение или да бъдат подложени на реваскуларизация, отколкото недиабетици.^{248,250}

Диабетиците са високо-рискови пациенти и като такива изискват агресивно фармакологично, както и инвазивно лечение. Освен това, комплексният подход към вторичната превенция трябва да включва фармакологично лечение и промени в начина на живот.²⁵²

Данните за значението на стриктния гликемичен контрол при МИ са неокончателни.²⁵¹ При пациенти със STEMI, стриктният гликемичен контрол с използване на i.v. инсулин намалява 1-годишната смъртност в проучването DIGAMI (Diabetes, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) с 30%, но това не се потвърждава от DIGAMI-2. Скорешни проучвания при предимно стабилни пациенти с диабет, както и в звена за интензивно лечение, не показват подобрение на клиничния изход при стриктен гликемичен

Препоръки според пола

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници
Двата пола трябва да се оценяват и лекуват по еднакъв начин.	I	B	246

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост.
NSTE-ACS = остър коронарен синдром без ST-елевация.

Препоръки при диабетци

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници
Всички пациенти с NSTEMI трябва да се изследват за диабет. Кръвната захар трябва да се изследва често при пациенти с познат диабет или хипергликемия при постъпването.	I	C	-
Лечението на повишената кръвна захар трябва да има за цел избягване на прекомерна хипергликемия [$>10-11$ mmol/L ($>180-200$ mg/dL)], както и на хипогликемия [<5 mmol/L (<90 mg/dL)].	I	B	251, 253
Антитромбозно лечение е показано, както при недиабетици.	I	C	-
Бъбречната функция трябва да се следи внимателно след използване на контраст.	I	C	-
Препоръчва се ранна инвазивна стратегия.	I	A	233, 255
DESs се препоръчват за намаляване на честотата на повторните реваскуларизации.	I	A	148, 261
CABG трябва да се предпочита пред ПКИ при диабетци със стволова болест и/или напреднала многоклонова болест.	I	B	259

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост. CABG, аорто-коронарен байпас; DES = медикамент-излъчващ стент; NSTEMI-ACS, остри коронарни синдроми без елевация на ST-сегмента; PCI, прекутанна коронарна интервенция.

контрол, а по-скоро излишък от събития, свързани с по-чести епизоди на хипогликемия, при пациенти в групата със стриктен контрол на кръвната захар.²⁵³ До получаването на повече данни, терапевтичната цел трябва да бъде избягване на тежките хипергликемии [концентрации на глюкозата $>10-11$ mmol/L ($>180-200$ mg/dL)], както и на хипогликемиите [<5 mmol/L (<90 mg/dL)]. Няма данни, че комбинацията глюкоза-инсулин-калий подобрява клиничния изход, а тя може да бъде дори и вредна.²⁵⁴

Реваскуларизацията при диабетци предизвиква специфични проблеми. Коронарната болест при тях в типичните случаи е дифузна и обширна, а честотата на рестенозите, както и на оклузиите след ПКИ и CABG е по-висока. Повторните реваскуларизационни процедури са по-чести след ПКИ, в сравнение с CABG. Доказано е, че ранният инвазивен подход е полезен в тази високо-рискова подгрупа, с по-голяма полза при диабетците, отколкото при недиабетиците.²⁵⁵

При неподбрана група диабетци с многоклонова болест, CABG изглежда води до по-добър клиничен изход, отколкото ПКИ. В мета-анализ върху индивидуални данни на 7812 пациенти от 10 рандомизирани изпитвания, CABG е със сигнификантно по-ниска смъртност от ПКИ при пациенти с диабет за 5.9-годишен срок на проследяване.²⁵⁶ Като цяло, не се установява разлика в смъртността между CABG и ПКИ (15% vs. 16%; HR 0.91; 95% CI 0.82 – 1.02; P = 0.12), но сред 1233

диабетици, лекувани с CABG, тя е сигнификантно по-ниска [23% vs. 29%; HR 0.70; 95% 0.56 – 0.87; P = 0.05; необходим брой лекувани пациенти (NNT) = 17]. В изпитването BARI-2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), диабетци със стабилна ангина са рандомизирани към интензивно медикаментозно лечение или интензивно медикаментозно лечение плюс реваскуларизация с CABG или ПКИ (по преценка на лекаря). След 5-годишно проследяване, включващо 763 пациенти с CABG, комбинираният показател обща смъртност или МИ показва сигнификантно по-ниска стойност в групата с CABG спрямо групата само с интензивно медикаментозно лечение (21.1% vs. 29.2%; P < 0.010). Същото се отнася и за комбинирания показател сърдечна смъртност или МИ (15.8% vs. 21.9%; P < 0.03), както и за показателя честота на МИ (10% vs. 17.6%; P < 0.003). Между групата само с интензивна медикаментозна терапия и тази с интензивна медикаментозна терапия плюс ПКИ, обаче, не се наблюдава сигнификантна разлика в клиничния изход.^{257,258} В SYNTAX – изпитване, което сравнява CABG и ПКИ с DESs при стволова и многоклонова болест – разликата между групите с CABG и ПКИ по отношение на големите неблагоприятни сърдечни и мозъчни събития след 1-годишно проследяване се удвоява в предварително зададената диабетична кохорта, най-вече за сметка на повторна реваскуларизация.²⁵⁹ Все пак, няма сигнификантна разлика в смъртността и честотата на МИ. И накрая, в регистъра на Ню Йорк (New York Registry), се съобщава за тенденция към подобрен клиничен изход при диабетци, лекувани с CABG, в сравнение с DESs (OR за смърт или МИ след 18 месеца 0.84; 95% CI 0.69 – 1.01).²⁶⁰

Тези проучвания показват, че CABG при диабетци предлага по-добър клиничен изход от ПКИ. Все пак, следва да се отбележи, че тези изпитвания обхващат главно, ако не и единствено, хронични стабилни пациенти и не е ясно дали тези данни могат да се екстраполират при пациенти с NSTEMI-ACS.

По отношение на избора на стент, в един мета-анализ се доказва, че DES е поне толкова безопасен, колкото BMS, при условие че DAPT продължи >6 месеца, което и без това е показание при ОКС.²⁶¹ Повторната реваскуларизация на таргетния съд (TVR) е значително по-рядка с DES, отколкото с BMS (OR 0.29 за сиролimus-излъчващ стент; 0.38 за паклитаксел-излъчващ стент). Може да се приеме, че нещата стоят по подобен начин при пациенти с диабет и ОКС. По отношение на избора на кондюити, обсервационни проучвания показват, че артериалните графтове предлагат по-добър клиничен изход, в сравнение с венозните (вена сафена) графтове. Влиянието на реваскуларизацията с използване за графтове и на двете артерии върху дългосрочния клиничен изход и риска от медиастинални инфекции все още се дебатира. И отново, липсват данни, отнасящи се само за пациенти с ОКС.

Няма индикация, че антитромбозното лечение трябва да бъде различно при диабетци и недиабетици. В изпитването TRITON-TIMI 38, обаче, празурел показва превъзходство над клопидогрел по отношение на редуцията на комбинирания краен показател сърдечно-съдова смърт или МИ, или инсулт, без добавен хеморагичен риск.²⁶² По същия начин, в изпитването PLATO, тикагрелор, сравнен с клопидогрел, намалява честотата на исхемичните събития при пациенти с ОКС, независимо от диабетното състояние и гликемичния контрол, без да повишава големите хеморагични събития.²⁶³ Тикагрелор намалява общата смъртност при пациенти със стойност на хемоглобин A1c над средната ($>6\%$). Въпреки че по-ранен мета-анализ (без едновременна употреба на тенопририди-

ни) показва, че GP IIb/IIIa рецепторните инхибитори имат благоприятен ефект върху клиничния изход при диабетици,²⁶⁴ рутинното предварително лечение не потвърждава полза в по-новото изпитване EARLY-ACS.¹⁵¹ По тази причина, със съвременната употреба на високи дози перорални анти-тромбоцитни средства, диабетиците по-скоро нямат полза от рутинно добавяне на GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори.

Превенцията на контраст-индуцираната нефропатия е особено важна при диабетици, подложени на ангиография и/или ПКИ (вижте точка 5.5.4) Няма данни в подкрепа на отлагането на ангиографията при пациенти, лекувани с метформин, тъй като рискът от лактатна ацидоза е пренебрежимо нисък.²⁶⁵ Бъбречната функция трябва да се контролира внимателно след натоварване с контраст.

5.5.4 Хронична бъбречна болест

Бъбречна дисфункция е налице при 30 – 40% от пациентите с NSTEMI-ACS.^{266,267} Бъбречната функция се оценява най-добре по изчислената гломерулна филтрация (eGFR), съгласно уравнението на MDRD, което включва показателите етническа принадлежност и пол. Тя трябва да се изчисли при всички пациенти със съществуваща хронична бъбречна недостатъчност (CKD) или повишен риск от такава. В ежедневната клинична практика, обаче, може да се използва и креатининовият клирънс(CrCl), изчислен по формулата на Cockcroft – Gault. За дефинициите на CKD, моля вижте предишните насоки.³

Пациенти с CKD по-често се представят със сърдечна недостатъчност и без типична гръдна болка.²⁶⁸ Пациенти с NSTEMI-ACS и CKD често не получават препоръчаното от насоките лечение. CKD е свързана с много неблагоприятна прогноза^{266,268} и е независим предиктор на краткосрочна и отдалечена смъртност, и на големи хеморагии при пациенти с NSTEMI-ACS.²⁶⁷

Терапевтични съображения

Въпреки че пациентите с NSTEMI-ACS и CKD са често недостатъчно представени в клинични изпитвания, няма специфична причина тези пациенти да не се лекуват, точно както пациентите без бъбречна дисфункция. Все пак, трябва да се внимава с антитромбозното лечение, поради повишената опасност от хеморагични усложнения.^{168,269,270} Данни от регистри показват, че при пациенти с CKD често има предозиране на антитромбозни средства, по-специално на антикоагуланти и на GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори и по тази причина те са по-податливи на кръвоизливи. Много лекарства с единствена или преобладаваща бъбречна елиминация трябва да се редуцират или дори са противопоказани при пациенти с CKD, включително еноксапарин, фондапаринукс, бивалирудин и ниско-молекулни GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори (таблица 10). В случай на тежка бъбречна недостатъчност, когато фондапаринукс или еноксапарин са противопоказани, трябва да се използва UFH. В регистъра GRACE, обаче, UFH не предпазва от хеморагични усложнения и при UFH се наблюдава постепенно нарастване на хеморагичния риск с понижаване на бъбречната функция, както и при LMWH.²⁶⁹ Предимствата на UFH над другите антикоагуланти при пациенти с CKD са, че антикоагулантната му активност се проследява лесно с aPTT и че той може да бъде неутрализиран бързо в случай на кръвене. Фондапаринукс има много по-безопасен профил от еноксапарин при CKD, което е видно по много по-ниския риск от хеморагични усложнения, наблюдаван в OASIS-5 с фондапаринукс спрямо

Таблица 10: Препоръки за употреба на антитромбозни лекарства при CKD^a

Лекарства	Препоръки
Клопидогрел	Няма информация при пациенти с бъбречна дисфункция.
Прасугрел	Не е необходима корекция на дозата, включително и при краен стадий на бъбречна недостатъчност.
Тикагрелор	Не е необходима редукция на дозата; няма информация при пациенти на диализа.
Еноксапарин	Редукция на дозата до 1 mg/kg веднъж дневно в случай на тежка бъбречна недостатъчност (CrCl <30 mL/min). Да се обсъди контролиране на анти-Ха активност.
Фондапаринукс	Противопоказан при тежка бъбречна недостатъчност (CrCl <20 mL/min). Лекарство на избор при пациенти с умерено редуцирана бъбречна функция (CrCl 30–60 mL/min).
Бивалирудин	Пациенти с умерена бъбречна дисфункция (30–59 mL/min) трябва да получат инфузия с 1.75 mg/kg/h. Ако креатининовият клирънс е <30 mL/min, трябва да се обсъди намаляване на скоростта на инфузията до 1 mg/kg/h. Не е необходима редукция на болусната доза. При пациенти на хемодиализа инфузионната скорост трябва да се намали до 0.25 mg/kg/h.
Абциксимаб	Няма специфични препоръки за употребата на абциксимаб или за корекция на дозата в случай на бъбречна недостатъчност.
Ептифибатид	Инфузионната доза трябва да се редуцира на 1 µg/kg/min при пациенти с CrCl <50 mL/min. Дозата на болуса остава непроменена, 180 µg/kg. Ептифибатид е противопоказан при пациенти с CrCl <30 mL/min.
Тирофибан	Необходимо е съобразяване на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност; намаляване с 50% на болусната доза и скоростта на инфузията при CrCl <30 mL/min.

Препоръките за употреба на лекарствата, включени в тази таблица, могат да варират в зависимост от точната дефиниция на всяко лекарство в държавата, в която се използва.

^aCKD = хронична бъбречна недостатъчност (болест).

CrCl = креатининов клирънс.

еноксапарин. Тикагрелор, сравнен с клопидогрел, в изпитването PLATO, намалява сигнификантно честотата на исхемичните епизоди и смъртността, без значимо нарастване на големите хеморагии, но при числено повече несвързани с процедурата кръвоизливи.²⁷¹

Данни за отражението на инвазивната стратегия върху клиничния изход при пациенти с NSTEMI-ACS и CKD липсват, тъй като много изпитвания на реваскуларизацията при NSTEMI-ACS изключват пациенти с CKD. В един голям регистър, както и в подпроучвания от изпитвания при NSTEMI-ACS, клиничният изход на пациенти с CKD се подобрява с инвазивно лечение, не само при краен стадий на бъбречна недостатъч-

ност, но и в стадия на умерена СКД. В обсервационни проучвания, ранната инвазивна терапия е свързана с по-добра 1-годишна преживяемост при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност, но ползата намалява при по-лоша бъбречна функция и е несигурна при пациенти с бъбречен отказ или на диализа.

