

Барбараш О. А., Кашталап В. В.

ФГБНУ «НИИ КПССЗ» ФАНО, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

## ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST. ВСЕ ЛИ ПРОБЛЕМЫ РЕШЕНЫ?

DOI: 10.18087/rhj.2016.5.2249

УДК 616.127-005.8-085

**Ключевые слова:** ОКС, консервативное лечение, чрескожное коронарное вмешательство, сердечно-сосудистый риск

*Ссылка для цитирования:* Барбараш О. А., Кашталап В. В. Лечение пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Все ли проблемы решены? Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15 (5):320–326

### РЕЗЮМЕ

В обзорной статье, выполненной на основании данных актуальных клинических исследований, анализа современных рекомендаций по ведению больных и результатов регистровых протоколов, представлены различные аспекты проблемы ведения пациентов с ОКС без стойкого подъема сегмента ST по ЭКГ (ОКСбпСТ), обозначены нерешенные вопросы адекватной оценки и управления риском ишемических событий после ОКС, определены перспективные направления дальнейших исследований этой проблемы. Для написания обзорной статьи использованы доступные материалы из российских и зарубежных библиотечных баз данных (РИНЦ, Library's MEDLINE/PubMed database).

Barbarash O. L., Kashtalap V. V.

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Federal Agency for Scientific Organizations, Sosnovy Bulvar 6, Kemerovo 650002

### MANAGEMENT OF PATIENTS WITH NON-ST SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME. ARE ALL PROBLEMS SOLVED?

**KEYWORDS:** ACS, CONSERVATIVE TREATMENT, TRANSCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION, CARDIOVASCULAR RISK

*For citation:* Barbarash O. L., Kashtalap V. V. Management of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. Are all problems solved? Russian Heart Journal. 2016;15 (5):320–326

### SUMMARY

Based on data from relevant clinical studies, analysis of current recommendations on management of patients, and results of registry protocols, this review presents different aspects of managing patients with acute coronary syndrome (ACS) without stable ST segment elevation on the ECG (NSTEMI ACS), highlights unsolved issues of adequate evaluation and risk management for ischemic events following ACS, and defines prospective directions for further studies of these issues. This review was written using available materials from Russian and international databases (RINTS, Library's MEDLINE/PubMed database).

В настоящее время проблема выбора оптимального способа ведения пациента с ОКС без стойкого подъема сегмента ST по ЭКГ (ОКСбпСТ) для практического врача не теряет своей актуальности. Причин для этого много. Прежде всего необходимо отметить, что это наиболее многочисленная группа пациентов среди всех видов ОКС. Большое количество исследований, отчеты национальных служб здравоохранения последних лет однозначно свидетельствуют о том, что на фоне снижения количества пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST число пациентов с ОКСбпСТ растет [1]. С одной стороны, причиной этого является внедрение в клинику более точных методов диагностики, в том числе использование высокочувствительных тропонинов, с другой – постарение население. Изменение образа жизни, широкое применение статинов, методик плановой реваскуляризации миокарда – чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ) – еще одна из причин увеличения этой популяции пациентов за счет увеличения продолжительности жизни пациентов [1]. Известно, что именно ОКСбпСТ – основ-

ная причина госпитализаций пациентов пожилого и старческого возраста в странах Европейского Союза и США [2]. Сложности ведения пациентов с ОКСбпСТ связаны с известными проблемами диагностики этого синдрома и адекватной оценки прогноза. Так, именно эту категорию пациентов отличает присущая ей разнородность клинических и ЭКГ проявлений, а также множества рисков неблагоприятных исходов. Действительно, больные с клиническими и ЭКГ признаками ОКСбпСТ – довольно разнообразная когорта, которая может включать пациентов с клиническими проявлениями нестабильной стенокардии без позитивной реакции кардиоспецифических маркеров и больных ИМ без стойкого подъема сегмента ST по ЭКГ [3].

Как правило, пациенты с ОКСбпСТ – более тяжелая, по сравнению с ОКСпСТ, категория пациентов: они старше, имеют больший процент коморбидности, чаще сочетая ИБС с СД 2 типа, хронической болезнью почек (ХБП), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). У этих пациентов в анамнезе чаще имеет место указание на ранее проведенные реваскуляризирующие процедуры

[4]. По данным некоторых исследований, коморбидность у пациентов с различными формами ИБС может достигать 92% [5], что особенно заметно у больных с ОКСбпСТ.

Следует отметить и то, что до сих пор существует ошибочное мнение, что пациенты с ОКСбпСТ – более благополучны по прогнозу. Если госпитальная летальность при ОКСпСТ может в 2–3 раза превышать таковую у больных с ОКСбпСТ, в отдаленном (годовом) периоде наблюдения частота развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКСбпСТ превышает соответствующий показатель больных с ОКСпСТ, особенно среди тех, кто не подвергается реваскуляризации [6–9]. Так, по результатам проведенного в 2001–2003 г. исследования SYNERGY у пациентов с ОКСбпСТ без инвазивного лечения вероятность смерти в течение первого года была в 2 раза выше, чем у пациентов, которым выполнялось ЧКВ (7,7 и 3,6% соответственно;  $p < 0,0001$ ) [10]. Одной из причин такой закономерности является факт, что это наиболее дискриминированная популяция больных с ОКС: они чаще госпитализируются в неинвазивный центр, в обычные больничные палаты без мониторингового наблюдения, а не в блоки интенсивной терапии или в отделения реанимации; лечащим врачом у таких пациентов выступает не кардиолог, а терапевт, иногда и фельдшер [11].

Проявлением дискриминации в отношении активности ведения пациентов с ОКСбпСТ являются результаты сравнения в динамике доли пациентов, подвергающихся реваскуляризации. Если для пациентов с ОКСпСТ четкость и достаточная простота понимания рекомендаций по реваскуляризации миокарда, пристальное внимание медицинских и ряда общественных организаций к ведению такого рода пациентов ознаменовалось из года в год увеличением доли пациентов, подвергающихся реваскуляризации в ранние сроки ИМ, то для пациентов с ОКСбпСТ такой остроты обсуждения проблем внутри медицинского сообщества нет [11]. Итогом этого является лишь небольшой за последние годы прирост частоты проведения реваскуляризаций у данной категории пациентов. Так, по данным Trueven Health Analytics в рамках проекта оценки деятельности 50 ТОП-клиник США, выяснилось, что с 2002 по 2013 г. при ОКСпСТ – частота выполнения ЧКВ повысилась с 39 до 72%, в то время как при ОКСбпСТ всего с 21 до 32% [1]. Таким образом, от 30 до 72% пациентов с ОКСбпСТ, по данным различных регистров и клинических исследований, имеют только консервативную терапию [12, 13].

Тем не менее в рекомендательных документах последних лет имеется четкая определенность в оценке результатов эффективности различных подходов к лечению пациентов с ОКСбпСТ: пациенты высокого ишемического риска значимо «выигрывают» от использования инвазивной тактики ведения. Так, в исследовании Sugiyama T