Препоръки при пациенти с СКД (хронична бъбречна недостатъчност)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници
Бъбречната функция трябва да се оцени с CrCl или eGFR при пациенти с NSTEMI-ACS, със специално внимание към възрастни лица, жени и пациенти с ниско телесно тегло, тъй като почти нормални стойности на креатинина могат да са свързани с по-ниско от очакваните стойности на CrCl и eGFR.	I	C	-
Пациенти с NSTEMI-ACS и СКД трябва да получат същото антитромботично лечение на първи избор, както пациенти без СКД, при съответна корекция на дозата, в зависимост от тежестта на бъбречната дисфункция.	I	B	269, 270
В зависимост от степента на бъбречна дисфункция има показания за коригиране на дозата или преминаване от фондапаринукс, еноксапарин, бивалирудин към UFH, както и корекция на дозировката на нискомолекулните GP IIb/IIIa инхибитори.	I	B	269, 270
Инфузия на UFH съобразена с aPTT се препоръчва, когато CrCl е <30 mL/min или eGFR е <30 mL/min/1.73 m ² при повечето антикоагуланти (фондапаринукс <20 mL/min).	I	C	-
Хидратация и нискоилизо-осмолярни контрастни вещества в малко количество (<4 mL/kg) се препоръчват при пациенти с NSTEMI-ACS и СКД, предвидени за инвазивна стратегия.	I	B	148, 272
При подходящи за реваскуларизация пациенти с СКД се препоръчва CABG или ПКИ да се извърши след внимателна оценка на отношението риск-полза във връзка с тежестта на бъбречната дисфункция.	I	B	273

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост.
aPTT = активирано парциално тромбoplastино време; CABG = аортокоронарен байпас; СКД = хронична бъбречна недостатъчност; CrCl = креатининов клирънс; eGFR = изчислена гломерулна филтрация; GP = гликопротеин; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без ST-елевация; ПКИ = прекутанна коронарна интервенция; UFH = нефракциониран хепарин.

Пациенти с СКД са с повишен риск от контраст-индуцирана нефропатия. Този риск нараства при пациенти в по-напреднала възраст и с диабет. В случай на спешна ангиография, рискът от контраст-индуцирана нефропатия трябва да бъде съпоставен с исхемичния риск. Хидратацията преди (12 h) и след (24 h) ангиография и/или ангиопластика е стратегията с най-голямо доказано значение за намаляване на риска от тази нефропатия. Количеството на контрастното вещество трябва да остане <4 mL/kg. Повече подробности са дадени в Ръководството на ESC за реваскуларизация.¹⁴⁸ Поради липсата на проспективни данни, изборът на реваскуларизационен метод и вид на стента трябва да се направят както при стабилна CAD, с обръщане на особено внимание върху индивидуалния риск и очакваната продължителност на живота на пациента.

5.5.5 Систолна левокамерна дисфункция и сърдечна недостатъчност

Сърдечната недостатъчност е едно от най-честите и смъртоносни усложнения на NSTEMI-ACS,²⁷⁴ въпреки че честотата ѝ вероятно е намаляла.⁵⁰ И ЛКИФ (LVEF), и сърдечната недостатъчност са независими предиктори на смъртност и други големи неблагоприятни сърдечни събития при NSTEMI-ACS.

Сърдечната недостатъчност е по-честа при по-възрастни пациенти и е свързана с по-лоша прогноза. При пациенти, представящи се със сърдечна недостатъчност без гръдна

Препоръки при пациенти със сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници
β-блокери и ACE инхибитори/ARBs, правилно титрирани, са показани при пациенти с NSTEMI-ACS и LV дисфункция с или без белези на сърдечна недостатъчност.	I	A	275
Алдостеронови инхибитори, за предпочитане еплеренон, са показани при пациенти с NSTEMI-ACS, LV дисфункция и сърдечна недостатъчност.	I	A	275–277
Препоръчва се пациентите с NSTEMI-ACS и LV дисфункция или сърдечна недостатъчност да бъдат подложени на коронарна реваскуларизация, ако са подходящи за такава.	I	A	209
Пациенти с NSTEMI-ACS и тежка LV дисфункция трябва да бъдат обсъдени след 1 месец за инструментална терапия (CRT и/или имплантируем кардиовертер-дефибрилатор) в допълнение към оптимална медикаментозна терапия, когато има показания.	IIa	B	275, 278

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост.
ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин-рецепторен блокер; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; LV = левокамерна; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без ST-елевация.

болка, ОКС може да бъде труден за диагностициране, поради покачване на тропонина, свързано с острата сърдечна недостатъчност. При тези пациенти може да се окаже невъзможно разграничаването на изолирана остра сърдечна недостатъчност от NSTEMI, усложнен със сърдечна недостатъчност. За разграничаване на двете състояния може да се наложи коронарна ангиография.

Терапевтични съображения

Пациенти с NSTEMI-ACS и сърдечна недостатъчност по-рядко получават утвърдени терапии, включително β -блокери и ACE инхибитори или ангиотензин-рецепторни блокери (ARBs), коронарна ангиография и реваскуларизация.^{50,274} Всички препоръки, изведени от проучвания след МИ могат да бъдат екстраполирани към пациентите с NSTEMI-ACS и сърдечна недостатъчност и са дадени в съответните указания.²⁷⁵

5.5.6 Екстремно телесно тегло

Ниското телесно тегло е свързано с повишен риск от смърт или МИ и най-вече от кръвоизлив, който най-често се дължи на неправилно дозиране на антитромбозните средства.²⁷⁹ Нормални стойности на креатинин при пациенти с ниско телесно тегло могат да крият бъбречна недостатъчност, особено при възрастни пациенти, което може да увеличи риска от токсичност или вторични ефекти на лекарствата с ренална екскреция. Поради това, при пациенти с ниско телесно тегло се препоръчва изчисляване на CrCl и съответна корекция на дозировките на i.v. лекарства.

Въпреки че затлъстяването е свързано с по-висок риск от коронарни събития сред населението, обезните пациенти с NSTEMI-ACS показват по-добра вътреболнична и 1-годишна преживяемост, включително по-нисък хеморагичен риск, което е наречено „парадокс на затлъстяването“.^{279,280} Обезните пациенти имат повече рискови фактори, но са по-млади. По принцип, при тези пациенти има по-голяма вероятност да получат доказани терапии, което вероятно обяснява по-добрата клинична изход.²⁸⁰

5.5.7 Необструктивна коронарна болест

Доста висок дял (~15%) пациенти с NSTEMI-ACS имат нормални коронарни артерии или необструктивни лезии. Патофизиологията на NSTEMI-ACS не е хомогенна и възможните механизми включват: коронарен спазъм (ангина на Prinzmetal), интрамурална плака, усложнена от остра тромбоза с последваща реканализация, коронарен емболизъм и „Х синдром“

При пациенти, приети със suspecten NSTEMI-ACS, демонстрацията на нормални или почти нормални коронарни артерии с ангиография е диагностично предизвикателство. Все пак, промените на ST-сегмента и освобождаването на биомаркери при пациенти с типична гръдна болка и проходими коронарни артерии без сигнификантни стенози може да се дължи по-скоро на истинска некроза, отколкото на фалшиво-позитивни резултати. Има тенденция това да се среща по-често при жени. Съответно, атеросклеротично обременяване може да е налице, дори и в отсъствие на ангиографски сигнификантни стенози, защото то може да е дифузно и да води до ремоделиране на артериалната стена, при което стената задебелява и се уголемява навън, без запълване на лумена. Прогнозата при тези пациенти изглежда по-добра от тази при пациенти с NSTEMI-ACS и сигнификантна коронарна атеросклероза и по тази причина те заслужават оптимална антитромбозна терапия и вторична превенция с антитромбозитни средства и статини.²⁸¹

Вариантната ангина на Prinzmetal е често неразпознат синдром на гръдна болка в резултат на миокардна исхемия, която не се провокира от физическо натоварване или емоционален стрес, и е съпроводена от преходна елевация на ST-сегмента. Подлежащият патофизиологичен механизъм е спазъм на епикардна коронарна артерия, който може да настъпи в места на тежка фокална стеноза, но в типичните случаи се наблюдава ангиографски в сегменти с минимална атеросклеротична болест. Има тенденция пациентите с вариантна ангина да са по-млади от тези с конвенционален NSTEMI-ACS и те често са сериозни пушачи. Симптоматиката често е тежка и може да бъде придружена от синкоп. Присъщите на ангина на Prinzmetal показват тенденция към съгъстване между полунощ и 8 часа сутринта. Спазъмът може да е спонтанен или да се провокира от ацетилхолин, „студова пресорна“ проба или хипервентиляция. Основната терапия при ангина на Prinzmetal е приложение на калциеви антагонисти с доказана ефективност за предотвратяване на коронарните спазми, самостоятелно или в комбинация с нитрати. Те трябва да се предписват в максимални поносими дози.

Терминът „синдром Х“ се употребява за описание на пациенти с ангина, провокирана от физическо усилие, депресия на ST-сегмента по време на стес-теста и необструктивни коронарни артерии при ангиографията. Гръдната болка може да е с нарастваща честота и интензивност или да настъпи в покой. Пациентите могат да се представят с типични белези на нестабилна ангина. Прогнозата обикновено е отлична. Действителната причина за синдрома не е установено, но той е свързан най-често с нарушена ендотел-зависима артериална вазодилатация, намалена продукция на азотен оксид и засилена чувствителност към симпатикова стимулация. Нараства информацията, че такива пациенти често имат засилен отговор към болка. Тъй като прогнозата е благоприятна, най-важната терапия е успокояване и облекчаване на симптоматиката, за което ефективно се използват нитрати, β -блокери и калциеви антагонисти.

Апикалното балониране (Tako-Tsubo кардиомиопатия) може да се представи клинично като STEMI или NSTEMI-ACS и се характеризира с нормални коронарни артерии при ангиография, придружени от апикална, а понякога медио-венстрикулярна или базална акинезия, несвързана с територията на конкретна коронарна артерия. Тя е по-честа при жени и настъпва в типичните случаи след голям емоционален стрес. ЛК дисфункция е по принцип обратима в рамките на дни до седмици.

В редки случаи, NSTEMI-ACS с нормална или почти нормална коронарна ангиограма е свързан с коронарен емболизъм, поради предсърдно мъждене (ПМ, AF) или предсърдно трептене. Тъй като ПМ често е останало клинично неразпознато, честотата на този механизъм на NSTEMI-ACS вероятно се подценява.

5.5.8 Анемия

Анемията е свързана с по-лоша прогноза (сърдечно-съдова смърт, МИ или рекурентна исхемия) в рамките на ОКС.⁶⁹ В следболничната фаза, персистирането или влошаването на анемията е свързано с повишена смъртност или сърдечна недостатъчност, спрямо пациенти, които нямат анемия или анемията им оздравява.²⁸² Анемията е свързана с повече придружаващи състояния, като по-голяма възраст, диабет и бъбречна недостатъчност, но и с други не-сърдечносъдови състояния (хеморагична диатеза или злокачествени заболявания), които са отчасти отговорни за неблагоприятната

Препоръки при анемия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници
Ниският входящ хемоглобин е независим маркер за риск от исхемични и хеморагични събития и по тази причина се препоръчва изследване на хемоглобин за рисковата стратификация	I	B	69, 283
Кръвопреливане се препоръчва само при компрометиран хемодинамичен статус или хематокрит <25%, или хемоглобин <7 g/dL.	I	B	287

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

прогноза. Доказано е, че изходният хемоглобин е независим предиктор на хеморагичен риск: колкото по-нисък е той, толкова по-висок е рискът от свързани с процедура и неprocedureни хеморагии.²⁸³

Поведението при пациенти с NSTEMI-ACS и анемия е емпирично. Важно е да се идентифицира причината за анемията, особено ако се дължи на окултно кървене. Специално внимание трябва да се обърне на антитромбоцитната терапия. Употребата на DES трябва да се ограничи, поради нуждата от продължителна DAPT. Показанието за ангиография и мястото на достъп (радиален достъп) трябва да се обсъди критично, за да се избегне допълнителна кръвозагуба.^{284,285} Трансфузии на еритроцити трябва да се прилагат само при строги показания, тъй като има данни, че трансфузиите са свързани с повишена смъртност при пациенти с NSTEMI-ACS. Обсервационни проучвания показват, че трансфузиите трябва да се избягват при хематокрит >25% и добре толерирана анемия.²⁸⁶

5.5.9 Хеморагии и трансфузии

Хеморагията е най-честото не-исхемично усложнение, наблюдавано при лечението на NSTEMI-ACS, както и в други клинични ситуации, като STEMI, ПКИ и кардиохирургия. В предишните препоръки,³ значението на хеморагиите беше разгледано в подробности, потвърдени и в нови проучвания. По тази причина, настоящият документ се фокусира само върху нови данни.

Поради липса на общоприета дефиниция за хеморагия, истинската ѝ честота е все още трудна за оценка в изпитванията и регистрите. „Универсалната дефиниция“ на хеморагията, предложена от Консорциум за академични изследвания на хеморагията (Bleeding Academic Research Consortium), може да спомогне оценката на хеморагиите да стане по-обективна в бъдещето.²⁸⁸ Интересно е, че съобщаваната честотата на кръвоизливите, отразена в регистрите, намалява през последните 7 години, въпреки по-честата употреба на агресивни фармакологични терапии с двойна или тройна антитромбоцитна терапия плюс антикоагуланти и по-честата употреба на инвазивни стратегии за диагностични или терапевтични цели.²⁸⁹ Това може да означава, че клиницистите са осъзнали по-явно риска, който носят хеморагиите при лечението на ОКС, и че те вероятно са променили терапевтичното си поведение по съответен начин.

Независимо от използваната скала за оценка на хеморагиите, много съобщения потвърждават дозо-зависимата връзка между хеморагии и риск от смърт или други исхемични събития. Доказано е, че големите хеморагии увеличават четири-кратно риска от смърт, пет-кратно риска от рекурентен МИ и три-кратно риска от инсулт до 30-ия ден.²⁹⁰ Тези данни бяха потвърдени в допълнителни анализи на регистъра GRACE и в клинични изпитвания, като OASIS-5²⁹¹ и ACUITY.²⁹² Малките хеморагии също могат да повлияят на клиничния изход, макар и в по-малка степен.

Хеморагиите са проучени широко в началната фаза на ОКС (т.е. през първите 30 дни), докато хеморагичният риск, предизвикан от продължителната мощна антитромбоцитна терапия (от 30-ия ден до края на проследяването или за 1 година), е по-слабо анализиран. В проучването CURE,¹¹¹ рискът от голям кръвоизлив е 1.54% в плацебо-групата и 2.01% в групата с клопидогрел през първите 30 дни; съответните данни след 30-ия ден до една година са 1.18% за плацебо и 1.75% за клопидогрел. В TRITON, което е с инвазивен протокол, честотата на големите хеморагии е 1.23% за клопидогрел vs. 1.71% за празугрел след 30-ия ден до 450 дни.²⁹³ За проучването PLATO съответните стойности не са налични. Не се наблюдава разлика в общата честота на големите хеморагии, но с времето се натрупва постепенно излишък от несвързани с CABG големи хеморагии с hazard ratio (HR) 1.19 (95% CI 1.02 – 1.38; P <0.03) за 1 година.¹³² В условията на стабилна съдова болест се наблюдава същото постепенно покачване на хеморагичния риск с клопидогрел vs. плацебо, с HR 1.88 (95% CI 1.45 – 2.45; P = 0.001) след 1-годишно проследяване.²⁹⁴ И така, хеморагичният риск е най-голям през първите 30 дни, но дългосрочното излагане на мощни антитромбоцитни средства води до постоянно нарастване на риска от хеморагии.

Независимите предиктори на голяма хеморагия, установени в изпитванията и регистри, са входящите характеристики, по-специално възраст, женски пол, анамнеза за хеморагия, начален хемоглобин, диабет и бъбречна недостатъчност. Влошаващата се бъбречна функция, особено за стойности на CrCl <60 mL/min, дава голямо отражение върху хеморагичния риск. Терапевтичните схеми също играят голяма роля. Хеморагичният риск нараства с броя на използваните анти-тромбоцитни средства, включително антикоагуланти, аспирин, P2Y₁₂ рецепторни инхибитори и особено GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори, както и с по-честото използване на феморален, отколкото на радиален достъп.^{284,285} Допълнително, превишените лекарствени дозировки, чести при пациенти с най-висок хеморагичен риск, като жени, възрастните или пациенти с бъбречна недостатъчност, имат голямо отражение върху хеморагичния риск.¹⁶⁸ Нещо повече, комбинацията от DAPT и VKAs, често формално показана при пациенти с ОКС, има потенциал да увеличава хеморагичния риск.²⁹⁵ Относно скоростите за хеморагичен риск, вижте точка 4.4.

Механизмите, които водят до негативно отражение на хеморагиите върху клиничния изход, остават неясни. Главната компонента на риска е вероятно необходимостта да се спре антитромбоцитната и антитромбоцитната терапия при настъпване на кръвоизлив, тъй като това води до повишен риск от исхемични събития, особено стент-тромбоза след ПКИ. Освен това, тъй като рисковите фактори за кървене и исхемични събития до голяма степен се припокриват, възможно е по-високорисковите пациенти да са изложени едновременно на тези два риска и на най-агресивните медикаментозни и инвазивни стратегии. В регистър

GRACE, нарастването на хеморагичния риск с влошаване на бъбречната функция върви успоредно с нарастване на смъртността. Тази констатация беше потвърдена в post-hoc анализ на проучването OASIS-5, който показва, че хеморагичният риск е отражение на нарастващия GRACE рисков скор.²⁹⁶ Оттук, настъпването на кръвоизлив е може би просто ускоряващ фактор за по-неблагоприятен изход при поначало уязвими пациенти. Други фактори могат също да допринесат за по-висока смъртност при пациентите с хеморагия, а именно хемодинамичните последиствия от кървенето, потенциално вредните ефекти на кръвопреливането и протромбозното или провъзпалителното състояние, провокирани от хеморагията.^{297,298}

Овластяване на хеморагичните усложнения

Превенцията на кървенето стана толкова важна цел, колкото превенцията на исхемичните събития. По тази причина, оценката на риска при пациенти с NSTEMI-ACS трябва да бъде адресирана към риска както от тромботични, така и от хеморагични усложнения. Превенцията на хеморагиите включва избор на по-безопасни лекарства, правилна дозировка (съобразена с възрастта, пола и CrCl), намалена продължителност на антитромбозното лечение, употреба на комбинации от антитромбозни и антитромбоцитни средства, отговарящи на доказаните показания, избор на радиален вместо феморален достъп при прилагане на инвазивна стратегия.²⁹⁹ В обединен анализ на данни от проучванията ACUITY и HORIZONS беше доказано, че употребата на затварящи артерията устройства (closure devices) и бивалирудин, вместо конвенционални антикоагуланти плюс GP IIb/IIIa рецепторни антагонисти, повлиява благоприятно хеморагичния риск.³⁰⁰

Гастро-интестиналните кръвоизливи съставляват ~50% от всички спонтанни хеморагични събития по време на началната фаза на ОКС. Следователно, в началната фаза на ОКС има показания за инхибитори на протонната помпа, особено при пациенти с анамнеза за гастро-интестинален кръвоизлив или пептична язва. Потенциалното взаимодействие на клопидогрел с омепразол и по слабо за другите инхибитори на протонната помпа, вероятно няма клинично значение (вижте точка 5.2.2).

Малките хеморагии, освен ако не се повтарят, не изискват спиране на активното лечение. Големите хеморагии, например гастро-интестинални, ретроперитонеални, интракраниални, или други тежки кръвозагуби изискват едновременно спиране и неутрализация на антитромбоцитната и антитромбозната терапия, ако кръвоизливът не може да се овладее със съответна намеса. Може да не е необходимо прекъсване на лечението с антитромбозни средства, ако може да се осъществи пълен контрол на кръвотечението с локални мерки. В клиничната практика, рискът от спиране на антитромбозното лечение трябва да се съпостави с риска от тромбоза, особено ако пациентът е с имплантиран стент.

UFH може да се инхибира с еквимоларни концентрации на протамин сулфат. Протамин сулфат има по-слаба роля за неутрализацията на еноксапарин и няма ефект върху фондапаринукс или бивалирудин. Бивалирудин има много кратък полуживот, което означава, че най-често не е необходимо да се неутрализира. В случая с фондапаринукс се препоръчва приложение на рекомбинантен фактор VIIa, но то е свързано с повишен риск от тромботични усложнения.³⁰¹ Не е известен антидот на необратимите антитромбоцитни средства, като аспириин, клопидогрел или празугрел. По тази причина, действието им може да се неутрализира само с преливане

Препоръки при хеморагичните усложнения

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници
Препоръчва се оценка на индивидуалния хеморагичен риск, въз основа на входящите характеристики (използване на рискови скорове), вида и продължителността на фармакотерапията.	I	C	83
Лекарства или комбинации от лекарства и нефармакологични процедури (съдов достъп), за които се знае, че носят по-нисък риск от кървене, са показани при пациенти с висок хеморагичен риск.	I	B	196, 285, 299
Спиране и/или неутрализация едновременно на антикоагулантната и антитромбоцитната терапия са показани в случай на голяма хеморагия, освен когато тя може да бъде овладяна в достатъчна степен със специфични хемостазни мерки.	I	C	-
Едновременно приложение на инхибитори на протонната помпа и антитромбозни средства се препоръчва при пациенти с повишен риск от гастро-интестинален кръвоизлив.	I	B	125-127
Малките хеморагии трябва да се овладяват предимно без спиране на активното лечение.	I	C	-
Спирането на антитромбоцитните лекарства и неутрализацията на активността им чрез преливане на тромбоцитна маса трябва да се съобрази с приложените лекарства и тежестта на хеморагията.	I	C	-
Хемотрансфузията може да има вредни последиствия върху клиничния изход и по тази причина е показана само след индивидуална преценка и въздържане от нея при хемодинамично стабилни пациенти с хематокрит >25% или стойности на хемоглобин >7 g/dL.	I	B	287, 298
Еритропоетин не е показан като лечебно средство при анемия или кръвозагуба.	III	A	303

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

на пресни тромбоцити. Това се отнася до голяма степен и за тикагрелор скоро (<3 дни) след спирането му.

GP IIb/IIIa рецепторните инхибитори има различни фармакологични свойства, които е важно да се имат предвид при оценка на възможностите за неутрализация. Малките молекули (тирофибан и ептифибатид) се свързват обратимо с рецептора и се елиминират бързо през бъбрека, в резултат на което възстановяването на нормалната тромбоцитна функция може да се очаква в рамките на 4 – 8 h след спиране на инфузията. При абсиксимаб, възвръщането на нормалната тромбоцитна функция отнема ~48 h след спиране на лекарството.

Антитромбоцитните и/или антикоагулантните средства не трябва да се възобновяват преди да са изминали минимум 24 h след постигането на пълен контрол над кръвоизлива.

Влияние на хемотрансфузията

Хемотрансфузиите имат вреден ефект (повишение на смъртността и МИ, както и на белодробните инфекции) в много клинични ситуации, включително ОКС, ПКИ, кардиохирургия и спешни грижи при критични състояния.^{286,298} Механизмът на неблагоприятните ефекти на хемотрансфузиите е многостранен и най-вече – но не единствено – свързан със съхраняването на кръвта. Неблагоприятният ефект на хемотрансфузията върху клиничният изход е в пряка зависимост от най-ниските стойности на хематокрита или хемоглобина, при които се прилага преливането. Хемотрансфузията има благоприятен ефект, ако се приложи при стойности на хематокрит <25%, но не и над тази стойност.^{286,298} В този смисъл се оказва, че рестриктивната трансфузионна политика с пълна стойност 7 g/dL и прицелна стойност 9 – 10 g/dL на хемоглобина води до по-добър клиничен изход, отколкото либералната трансфузионна политика в условията на спешни грижи.^{287,302} При хемодинамично стабилни пациенти все по-често се препоръчва обсъждане на трансфузия само при стойности на хемоглобина <7 g/dL, но тези ограничения не са приложими при пациенти с нестабилно хемодинамично състояние.

Терапия с желязни препарати и еритропоетин

Терапията с желязни препарати е необходима при анемия, свързана с желязен дефицит или кръвоизлив с масивна кръвозагуба. Лечението на желязния дефицит включва продължително перорално приложение на желязни препарати. I.v. приложение на желязо може да се наложи при трудно понасяне на пероралната терапия. Едновременното приложение на еритропоетин или негови производни в условията на ОКС не е разрешено, поради повишен риск от дълбока венозна тромбоза, инсулт и остри коронарни събития.³⁰³

5.5.10 Тромбоцитопения

По време на лечението на NSTEMI-ACS може да настъпи тромбоцитопения. Тромбоцитопенията се дефинира, като понижение на броя на тромбоцитите <100 000/ μ L или спад с >50% спрямо входящия тромбоцитен брой. Тромбоцитопенията се счита за умерена при брой на тромбоцитите между 20 000 и 50 000/ μ L и тежка, ако е <20 000/ μ L.

В условията на ОКС се срещат два вида лекарствено-индуцирана тромбоцитопения, а именно: хепарин-индуцирана (HIT) и GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор-индуцирана тромбоцитопения, с различна прогноза за всеки вид. Пълна информация за различните видове тромбоцитопения може да се намери в предишните указания.³

Препоръки по отношение на тромбоцитопенията

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Незабавно спиране на GP IIb/IIIa рецепторните инхибитори и/или хепарин (UFH или LMWH) е показано в случай на сигнификантна тромбоцитопения (<100 000/ μ L или спадане с >50% на броя на тромбоцитите), настъпваща по време на лечението.	I	C
Тромбоцитна трансфузия с или без въвеждане на фибриноген с прясно замразена плазма или криопреципитат, в случай на кръвоизлив, е показана при тежка тромбоцитопения (<10 000/ μ L) предизвикана от GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори.	I	C
Спиране на хепарин (UFH или LMWH) е показано в случай на документирана или suspectна HIT, който при тромботични усложнения да се замести от DTI.	I	C
Приложение на антикоагуланти с нисък риск за HIT или без риск за HIT (напр. фондапаринукс или бивалирудин), или хепарин (UFH, LMWH), но за кратък срок, се препоръчват с цел избягване на HIT.	I	C

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

DTI = директен тромбинов инхибитор; GP = гликопротеин; HIT = хепарин-индуцирана тромбоцитопения; LMWH = ниско-молекулен хепарин; UFH = нефракциониран хепарин.

HIT трябва да се подозира, когато броят на тромбоцитите спадне с >50% или тромбоцитите станат <100 000/ μ L. Тя настъпва в до 15% от случаите, лекувани с UFH, среща се порядко с LMWH и не се наблюдава при лечение с фондапаринукс. Задължително терапията с UFH или LMWH да се спре незабавно, веднага щом се появи съмнение за HIT. Задължително се започва алтернативна антитромбозна терапия, дори и при липса на тромботични усложнения. Може да се използват хепароиди, като например данапароид натрий, въпреки че са наблюдавани *in vitro* кръстосани реакции с UFH или LMWH, които както изглежда не водят до тромбоза. Друга възможност е да се използват директни тромбинови инхибитори, като аргатробан, хирудин или техни производни, които не носят риск от тромбоцитопения и дават възможност за продължителна и контролируема антитромбозна активност, която може да се мониторира с aPTT, но дозовият отговор няма линеен характер и добива формата на плато при по-високи дози. Фондапаринукс също има потенциал за употреба в такива ситуации, тъй като има мощен антитромбозен ефект, без кръстосана реакция с тромбоцитите; той, обаче, не е одобрен за това показание.

GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор-индуцирана тромбоцитопения се съобщава с честота, варираща от 0.5% до 5.6% в клинични изпитвания, в зависимост от използваното вещество. Тежката и дълбока тромбоцитопения, дължаща се на GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори, може да остане безсимптомна, с единствено незначителни хематоми около съдовия достъп и леко сълзене. Големи хеморагии са редки, но могат да бъдат живото-застрашаващи. Препоръчва се при всички пациенти, лекувани с GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори, да се направи преброяване на тромбоцитите до 8 часа след началото на лекарствената инфузия или в случай на кървене при всички GP IIb/IIIa рецепторни ин-

хибитори. Ако броят на тромбоцитите спадне под 10 000/ μ L, се препоръчва спиране на GP IIb/IIIa рецепторния инхибитор, както и на UFH или еноксапарин. Трансфузия на тромбоцити се препоръчва в случай на кръвоизлив. Препоръчва се и въвеждане на фибриноген с прясно замразена плазма или криопреципитат, самостоятелно или в комбинация с тромбоцитна трансфузия.

5.6. Дългосрочно поведение

Вторичната превенция има първостепенно значение, тъй като исхемичните събития продължават да показват висока честота след острата фаза. В база данни на 16 321 пациенти с ОКС, 20% са ре-хоспитализирани, а 18% от мъжете и 23% от жените >40 годишна възраст са починали през първата година след съответното исхемично събитие.³⁰⁴

В този контекст, вторичната превенция оказва голямо влияние върху дългосрочния клиничен изход. Дългосрочното поведение след NSTEMI-ACS е описано подробно в предишната версия на препоръките и остава валидно.³ Допълнително, подробни препоръки за вторична превенция са широко застъпени в ръководството на ESC за вторична сърдечно-съдова превенция в клиничната практика.²⁵² Ръководството на ESC се отнася за всички пациенти с риск от сърдечно-съдова болест или с манифестна сърдечно-съдова болест. Установената сърдечно-съдова болест поставя пациента във високо-рисковата група. Ръководството на American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) за вторична превенция обръща специално внимание на групата пациенти след остро сърдечно събитие (вторична превенция).³⁰⁵ По тази причина, този раздел се фокусира само върху напредъка в тази област. За повече подробности, вижте гореспоменатите документи. За специфичните цели при вторичната превенция и лечение на сърдечно-съдовите рискови фактори, моля вижте таблицата, дадена в електронния вариант на приложенията (<http://www.escardio.org/guidelines>).

Трябва да се изпълняват всички мерки и терапии с доказана ефикасност за вторична превенция: промени в начина на живот, контрол на рисковите фактори и предписване на фармакологични средства с доказана ефикасност, а именно аспирин, P2Y₁₂ рецепторни инхибитори, β -блокери, статини, ACE инхибитори или ARBs и еплеренон. Напоследък беше демонстрирано, че пациентите с NSTEMI-ACS без освобождаване на сърдечни биомаркери (нестабилна ангина) по-рядко получават съобразена с препоръките вторична фармакологична превенция, в сравнение с пациентите с NSTEMI.⁵⁹ По тази причина, трябва да се подчертае, че всички пациенти с ОКС имат полза от комплексната вторична превенция.

Включването в програма за сърдечна рехабилитация/вторична профилактика може да засили комплайанса на пациента към медикаментозния режим и се препоръчва специално на тези с повече модифицируеми рискови фактори и на умерено до високо-рискови пациенти, при които е необходимо контролирано поведение. Ползата, свързана с мерките за вторична превенция, е документирана в проследяващо проучване при пациенти от изпитването OASIS-5. В това проучване, пациенти с NSTEMI-ACS са поощрени да се придържат към здравословна диета, редовна физическа активност и спиране на тютюнопушенето 30 дена след началото на симптоматиката. Пациенти, които са се придържали към диета и физическа активност, показват RRR 54% за МИ, инсулт или смърт (OR 0.46; 95% CI 0.38 – 0.57; P<0.0001), а тези, които са се отказали от пушене, показват RRR 43% за

Препоръки за лекарства за вторична превенция (вижте отделни препоръки за анти тромбозно лечение)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници
β -блокери се препоръчват при всички пациенти с намалена ЛК систолна функция (LVEF \leq 40%).	I	A	314
ACE инхибитори са показани до 24 h при всички пациенти с LVEF \leq 40% и при пациенти със сърдечна недостатъчност, диабет, хипертония или ХБН, ако няма противопоказания.	I	A	315, 316
ACE инхибитори се препоръчват при всички други пациенти за превенция на исхемичните рецидиви, с предпочитание към средства и дози с доказана ефикасност.	I	B	309, 310
ARBs се препоръчват при пациенти, които не понасят ACE инхибитори, с предпочитания към средства и дози с доказана ефикасност.	I	B	311, 317
Алдостеронова блокада с еплеренон е показана при пациенти след МИ, които вече приемат ACE инхибитор и β -блокери и имат LVEF \leq 35% и диабет или сърдечна недостатъчност, без сигнификантна бъбречна дисфункция [серумен креатинин >221 μ mol/L (>2.5 mg/dL) за мъже и >177 μ mol/L (>2.0 mg/dL) за жени] или хиперкалиемия.	I	A	276, 277
Препоръчва се статинова терапия с прицелни стойности на LDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL), започнати скоро след постъпването.	I	B	313

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин-рецепторен блокери; ХБН = хронична бъбречна недостатъчност; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; ЛК = левокамерна; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; МИ = миокарден инфаркт.

МИ (OR 0.57; 95% CI 0.36 – 0.89; P = 0.0145).³⁰⁶ Две други проучвания потвърждават, че прилагането на мерки за вторична превенция след ОКС спасява поне толкова животи, колкото активното лечение в острата фаза.^{307,308}

ACE инхибиторите имат доказано значение за вторичната превенция^{309,310} и са особено показани при пациенти с намалена ЛК функция. При пациенти, които не понасят ACE инхибитори, ARBs са утвърдена алтернатива, а телмисартан не отстъпва на рамиприл в голямо проучване и има по-малко нежелани ефекти от ACE инхибиторите.³¹¹ Комбинацията от ACE инхибитор и ARB по принцип не се препоръчва. Както

Таблица 11: Критерии за качествени мерки при пациенти с NSTEMI

• Употреба на аспирин
• Употреба на клопидогрел/прасугрел/тикагрелор
• Употреба на UFH/енксапарин/фондапаринукс/бивалирудин
• β -блокатор при изписване на пациенти с ЛК дисфункция
• Употреба на статини
• Употреба на АСЕ-инхибитор или ARB
• Употреба на ранни инвазивни процедури при пациенти с умерен до висок риск
• Съвет/консултация за спиране на тютюнапушенето
• Включване в програма за вторична превенция/сърдечна рехабилитация

АСЕ = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин-рецепторен блокатор; ЛК = левокамерна; NSTEMI, миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента; UFH = нефракциониран хепарин.

при АСЕ инхибиторите, трябва да се приеме, че заключението за ARBs са приложими при пациенти с пресен NSTEMI-ACS.

Алдостероновите антагонисти, а именно еплеренон, доказано понижават сърдечно-съдовата смъртност след МИ при пациенти с намалена ЛК функция (LVEF $\leq 35\%$), дори и при пациенти с лека симптоматика.²⁷⁷ Съответно, тези резултати могат да се екстраполират към пациенти с NSTEMI-ACS и понижена ЛК функция.

Статини се препоръчват при всички пациенти с NSTEMI-ACS (ако няма противопоказания), независимо от стойностите на холестерола, започват се рано (в рамките на 1 – 4 дни) след постъпването, с цел достигане на стойности на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) < 2.6 mmol/L (< 100 mg/dL). Тази препоръка се основава на няколко мащаби-

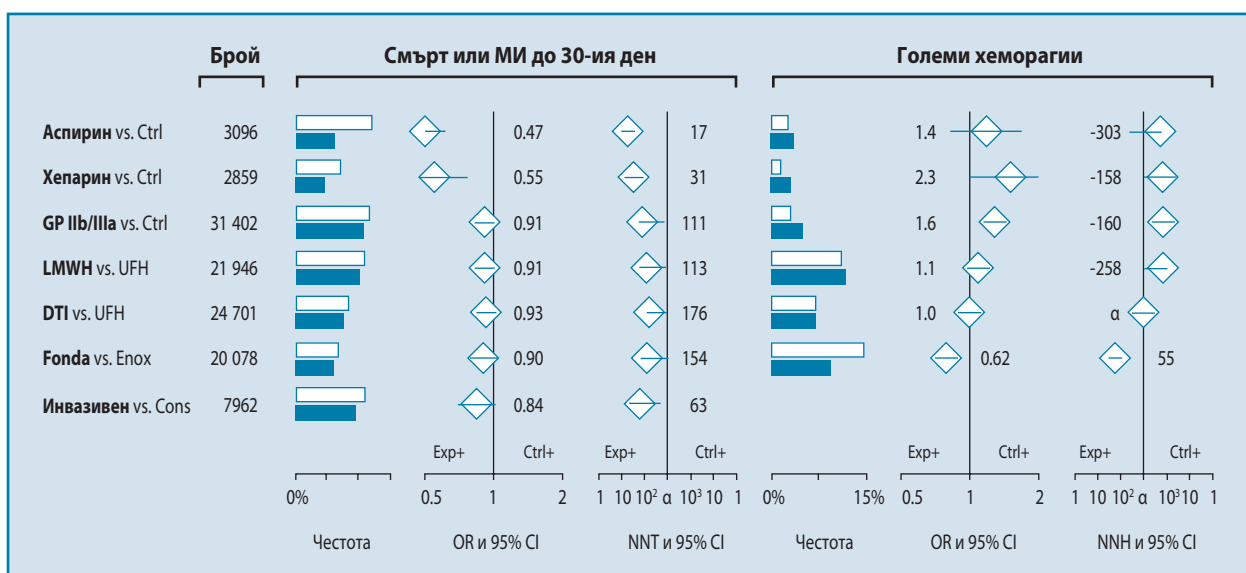
ни изпитвания с аторвастатин и правастатин. Мета-анализ на ранната статинова терапия не разкрива полза за клиничния изход през първите 4 месеца.³¹² Удълженото проследяване за 2 години, обаче, е свързано с 19% редукция на смъртността и сърдечно-съдовите събития. Още по-голяма редукция на неблагоприятните събития се демонстрира при намаляване на стойностите на LDL-C до < 1.81 mmol/L (< 70 mg/dL).³¹³ Дозировката за получаване на максимална полза се оказва висока (напр. 80 mg аторвастатин). Ефектът изглежда независим от и адитивен на противо-възпалителния ефект (редукция на hsCRP) на статините. Не е ясно дали резултатите, наблюдавани с аторвастатин и правастатин се отнасят за целия лекарствен клас.

6. Критерии за качествени мерки

Отклоненията в приложението на доказани стратегии водят до промяна на клиничния изход. Няколко големи регистри показват пропуски в лечението на пациенти с NSTEMI по отношение на изискванията на съвременните препоръки. Често се среща недостатъчно използване на доказани лечебни средства. Спазването на препоръките води до подобрене на клиничния изход при ОКС, включително намаляване на смъртността.³¹⁸ Следователно, трябва да се даде приоритет на по-доброто спазване на доказаните препоръки.

Отношението полза/риск на препоръчаните терапии, изразено в показателите NNT (numbers needed to treat) и NNH (numbers needed to harm), може да се оцени, както е показано на *фигура 4*.

Силно се поощрява редовен контрол на спазването на показателите за медицинско поведение, за да се подобри

**Фигура 4:** Полза и риск при различни терапевтични подходи.

CI = confidence interval, доверителен интервал; Cons = консервативен (подход); Ctrl = контролна група; DTI = директен тромбинов инхибитор; Enox = еноксапарин; Exp + = експериментална терапия; Fonda = фондапаринукс; GP = гликопротеин; LMWH = ниско-молекулен хепарин; МИ = миокарден инфаркт; NNH = numbers needed to harm; NNT = numbers needed to treat; OR = odds ratio; UFH = нефракциониран хепарин.

Препоръки за прилагане на критерии за качество

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се разработване на регионални и/или национални програми, целящи системна оценка на качеството и осигуряване на обратна връзка с всяка болница.	I	C

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

качеството на лечението и да се сведат до минимум нежеланите отклонения от доказаните медицински мерки. Последователното приложение на терапии, основаващи се на солидни данни (*фигура 4*), може да има по-голям ефект върху сърдечно-съдовото здраве в реалния живот, отколкото в подбрани за изпитване популации, особено при комбинирано използване на няколко ефективни терапевтични методи. Такива програми се прилагат успешно в няколко страни, включително Швеция [регистър RIKS-HIA (Register of Information and Knowledge about Swedish heart Intensive care Admissions)], Обединеното кралство [регистър MINAP (Myocardial Infarction National Audit Project)], Германия, Италия и Израел на регионален принцип, или като периодични програми в много други страни. Такива програми за оценка на качеството са предложени и разработени и от ESC чрез регистъра на ОКС (ACS Registry) в рамките на програмата Euro heart Survey.

Най-полезните критерии за качество, целящи контрол и подобряване на стандарта на медицинското обслужване при NSTEMI са изброени в *таблица 11*.

7. Стратегии на поведение

Този раздел обобщава диагностичните и терапевтичните стъпки, обсъдени подробно в предишни раздели, и превръща основните им елементи в чек-листи и алгоритми на поведение. Това позволява стандартизация на рутинните клинични действия и по този начин подобрява качеството на медицинските грижи. Все пак, специфични находки при индивидуални пациенти могат да доведат до обосновани отклонения от предлаганата стратегия, тъй като NSTEMI-ACS обхваща разнороден спектър от пациенти с различни степени на риск от смърт, МИ или рецидив на МИ. За всеки пациент лекарите трябва да вземат индивидуално решение, имайки предвид анамнезата (придружаващи заболявания, възраст и т.н.), клиничното му/й състояние, находките при началната оценка по време на първия контакт и наличните фармакологични и нефармакологични терапевтични възможности.

Първа стъпка: начална оценка

Гръдна болка или дискомфорт, суспектни за ОКС, или друга симптоматика, описана в точка 3.1, карат пациентът да потърси медицински преглед или хоспитализация. Пациентът със суспектен NSTEMI-ACS трябва да бъде оценен в болнично заведение и да бъде видян незабавно от квалифициран лекар. Специализираните звена за гръдна болка или звена за коронарни грижи осигуряват най-добрите и най-експедитивните мерки.⁴⁷

Таблица 12: Начални терапевтични мерки

Кислород	Включва се (4–8 L/min), ако кислородната сатурация е <90%
Нитрати	Сублингвално или интравенозно (повишено внимание при систолично налягане <90 mmHg)
Морфин	3–5 mg интравенозно или подкожно при силна болка

Началната стъпка е пациентът да получи без отлагане работна диагноза, върху която да се изгради терапевтичната стратегия. Критериите за оценка са следните:

- Характеристика на гръдната болка и симптом-ориентирано физикално изследване
- Оценка на вероятността за коронарна болест (CAD) (напр. възраст, рискови фактори, предшестващи МИ, САВГ, ПКИ)
- ЕКГ (за установяване на отклонения в ST-сегмента или други промени).

Въз основа на тези данни, които трябва да са налице в рамките на 10 min след първия медицински контакт, пациентът може да бъде причислен към една от трите основни работни диагнози:

- STEMI
- NSTEMI-ACS;
- ОКС малко вероятен.

Лечението на пациенти със STEMI е обхванато в съответните указания.² Причисляването към категорията „малко вероятен“ трябва да се направи внимателно и само когато има друго очевидно обяснение (напр. гръдна травма). Началните терапевтични мерки са обобщени в *таблица 12*.

След пристигане в болнично заведение, на пациента се взема кръв и резултатите трябва да са готови до 60 min, за да се премине към втората стъпка. Началните изследвания на кръвта включват (освен стандартна биохимия) тропонин Т или I, креатинин, хемоглобин, кръвна захар и кръвна картина.

Причисляването на пациента към категорията NSTEMI-ACS води до втората стъпка – потвърждаване на диагнозата и оценка на риска.

Втора стъпка: потвърждаване на диагнозата и оценка на риска

Следчисляване на пациента към групата NSTEMI-ACS, трябва да се започне i.v. и перорално антитромбозно лечение, както е показано в *таблица 13*. По-нататъшното поведение се базира на допълнителна информация/данни:

- Отговор към анти-ангинозната терапия
- Рутинна клинична биохимия, по-специално тропонин (при представянето и след 6 – 9 h) и други маркери, според работната диагноза (напр. D-димери, BNP, NT-proBNP); ако разполагаме с високо чувствителен тест за тропонин, може да се приложи бърз (3 h) протокол за изключване (*фигура 5*).

Таблица 13: Терапевтична чек-листа, когато диагнозата ОКС е много вероятна

Аспирин	Начална дозировка 150–300 mg не-ентеросолвентна форма, последвана от 75–100 mg/ден (i.v. приложение е допустимо)
P2Y₁₂ инхибитор	Насищаща доза тикагрелор или клопидогрел ^a
Антикоагулация	<ul style="list-style-type: none"> Избор между различни възможности, в зависимост от стратегията: Фондапаринукс 2.5 mg/ден подкожно Еноксапарин 1 mg/kg два пъти дневно подкожно UFH i.v. болус 60–70 IU/kg (максимум 5000 IU), последван от инфузия на 12–15 IU/kg/h (максимум 1000 IU/h) титрирани до aPTT 1.5–2.5 × контролата Бивалирудин е показан само при пациентис планирана инвазивна стратегия
Перорален β-блокер	При тахикардия или хипертония, без признаци на сърдечна недостатъчност

aPTT = активирано парциално тромбoplastично време; IU = международни единици; i.v. интравенозно; UFH = нефракциониран хепарин.

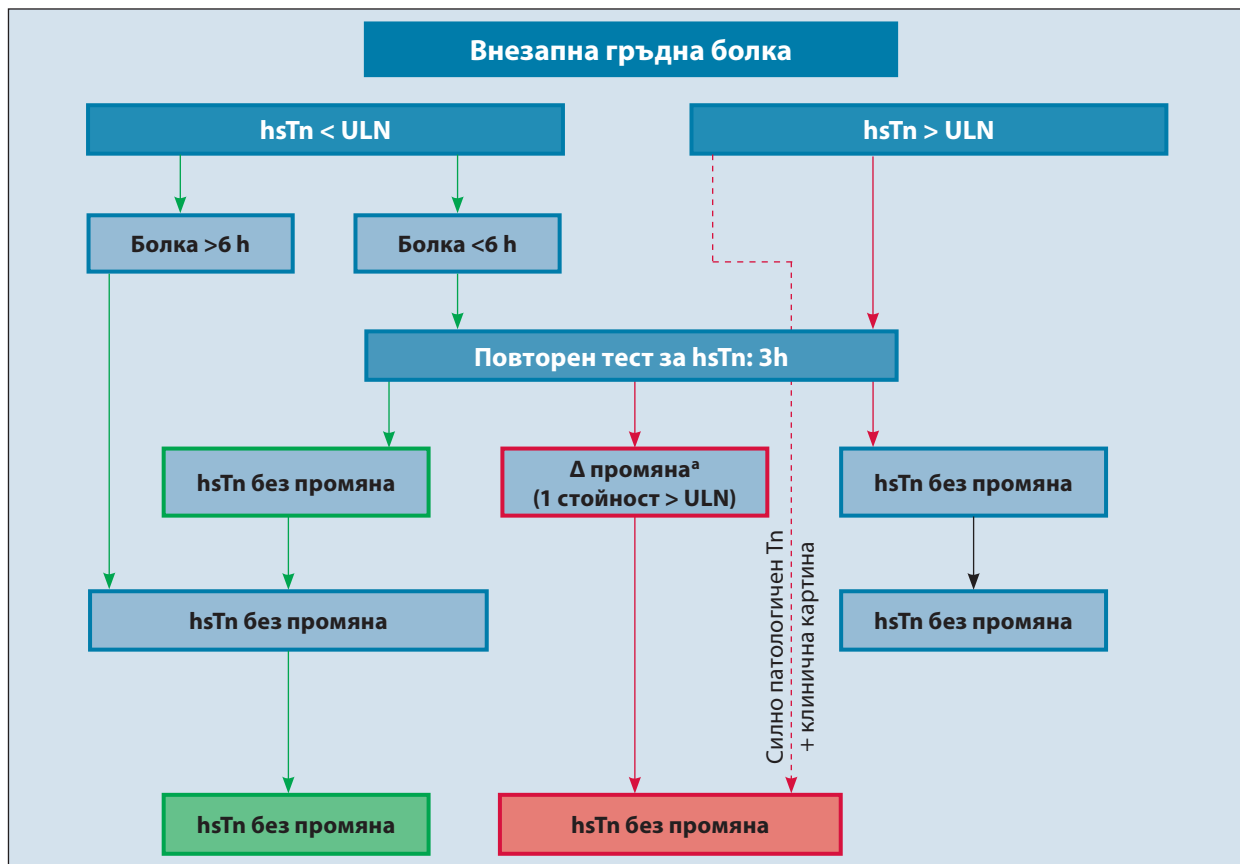
^aПрасугрел не е включен, защото не е одобрен като медикаментозна терапия преди инвазивна стратегия, а само след ангиография, когато анатомията е известна.

- Повторно или непрекъснато мониториране на ST-сегмента (ако е налично).
- Изчисляване на исхемичния рисков скор (GRACE скор).
- Ехокардиограма.
- Незадължително: рентген на гръдния кош, КТ, ЯМР или сцинтиграфия за диференциална диагностика (напр. дисекция на аортата, белодробен емболизъм и т.н.).
- Оценка на хеморагичния риск (CRUSADE скор).

По време на второто стъпало могат да бъдат потвърдени или изключени други диагнози, като белодробен емболизъм и аортна аневризма (вижте *таблица 4* и точка 3.3).

Лечението на конкретните пациенти се провежда според индивидуалния риск от последващи събития, който трябва да се оцени своевременно, още при началното представяне, както и повторно след това, в зависимост от продължаващата или повтарящата се симптоматика и допълнителната информация от клиничната биохимия или образните изследвания.

Оценката на риска е важен елемент от процеса на вземане на решение и е обект на постоянна ревизия. Тя включва оценка и на исхемичния, и на хеморагичния риск. Рисковите фактори за хеморагични и исхемични събития се припокриват в значителна степен, поради което пациенти с висок риск за исхемични събития имат и висок хеморагичен риск. По тази причина, фармакологичният избор (двойна или трой-



Фигура 5: Бързо изключване на ОКС с високо-чувствителен тропонин.

GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; hsTn = високо-чувствителен тропонин; ULN = горна граница на нормата, 99-ти перцентил при здрави доброволци. ^aΔ промяна, зависи от пробата (вижте точка 3.2.3. и 4.3). В края на тази стъпка трябва да се вземе решение дали пациентът да отиде за сърдечна катетеризация (*фигура б*).

на антитромбоцитна терапия, или антикоагуланти) е важен, а също така дозировката на лекарствата и съдовият достъп в случай на ангиография. Особено внимание трябва да се обърне на бъбречната дисфункция, която със сигурност е много честа при възрастни пациенти и диабетици. Фармакологичните варианти са обобщени в *таблица 13*.

Трета стъпка: инвазивна стратегия

- Сърдечната катетеризация, последвана от реваскуларизация, доказано предотвратява рекурентната исхемия и/или подобрява близкия и дългосрочния клиничен изход. Идентифицирани са няколко рискови фактори (повишен тропонин, диабет, депресия на ST-сегмента, бъбречна недостатъчност и т.н.), които предсказват дългосрочната полза от инвазивна стратегия. В зависимост от остротата на риска, срокът на извършване на ангиографията се причислява към четири категории на поведение (*фигура 6*):
- **инвазивна** (<72 h);
 - **спешна инвазивна** (<120 min);
 - **ранна инвазивна** (<24 h);
- първоначално **консервативна**.

Оптималният срок зависи от рисковия профил на конкретния пациент, който се оценява въз основа на няколко параметри.

Спешна инвазивна стратегия (<120 след първия медицински контакт)

Тя трябва да се приложи при пациенти с много висок риск. Тези пациенти се характеризират с:

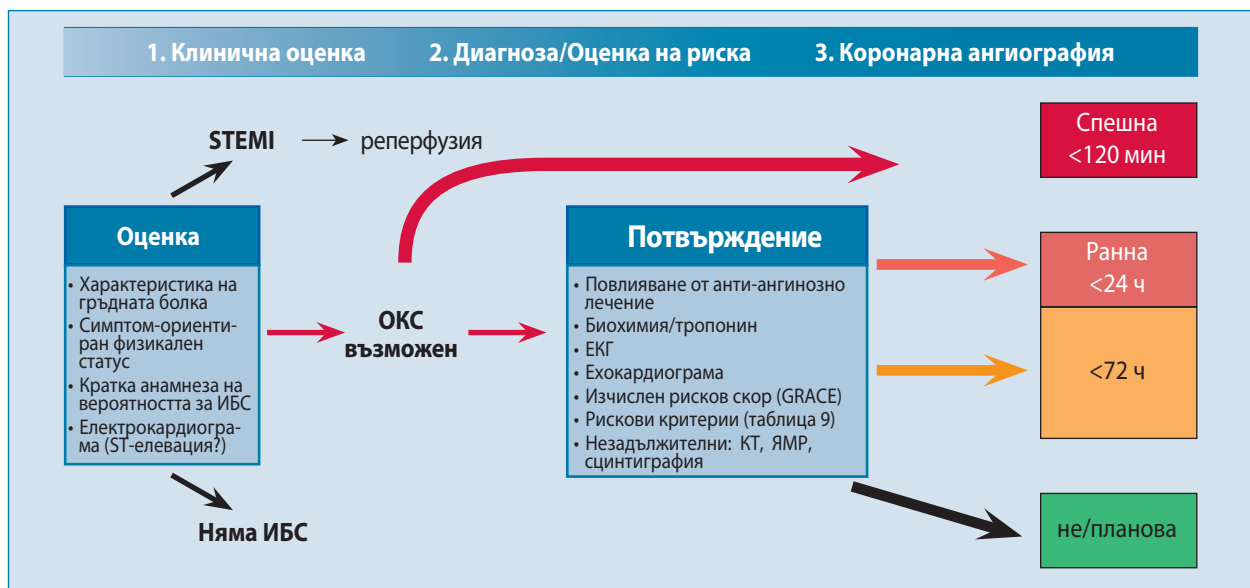
- Рефрактерна ангина (която означава еволюиращ МИ без ST-елевация).

Таблица 14: Чек-листа на антитромбозното лечение преди да се пристъпи към ПКИ

Аспирин	Потвърдете даването на насищащата доза преди ПКИ.
P2Y₁₂ инхибитор	Потвърдете даването на насищащата доза тикагрелор или клопидогрел преди ПКИ. Ако не е даден P2Y ₁₂ , обсъдете прасугрел (при пациенти <75 години, >60 kg, без предшестващи инсулт или ТИА)
Антикоагулация	<ul style="list-style-type: none"> • Предварително лечение с фондапаринукс: добавете UFH за ПКИ • Предварително лечение с еноксапарин: допълнителна доза, съгласно препоръките • Предварително лечение с UFH: титриране до АСТ >250 s или • преминаване на бивалирудин (0.1 mg/kg болус, последван от инфузия на 0.25 mg/kg/h)
GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор	<ul style="list-style-type: none"> • Обсъдете тирофибан или ептифибатид при пациенти с високо-рискова анатомия или повишен тропонин • Абциксимаб само преди ПКИ при високо-рискови пациенти.

- Рецидивираща ангина, въпреки проведеното интензивно анти-ангинозно лечение, придружена от ST депресия (2 mm) или дълбоки негативни Т вълни.
- Клинични симптоми на сърдечна недостатъчност или хемодинамична нестабилност („шок“).
- Живото-застрашаващи аритмии (камерно мъждене или камерна тахикардия).

При пациенти с такива прояви може да се обсъди GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор (ептифибатид или тирофибан) като мост, покриващ времето до катетеризация. Чек-листа на антитромбозното лечение преди ПКИ е дадена в *таблица 14*.



Фигура 6: Алгоритъм за вземане на решение при ОКС.

ОКС = остър коронарен синдром; ИБС = исхемична болест на сърцето (коронарна болест); КТ = компютърна томография; ECG, електрокардиограма; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; ЯМР = ядрено-магнитен резонанс; STEMI = миокарден инфаркт с ST-елевация.

Ранна инвазивна стратегия (<24 h след първия медицински контакт)

Повечето пациенти първоначално реагират на анти-ангинозното лечение, но са с повишен риск и се нуждаят от ангиография, последвана от реваскуларизация. Високо-рисковите пациенти с рисков GRACE скор >140 и/или наличие на поне един първичен критерий за висок риск (таблица 9) трябва да получат инвазивна оценка в рамките на 24 h.

Инвазивна стратегия (<72 h after сред първия медицински контакт)

При пациенти с не толкова остър риск, съгласно таблица 9, и без рецидив на симптоматиката, ангиографията може да се извърши в рамките на 72 h. И така, подобни пациенти трябва да получат планова инвазивна оценка при първа възможност, в зависимост от местните условия.

Консервативна стратегия (без или с планова ангиография)

Пациенти, които покриват всички посочени по-долу критерии, могат да бъдат разглеждани като ниско-рискови и не трябва да се подлагат рутинно на ранна инвазивна оценка.

- Без рецидив на гръдна болка.
- Без белези на сърдечна недостатъчност.
- Без промени в началната или повторната ЕКГ (след 6 – 9 h).
- Без покачване на тропонина (при приемането и след 6 – 9 h).
- Без индуцируема исхемия.

Ниският риск, според оценката на рисковия скор (вижте точка 4.4) подкрепя решение за консервативна стратегия. По-нататъшното поведение при тези пациенти както при стабилна коронарна болест.³¹⁹ Преди дехоспитализацията, с цел определяне на по-нататъшното поведение, е полезно да се направи стрес-тест за индуцируема исхемия, какъвто е необходим и преди планова ангиография.

Четвърта стъпка: реваскуларизационни методи

Ако ангиограмата покаже атероматозно обременяване, но без критични коронарни лезии, пациентът остава на медикаментозно лечение. Диагнозата NSTEMI-ACS може да се преизгледа и, преди пациентът да бъде изписан, трябва да се обърне специално внимание на други възможни причини за началната симптоматика. Все пак, отсъствието на критични коронарни лезии не изключва диагнозата, ако клиничната картина съответства на исхемична гръдна болка и ако е имало позитивиране на биомаркерите. В тази ситуация пациентите трябва да получат лечение, съобразено с препоръките при NSTEMI-ACS.

Препоръките за избор на реваскуларизационен метод при NSTEMI-ACS са подобни на тези за планови реваскуларизационни процедури. При пациенти с едноклонова болест, първият избор е ПКИ със стентирание на виновната лезия. При пациенти с многоклонова болест, решението за ПКИ или CABG трябва да се вземе индивидуално, съгласно институционалните протоколи, разработени от „кардио-хирургичен тим“. Последователният подход, състоящ се от ПКИ на виновната лезия, последвана от планова CABG при наличие на исхемия и/или функционална оценка на другите лезии, се предпочита при някои пациенти.

Антикоагулантът не трябва да се сменя по време на ПКИ. При пациенти, лекувани предварително с фондапаринукс,

преди ПКИ трябва да се добави UFH. При повишен тропонин или ангиографски данни за тромб трябва да се обсъди включване на GP IIb/IIIa инхибитор. Ако е планирана CABG, P2Y₁₂ инхибиторите трябва да се спрат, а хирургията се отлага, само ако клиничното състояние и ангиографската находка позволяват това.

Ако ангиографията покаже липса на възможности за реваскуларизация, поради обширността на лезиите и/или лош дистален кръвоток, целта е чрез интензивна медикаментозна терапия да се овладее ангина в покой и да се вземат мерки за вторична превенция.

Пета стъпка: дехоспитализация и следболнично поведение

Въпреки че при NSTEMI-ACS повечето нежелани събития настъпват в ранната фаза, рискът от МИИ или смърт остава повишен за няколко месеца. Пациентите, лекувани с ранна реваскуларизация са с нисък (2.5%) риск за развитие на живото-застрашаващи аритмии, 80% от които настъпват през първите 12 h след началото на симптоматиката.³²⁰ Съответно, рутинното мониториране на пациентите след 24 – 48 h не е наложително. Пациентите с NSTEMI-ACS трябва да са в болница най-малко 24 h след успешно стентирание на виновната лезия.

При всички пациенти с поставена диагноза NSTEMI-ACS се налага интензивна модификация на рисковите фактори и промяна в начина на живот (вижте точка 5.6). Включването в програми за сърдечна рехабилитация след изписването може да подобри степента на спазване на медицинския режим и да помогне на модификацията на рисковите фактори. Чек-листа на мерките, необходими след дехоспитализацията, е дадена в таблица 15.

Таблица 15: Мерки, които трябва да се проверят преди изписването

Аспирин	Продължава се до края на живота
P2Y₁₂ инхибитор	Продължава се за 12 месеца (освен при висок хеморагичен риск)
β-блокър	При намалена ЛК функция
АСЕ инхибитор/ АРБ	При намалена ЛК функция. Да се обсъди при пациенти без намалена ЛК функция
Алдостеронов антагонист/ еплеренон	При намалена ЛК функция (LVEF ≤35%) и диабет или сърдечна недостатъчност, без значима бъбречна дисфункция
Статин	Титрира се до достигане на прицелни стойности на LDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL)
Начин на живот	Съвети относно рисковите фактори, насочване за сърдечна рехабилитация/ програма за вторична превенция

АСЕ = ангиотензин-конвертиращ ензим; АРБ = ангиотензин-рецепторен блокър; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; ЛК = левокамерна; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция.

Благодарности

Задължени сме на д-р Sebastian Szardien за неговата безценна подкрепа и редакторска помощ по време на подготовката на ръкописа.



Текстът за непрекъснато медицинско обучение (continuing medical education, CME), ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation (Ръководство на Европейското дружество по кардиология (ESC) за поведение при пациенти с остри коронарни синдроми без персистираща елевация на ST-сегмента), е утвърден от Европейския борд по акредитация в кардиологията (European Board for Accreditation in Cardiology, EBAC). EBAC работи в съответствие със стандартите за качество на Европейския съвет по акредитация на непрекъснатото медицинско обучение (European Accreditation Council for Continuing Medical Education, EAACME), който е институция на Европейския съюз на медицинските специалисти (European Union of Medical Specialists, UEMS). В съответствие с указанията на EBAC/EAACME, всички автори, участващи в тази програма, са разкрили потенциалните конфликти на интереси, които биха могли да доведат до пристрастно отношение в статията. Организационният комитет носи отговорността да гарантира, че всички потенциални конфликти на интереси, свързани с програмата, ще се декларират пред участниците преди започване на дейност за CME. Въпроси за CME върху тази статия са налични на адрес: http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupcme_node;ehj и European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>.

Източници

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990 – 2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;**349**: 1498 – 1504.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;**29**:2909 – 2945.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;**28**:1598 – 1660.
- Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;**362**:2155 – 2165.
- Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009—GRACE. *Heart* 2010;**96**:1095 – 1101.
- Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;**281**:707 – 713.
- Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;**27**:2285 – 2293.
- Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;**26**:18 – 26.
- Hamm CW, Mo'Ilmann H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute coronary syndrome. In: Camm AJ, Lu'scher TF, Serruys PW, eds. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2009.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;**364**:226 – 235.
- Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;**54**:522 – 523.
- van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:1534 – 1539.
- Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;**90**:248 – 253.
- Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002;**144**: 1012 – 1017.
- Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;**126**:461 – 469.
- Lev El, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, Hasdai D. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003;**91**:224 – 227.
- Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr., Kirk JD, Smith SC Jr., Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;**97**:437 – 442.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;**116**:2634 – 2653.
- Okamoto K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;**109**:465 – 470.
- Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;**361**:868 – 877.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buergli C, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;**361**:858 – 867.
- Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010;**56**:642 – 650.
- Weber M, Bazzino O, Estrada JJN, Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetrau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;**162**:81 – 88.
- Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeiffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;**361**:2538 – 2547.
- de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khara A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;**304**:2503 – 2512.
- Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Seino Y. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease. *Am Heart J* 2010;**159**:972 – 978.
- Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;**31**: 2197 – 2204.
- Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;**106**:2941 – 2945.
- Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, Mahaffey KW, Newby LK, Califf RM, Simoons ML, Topol EJ, Berger P, Lauer MS. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;**346**:2047 – 2052.
- Hamm CW, Goldmann BU, Heesch C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;**337**:1648 – 1653.
- Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;**45**:1104 – 1121.

32. Than M, Cullen L, Reid CM, Lim SH, Aldous S, Ardagh MW, Peacock WF, Parsonage WA, Ho HF, Ko HF, Kasliwal RR, Bansal M, Soerianata S, Hu D, Ding R, Hua Q, Seok-Min K, Sritara P, Sae-Lee R, Chiu TF, Tsai KC, Chu FY, Chen WK, Chang WH, Flaws DF, George PM, Richards AM. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011; **377**:1077 – 1084.
33. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; **108**:1146 – 1162.
34. Nucifora G, Badano LP, Sarraf-Zadegan N, Karavidas A, Trocino G, Scaffidi G, Pettinati G, Astarita C, Vysniauskas V, Gregori D, Ilerigelen B, Marinigh R, Fioretto PM. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain. *Am J Cardiol* 2007; **100**:1068 – 1073.
35. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, Christian TF, Balaban RS, Arai AE. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; **107**:531 – 537.
36. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; **288**:2693 – 2700.
37. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, Truong QA, Cury RC, Abbara S, Shapiro MD, Moloo J, Butler J, Ferencik M, Lee H, Jang IK, Parry BA, Brown DF, Udelson JE, Achenbach S, Brady TJ, Nagurney JT. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**: 1642 – 1650.
38. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY, Kogan A, Shapira R, Peled N, Lewis BS. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation* 2007; **115**:1762 – 1768.
39. Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Weustink AC, Pugliese F, van Pelt N, Cademartiri F, Vourvouri E, de Jaegere P, Krestin GP, de Feyter PJ. 64-Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007; **93**:1386 – 1392.
40. Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, Collin MJ, Walsh KM, McCusker CM, Baxt WG, Litt HI. One-year outcomes following coronary computerized tomographic angiography for evaluation of emergency department patients with potential acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med* 2009; **16**:693 – 698.
41. Chang SA, Choi SI, Choi EK, Kim HK, Jung JW, Chun EJ, Kim KS, Cho YS, Chung WY, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Chang HJ. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain. *Am Heart J* 2008; **156**:375 – 383.
42. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; **89**:1545 – 1556.
43. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; **354**:708 – 715.
44. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; **360**:213 – 224.
45. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011; **377**:1409 – 1420.
46. Hasdai D, Lev El, Behar S, Boyko V, Danchin N, Vahanian A, Battler A. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003; **24**:623 – 629.
47. Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, Nahir M, Parkhomenko A, Thygesen K, Tubaro M, Wallentin LC, Zakke I. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J* 2005; **26**:1676 – 1682.
48. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; **163**:2345 – 2353.
49. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; **284**:835 – 842.
50. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; **333**:1091.
51. Carrillo X, Curos A, Muga R, Serra J, Sanvisens A, Bayes-Genis A. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and in-hospital outcomes. *Eur Heart J* 2011; **32**:1244 – 1250.
52. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**:905 – 915.
53. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**:64 – 71.
54. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol* 1993; **39**:131 – 142.
55. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**:251 – 256.
56. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, Dalby AJ, Mohanavelu S, Qin J, Aroesty J, Hedgepeth CM, Stone PH, Braunwald E. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**:1411 – 1421.
57. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint PP, Simoons ML. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 2001; **22**:1997 – 2006.
58. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer G, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; **335**:1342 – 1349.
59. Kontos MC, de Lemos JA, Ou FS, Wiviott SD, Foody JM, Newby LK, Chen A, Roe MT. Troponin-positive, MB-negative patients with non-ST-elevation myocardial infarction: an undertreated but high-risk patient group: results from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network – Get With The Guidelines (NCDR ACTION-GWTG) Registry. *Am Heart J* 2010; **160**:819 – 825.
60. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; **108**:275 – 281.
61. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. *Am J Med* 2009; **122**: 107 – 108.
62. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2011; **32**:1093/eurheartj/ehq509.
63. Heeschel C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**:1535 – 1542.
64. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 1460 – 1465.
65. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; **343**:1139 – 1147.

66. Currie CJ, Poole CD, Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein, and all-cause mortality. *Heart* 2008;**94**:457 – 462.
67. Aronson D, Hammerman H, Suleiman M, Markiewicz W. Usefulness of changes in fasting glucose during hospitalization to predict long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;**104**:1013 – 1017.
68. Suleiman M, Hammerman H, Boulous M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, Markiewicz W, Aronson D. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005;**111**:754 – 760.
69. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;**111**:2042 – 2049.
70. Mahaffey KW, Yang Q, Pieper KS, Antman EM, White HD, Goodman SG, Cohen M, Kleiman NS, Langer A, Aylward PE, Col JJ, Reist C, Ferguson JJ, Califf RM. Prediction of one-year survival in high-risk patients with acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *J Gen Intern Med* 2008;**23**: 310 – 316.
71. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;**106**:974 – 980.
72. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, Simoons ML, Hamm CW. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;**108**:1440 – 1445.
73. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McElean ES, Topol EJ, Nissen SE, Hazen SL. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;**349**: 1595 – 1604.
74. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, Lindahl B, Horn-Wichmann R, Brabant G, Simoons ML, Armstrong PW, Califf RM, Drexler H, Wallentin L. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007;**115**: 962 – 971.
75. Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, de Lemos JA, Murphy SA, Ruff CT, Rifai N, Cannon CP, Hazen SL. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J* 2008;**29**:1096 – 1102.
76. Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, Thistlethwaite SJ, Sivananthan MU, Hassan TB, Barth JH, Hall AS. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2590 – 2598.
77. Van Belle E, Dallongeville J, Vicaud E, Degrandtart A, Baulac C, Montalescot G. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *Am Heart J* 2010;**159**:570 – 576.
78. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:60 – 68.
79. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;**26**:865 – 872.
80. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009;**4**:e7947.
81. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J* 2010;**160**:88 – 94.
82. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;**290**:2174 – 2181.
83. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr., Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;**119**:1873 – 1882.
84. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzenbichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2556 – 2566.
85. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;**27**:335 – 371.
86. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;**2**:57 – 66.
87. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981;**1**:1225 – 1228.
88. Lubus J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987;**60**:18A – 25A.
89. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;**260**: 2088 – 2093.
90. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J* 1985;**6**:199 – 226.
91. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr., Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2007;**120**:685 – 692.
92. Brandler E, Paladino L, Sinert R. Does the early administration of beta-blockers improve the in-hospital mortality rate of patients admitted with acute coronary syndrome? *Acad Emerg Med* 2010;**17**:1 – 10.
93. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Xie JX, Liu LS. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1622 – 1632.
94. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, Douthat L, Becker RC, Palmeri ST, Henry T, Hochman JS, Fuchs J, Antman EM, McCabe C, Braunwald E. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. *Am J Cardiol* 1998;**81**:678 – 681.
95. Ambrosio G, Del Pinto M, Tritto I, Agnelli G, Bentivoglio M, Zuchi C, Anderson FA, Gore JM, Lopez-Sendon J, Wyman A, Kennelly BM, Fox KA. Chronic nitrate therapy is associated with different presentation and evolution of acute coronary syndromes: insights from 52,693 patients in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2010;**31**:430 – 438.
96. Cotter G, Faibel H, Barash P, Shemesh E, Moshkovitz Y, Metzko E, Simovitz A, Miller R, Schlezinger Z, Golik A. High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. *Am J Emerg Med* 1998;**16**:219 – 224.
97. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985;**5**:717 – 722.
98. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, Maseri A. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1986;**57**:899 – 906.
99. Hansen JF. Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction. Review of the Danish studies on verapamil in myocardial infarction (DAVIT I and II). *Drugs* 1991;**42 Suppl 2**:43 – 53.
100. Moss AJ, Oakes D, Rubinson M, McDermott M, Carleen E, Eberly S, Brown M. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1991;**68**:429 – 433.
101. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;**359**:1269 – 1275.
102. Borer JS. Therapeutic effects of (lf) blockade: evidence and perspective. *Pharmacol Res* 2006;**53**:440 – 445.
103. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;**297**: 1775 – 1783.
104. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, de Guise P, Pelletier G, Rinzler D, Waters D. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;**319**:1105 – 1111.
105. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;**88**:2045 – 2048.
106. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, Jablonsky G, Kostok WJ, Melendez LJ, Myers MG, Sackett DL, Staley BJ, Tanser PH. Aspirin, sulfapyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985;**313**:1369 – 1375.
107. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;**373**:1849 – 1860.

108. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;**376**:1233 – 1243.
109. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;**113**:2906 – 2913.
110. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;**345**:494 – 502.
111. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, Budaj A, Wittlinger T, Fox KA. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;**107**:966 – 972.
112. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, Jesse RA, Rumsfeld JS. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008;**299**:532 – 539.
113. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;**110**:1202 – 1208.
114. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet J-P, Henry P, Beygui F, Drouet L. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:931 – 938.
115. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007;**154**:221 – 231.
116. Aleil B, Jacquemin L, De Poli F, Zaehring M, Collet J-P, Montalescot G, Cazenave J-P, Dickele M-C, Monassier J-P, Gachet C. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) Randomized Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;**1**:631 – 638.
117. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;**363**:930 – 942.
118. Taubert D, von Beckerath N, Grimmberg G, Lazar A, Jung N, Goeser T, Kastrati A, Schomig A, Schomig E. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006;**80**:486 – 501.
119. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;**376**:1312 – 1319.
120. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;**304**:1821 – 1830.
121. Breet N, van Werkum J, Bouman H, Kelder J, Ruven H, Bal E, Deneer V, Harmsze A, van der Heyden J, Rensing B, Suttorp M, Hackeng C, ten Berg J. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;**303**:754 – 762.
122. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, Stellos K, May AE, Gawaz M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006;**27**:2420 – 2425.
123. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Cytochrome P450 2C19 681G.A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1925 – 1934.
124. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillablower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ. Standard vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;**305**:1097 – 1105.
125. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;**374**:989 – 997.
126. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;**122**:2619 – 2633.
127. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanasa A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;**363**:1909 – 1917.
128. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann F-J, Michelson AD, Angiolillo DJ, Hod H, Montalescot G, Miller DL, Jakubowski JA, Cairns R, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E, PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation* 2007;**116**:2923 – 2932.
129. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008;**48**:475 – 484.
130. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann F-J, Ardissino D, De Servi S, Murphy S, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson C, Antman E. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;**357**:2001 – 2015.
131. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Paris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009;**120**:2577 – 2585.
132. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**361**:1045 – 1057.
133. Cannon C, Harrington R, James S, Ardissino D, Becker R, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltai M, Khurmi N, Kontny F, Lewis B, Steg P, Storey R, Wojdyla D, Wallentin L, the PLATO inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes patients with a planned invasive strategy (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;**375**:283 – 293.
134. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:672 – 684.
135. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;**27**:1038 – 1047.
136. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, Storey RF. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:1844 – 1851.
137. Storey RF, Bliden K, Patil SB, Karunakaran A, Ecor B, Butler K, Teng R, Wei C, Tantry US, Gurbel P. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel or placebo in the ONSET/OFFSET Study. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:185 – 193.
138. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, Edwards FH, Steinhilb SR, Becker RC. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1693 – 1701.
139. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, Haile E, Hill PC, Dullum MK, Bafi AS, Petro KR, Corso PJ. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J* 2005;**26**:576 – 583.
140. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, Ohman EM, Cannon CP, Gibler WB, Pollack CV Jr., Smith SC Jr., Ferguson TB, Peterson ED. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary

- syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:281 – 286.
141. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, Manoukian SV, Feit F, Cox DA, Gersh BJ, Ohman EM, White HD, Moses JW, Ware JH, Lincoff AM, Stone GW. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1965 – 1972.
 142. Kim JH, Newby LK, Clare RM, Shaw LK, Lodge AJ, Smith PK, Jolicoeur EM, Rao SV, Becker RC, Mark DB, Granger CB. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 2008;**156**:886 – 892.
 143. Fitchett D, Eikelboom J, Frenes S, Mazer D, Singh S, Bittira B, Brister S, Graham JJ, Gupta M, Karkouti K, Lee A, Love M, McArthur R, Peterson M, Verma S, Yau TM. Dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent coronary artery bypass grafting surgery: a position statement of the Canadian Cardiovascular Society. *Can J Cardiol* 2009;**25**:683 – 689.
 144. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;**110**:2361 – 2367.
 145. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;**115**:813 – 818.
 146. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;**358**:527 – 533.
 147. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**288**:2411 – 2420.
 148. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlot C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schlij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;**31**:2501 – 2555.
 149. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heeschen C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Theroux P, White HD, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularisation strategy. *Eur Heart J* 2002;**23**:1441 – 1448.
 150. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Jafar MZ, Chandna H, Hartmann F, Leisch F, Strasser RH, Desaga M, Stuckey TD, Zelman RB, Lieber IH, Cohen DJ, Mehran R, White HD. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007;**297**:591 – 602.
 151. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK, the EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**360**:2176 – 2190.
 152. Kastrati A, Mehilli J, Neumann F-J, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A, for the Intracoronary Stenting, Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 Trial I. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA* 2006;**295**:1531 – 1538.
 153. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J* 2000;**140**:206 – 211.
 154. Jubelirer SJ, Koenig BA, Bates MC. Acute profound thrombocytopenia following C7E3 Fab (Abciximab) therapy: case reports, review of the literature and implications for therapy. *Am J Hematol* 1999;**61**:205 – 208.
 155. Lajus S, Clofent-Sanchez G, Jais C, Coste P, Nurden P, Nurden AT. Thrombocytopenia after abciximab use results from different mechanisms. *Thromb Haemost* 2010;**103**:651 – 661.
 156. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. *N Engl J Med* 1998;**339**:436 – 443.
 157. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, Buratti S, Brennan DM, Moliterno DJ, Topol EJ, Ardissino D. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2004;**109**:2203 – 2206.
 158. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen EA, Bertrand M, Neumann F-J, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SJ, DeLuca PT, Demopoulos L, the TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;**344**:1888 – 1894.
 159. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C, Neumann F-J, Ardissino D, Bassand J-P, Borzi L. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002;**360**:355 – 360.
 160. De Luca G, Ucci G, Casseti E, Marino P. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1668 – 1673.
 161. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AWJ, Campo G, Hamm C, ten Berg J, Bolognese L, Saia F, Danzi GB, Briguori C, Okmen E, King SB, Moliterno DJ, Topol EJ. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2010;**31**:35 – 49.
 162. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, Penny WF, Fridrich V, McCabe CH, Sabatine MS, Wiviott SD. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:678 – 685.
 163. Buller C, Pate G, Armstrong P, O'Neill B, Webb J, Gallo R, Welsh R. Catheter thrombosis during primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction despite subcutaneous low-molecular-weight heparin, acetylsalicylic acid, clopidogrel and abciximab pretreatment. *Can J Cardiol* 2006;**22**:511 – 515.
 164. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, Steg PG, Valentin V, Budaj A, Granger CB, Joyner CD, Chrolavicius S, Yusuf S, Mehta SR. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:468 – 476.
 165. White HD, Ohman EM, Lincoff AM, Bertrand ME, Colombo A, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JA, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW, Stone GW. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:807 – 814.
 166. Lincoff AM, Steinhubl SR, Manoukian SV, Chew D, Pollack CV Jr, Feit F, Ware JH, Bertrand ME, Ohman EM, Desmet W, Cox DA, Mehran R, Stone GW. Influence of timing of clopidogrel treatment on the efficacy and safety of bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: an analysis of the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;**1**:639 – 648.
 167. Brieger D, Van de Werf F, Avezum A, Montalescot G, Kennelly B, Granger CB, Goodman SG, Dabbous O, Agnelli G. Interactions between heparins, glycoprotein IIb/IIIa antagonists, and coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2007;**153**:960 – 969.
 168. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED, for the CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;**294**:3108 – 3116.
 169. Li Y, Spencer F, Becker R. Comparative efficacy of fibrinogen and platelet supplementation on the in vitro reversibility of competitive glycoprotein IIb/IIIa receptor-directed platelet inhibition. *Am Heart J* 2002;**143**:725 – 732.
 170. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ('cooling-off' strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;**290**:1593 – 1599.
 171. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, Steg G, Guyatt GH, Goodman SG. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;**133**:670S – 707S.
 172. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;**355**:1936 – 1942.

173. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, Ruzyllo W, Umans VA, Vahanian A, Van De Werf F, Zeymer U; PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:2183 – 2190.
174. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;**295**:1519 – 1530.
175. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;**354**:1464 – 1476.
176. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, Afzal R, Rush B, Peters RJ, Natarajan MK, Velianou JL, Goodhart DM, Labinaz M, Tanguay JF, Fox KA, Yusuf S. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Evaluation (ASPIRE) pilot trial. *Circulation* 2005;**111**:1390 – 1397.
177. Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S, Johnston M, Afzal R, Mehta SR, Fox KA, Budaj A, Eikelboom JW. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. *J Thromb Haemost* 2010;**8**:243 – 249.
178. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;**304**:1339 – 1349.
179. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, Bayes De Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premmereur J, Braunwald E. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;**100**:1593 – 1601.
180. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premmereur J, Bignonzi F. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;**337**:447 – 452.
181. FRAGmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;**354**:701 – 707.
182. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;**347**:561 – 568.
183. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;**126**:1885 – 2035.
184. TIMI 11A Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:1474 – 1482.
185. Montalescot G, Collet JP, Tanguy ML, Ankri A, Payot L, Dumaine R, Choussat R, Beygui F, Gallois V, Thomas D. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. *Circulation* 2004;**110**:392 – 398.
186. Choussat R, Montalescot G, Collet JP, Vicaute A, Ankri A, Gallois V, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:1943 – 1950.
187. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001;**103**:658 – 663.
188. Murphy S, Gibson C, Morrow D, Van de Werf F, Menown I, Goodman S, Mahaffey K, Cohen M, McCabe C, Antman EM, Braunwald E. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;**28**:2077 – 2086.
189. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, DiBattiste PM, Palmisano J, Bilheimer DW, Snapinn SM, Ramsey KE, Gardner LH, Hasselblad V, Pfeffer MA, Lewis EF, Braunwald E, Califf RM. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**292**:55 – 64.
190. Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, Senatore F, Lis J, Mukherjee R, Harris K, Bignonzi F. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J* 2002;**144**:470 – 477.
191. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation* 2003;**107**:238 – 244.
192. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhilb SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;**292**:45 – 54.
193. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004;**292**:89 – 96.
194. Sanchez-Pena P, Hulot JS, Urien S, Ankri A, Collet JP, Choussat R, Lechat P, Montalescot G. Anti-factor Xa kinetics after intravenous enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2005;**60**:364 – 373.
195. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhilb SR. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;**355**:1006 – 1017.
196. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM; ACUITY Investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;**355**:2203 – 2216.
197. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet* 2007;**369**:907 – 919.
198. Stone G, Ware J, Bertrand M, Lincoff A, Moses J, Ohman E, White H, Feit F, Colombo A, McLaurin B, Cox D, Manoukian S, Fahy M, Clayton T, Mehran R, Pocock S. For the ACUITY Investigators. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA* 2007;**298**:2497 – 2506.
199. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, Miller CD, Pollack CV Jr, Feit F, Lincoff AM, Bertrand M, Pocock S, Ware J, Ohman EM, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1734 – 1741.
200. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox KA, Goodman SG, Harrington RA, Huber K, Husted S, Lewis BS, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;**119**:2877 – 2885.
201. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;**374**:29 – 38.
202. Alexander J, Becker R, Bhatt D, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox K, Goodman S, Harrington R, Huber K, Husted S, Lewis B, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. For the APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;**119**:2877 – 2885.
203. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, Ebrahim IO, Kiss RG, Saaiman A, Polasek R, Contant CF, McCabe CH, Braunwald E. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2009;**374**:787 – 795.
204. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary – a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart

- Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;**31**:1311 – 1318.
205. Yan AT, Yan RT, Tan M, Eagle KA, Granger CB, Dabbous OH, Fitchett D, Grima E, Langer A, Goodman SG. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the GRACE risk score. *Am J Cardiol* 2005;**96**:913 – 916.
 206. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;**293**:2908 – 2917.
 207. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1319 – 1325.
 208. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;**300**:71 – 80.
 209. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**: 2435 – 2445.
 210. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, Choussat R, Leclercq F, Silvain J, Duclos F, Aout M, Dubois-Randé JL, Barthelemy O, Ducrocq G, Bellemain-Appaix A, Payot L, Steg PG, Henry P, Spaulding C, Vicaute E. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009;**302**:947 – 954.
 211. van't Hof AW, de Vries ST, Dambink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, Gosselink AT, Zijlstra F, de Boer MJ. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;**24**:1401 – 1405.
 212. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**360**:2165 – 2175.
 213. Kastritis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010;**32**:32 – 40.
 214. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, Kiemeneij F, Amoroso G, Patterson MS, Suttrop MJ, Tijssen JG, Laarman GJ. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2009;**95**:807 – 812.
 215. orajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tcheng JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1416 – 1424.
 216. Brener SJ, Milford-Beland S, Roe MT, Bhatt DL, Weintraub WS, Brindis RG. Culprit-only or multivessel revascularization in patients with acute coronary syndromes: an American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry report. *Am Heart J* 2008;**155**:140 – 146.
 217. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R, Lansky AJ, Weisz G, Nikolsky E, Argenziano M, Williams MR, Colombo A, Aylward PE, Stone GW. Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;**3**:1059 – 1067.
 218. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;**360**:961 – 972.
 219. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;**1**:219 – 227.
 220. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, Michels HR, Sanders GT, Tijssen JG, Verheugt FW. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;**353**:1095 – 1104.
 221. Monteiro P. Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coronary syndrome patient population. *Circulation* 2006;**114**:1467 – 1472.
 222. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, Brilakis ES, Ohman EM, Chen AY, Wang TY, Peterson ED, Roe MT, Holper EM. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;**3**:419 – 427.
 223. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004;**78**:1536 – 1541.
 224. Solodky A, Behar S, Boyko V, Battler A, Hasdai D. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience. *Cardiology* 2005;**103**:44 – 47.
 225. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, Pedrazzini G, Hornig B, Bertel O, Bonetti P, De Servi S, Brunner-La Rocca HP, Ricard I, Pfisterer M. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010;**363**:2310 – 2319.
 226. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;**5**:CD004587.
 227. Vlaar PJ, Diercks GF, Svilaas T, Vogelzang M, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. The feasibility and safety of routine thrombus aspiration in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;**72**:937 – 942.
 228. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J* 2006;**27**:789 – 795.
 229. Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, Zahn R, Senges J, Zeymer U. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;**28**: 2873 – 2878.
 230. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;**115**:2549 – 2569.
 231. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;**294**:3108 – 3116.
 232. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, White HD, Spinler S, Col J, Aylward PE, Califf RM, Mahaffey KW. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J* 2008;**29**:1827 – 1833.
 233. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Lancet* 2000;**356**:9 – 16.
 234. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-Year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;**368**:998 – 1004.
 235. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004;**141**:186 – 195.
 236. Rosengren A, Wallentin L, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;**25**:663 – 670.
 237. Alfredsson J, Stenestrand U, Wallentin L, Swahn E. Gender differences in management and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007;**93**:1357 – 1362.
 238. Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, Rasmussen JN, Rasmussen S, Madsen JK, Sand NP, Tilsted HH, Thyssen P, Sindby E, Hojbjerg S, Abildstrom SZ. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur Heart J* 2010;**31**:684 – 690.
 239. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, Blomkalns A, Chen AY, Miller C, Wiviott S, Peterson ED. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J* 2010;**160**:80 – 87 e83.
 240. Heer T, Gitt AK, Juenger C, Schiele R, Wienbergen H, Towae F, Gottwitz M, Zahn R, Zeymer U, Senges J. Gender differences in acute non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;**98**:160 – 166.
 241. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, Ramchandani SR, Kenchaiah S, Antman EM. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute

- coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am J Cardiol* 2004;**93**: 830 – 835.
242. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 2002;**360**:743 – 751.
 243. Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;**3**:CD004815.
 244. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Cannon CP, Braunwald E. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;**288**:3124 – 3129.
 245. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *Lancet* 2002;**360**: 342 – 343.
 246. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, Simes RJ, White HD, Van de Werf F, Topol EJ, Hochman JS, Newby LK, Harrington RA, Califf RM, Becker RC, Douglas PS. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2009;**302**:874 – 882.
 247. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;**25**:1990 – 1997.
 248. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med* 2005;**22**: 1542 – 1550.
 249. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;**298**:765 – 775.
 250. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, Behar S, Bueno H, Hasin Y. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009;**103**:772 – 778.
 251. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J* 2010;**31**:1557 – 1564.
 252. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knappont M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruizlope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;**28**:2375 – 2414.
 253. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;**360**:1283 – 1297.
 254. Diaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, Chrolavicius S, Zhu J, Kazmi K, Liu L, Budaj A, Zubaid M, Avezum A, Ruda M, Yusuf S. Glucose – insulin – potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007;**298**:2399 – 2405.
 255. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;**344**:1879 – 1887.
 256. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;**373**:1190 – 1197.
 257. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009;**120**:2529 – 2540.
 258. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;**360**: 2503 – 2515.
 259. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, Glauber M, Kellett MA, Kramer RS, Leadley K, Dawkins KD, Serruys PW. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1067 – 1075.
 260. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Jones RH. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;**358**:331 – 341.
 261. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttrop MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menicelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, De Carlo M, Erglis A, Chechi T, Ortolani P, Schlij MJ, Diem P, Meier B, Windecker S, Juni P. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008;**337**:a1331.
 262. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;**118**:1626 – 1636.
 263. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Konrny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;**31**:3006 – 3016.
 264. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heesch C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Theroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;**104**: 2767 – 2771.
 265. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;**4**:CD002967.
 266. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;**23**:1190 – 1201.
 267. Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, Vila J, Elosua R, Permyer-Miraldá G, Ferreira-Gonzalez I, Benderly M, Guetta V, Behar S, Marrugat J. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med* 2010;**170**:888 – 895.
 268. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenstrand U, Wallentin L, Jernberg T. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med* 2010;**268**:40 – 49.
 269. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Laufenberg CV, Klutman M, Gowda N, Gulba D. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2005;**26**:2285 – 2293.
 270. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, Valentin V, Moccetti T, Chrolavicius S, Afzal R, Yusuf S. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2007;**147**:304 – 310.
 271. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;**122**:1056 – 1067.
 272. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006;**295**:2765 – 2779.
 273. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenstrand U, Wallentin L, Jernberg T. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation* 2009;**120**:851 – 858.
 274. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA Jr. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004;**109**:494 – 499.
 275. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, Vahanian A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Anker SD, Blanc JJ, Gasparini M, Hoes AW, Israel CW, Kalarus Z, Merkely B, Swedberg K, Camm AJ. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC

- guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010;**31**:2677 – 2687.
276. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**348**:1309 – 1321.
 277. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;**364**:11 – 21.
 278. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;**346**:877 – 883.
 279. Diercks DB, Roe MT, Mulgund J, Pollack CV Jr., Kirk JD, Gibler WB, Ohman EM, Smith SC Jr., Boden WE, Peterson ED. The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2006;**152**:140 – 148.
 280. Steinberg BA, Cannon CP, Hernandez AF, Pan W, Peterson ED, Fonarow GC. Medical therapies and invasive treatments for coronary artery disease by body mass: the 'obesity paradox' in the Get With The Guidelines database. *Am J Cardiol* 2007;**100**:1331 – 1335.
 281. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Voehringer M, Sechtem U. 3-Year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (coronary artery spasm in patients with acute coronary syndrome) study follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:147 – 152.
 282. Hasin T, Sorkin A, Markiewicz W, Hammerman H, Aronson D. Prevalence and prognostic significance of transient, persistent, and new-onset anemia after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;**104**:486 – 491.
 283. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, Wallentin L, Peters R, Budaj A, Fox KA, Joyner CD, Chrolavicius S, Granger CB, Mehta S, Yusuf S. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010;**31**:50 – 58.
 284. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, Klinke WP, Carere RG, Pi D, Berry B, Hilton JD. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L. study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart* 2008;**94**:1019 – 1025.
 285. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Louvard Y, Hamon M. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:349 – 356.
 286. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, Ohman EM, Roe MT, Boden WE, Harrington RA, Peterson ED. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;**155**:1047 – 1053.
 287. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, Henderson KM. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;**2**:CD002042.
 288. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium (BARC). *Circulation* 2011;**123**:2736 – 2747.
 289. Fox KA, Carruthers K, Steg PG, Avezum A, Granger CB, Montalescot G, Goodman SG, Gore JM, Quill AL, Eagle KA. Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The global registry of acute coronary events. *Eur Heart J* 2010;**31**:667 – 675.
 290. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;**114**:774 – 782.
 291. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, Chrolavicius S, Bassand JP, Fox KA, Wallentin L, Peters RJ, Granger CB, Joyner CD, Yusuf S. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009;**30**:655 – 661.
 292. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, Clayton TC, Dangas GD, Feit F, Manoukian SV, Nikolsky E, Lansky AJ, Kirtane A, White HD, Colombo A, Ware JH, Moses JW, Ohman EM. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J* 2009;**30**:1457 – 1466.
 293. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, Chandna H, Macias W, McCabe CH, Braunwald E. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRIAL to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:2028 – 2033.
 294. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Shao M, Brennan DM, Hacke W, Montalescot G, Steinhubl SR, Topol EJ. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010;**121**:2575 – 2583.
 295. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;**374**:1967 – 1974.
 296. Joyner CD, Peters RJ, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, Fox KA, Granger CB, Franzosi MG, Flather M, Budaj A, Bassand JP, Yusuf S. Fondaparinux compared to enoxaparin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: outcomes and treatment effect across different levels of risk. *Am Heart J* 2009;**157**:502 – 508.
 297. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, Goldberg RJ, Steg PG, Goodman SG, Budaj A, FitzGerald G, Fox KA. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007;**116**:2793 – 2801.
 298. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;**292**:1555 – 1562.
 299. Alexander KP, Peterson ED. Minimizing the risks of anticoagulants and platelet inhibitors. *Circulation* 2010;**121**:1960 – 1970.
 300. Marso SP, Amin AP, House JA, Kennedy KF, Spertus JA, Rao SV, Cohen DJ, Messenger JC, Rumsfeld JS. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;**303**:2156 – 2164.
 301. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, Sundaram V, McMahon D, Olkin I, McDonald KM, Owens DK, Stafford RS. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Ann Intern Med* 2011;**154**:529 – 540.
 302. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;**340**:409 – 417.
 303. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;**355**:2085 – 2098.
 304. Menzin J, Wygant G, Hauch O, Jackel J, Friedman M. One-year costs of ischemic heart disease among patients with acute coronary syndromes: findings from a multi-employer claims database. *Curr Med Res Opin* 2008;**24**:461 – 468.
 305. Smith SC Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;**113**:2363 – 2372.
 306. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;**121**:750 – 758.
 307. Chew DP, Huynh LT, Liew D, Astley C, Soman A, Brieger D. Potential survival gains in the treatment of myocardial infarction. *Heart* 2009;**95**:1844 – 1850.
 308. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980 – 2000. *N Engl J Med* 2007;**356**:2388 – 2398.
 309. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;**368**:581 – 588.
 310. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;**166**:787 – 796.
 311. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;**358**:1547 – 1559.
 312. Hultén E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;**166**:1814 – 1821.
 313. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;**350**:1495 – 1504.

314. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;**25**: 1341 – 1362.
315. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;**327**:669 – 677.
316. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Lancet* 1999;**354**:9 – 12.
317. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;**349**:1893 – 1906.
318. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr., Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999 – 2006. *JAMA* 2007;**297**:1892 – 1900.
319. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;**27**:1341 – 1381.
320. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, Secknus MA, Hayerizadeh BF, Niebauer J, Schuler G. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur Heart J* 2006;**27**:1706 – 1711.

Превод: д-р Максим Хазан

Предпечат:  ДМТ – Продукт ЕООД
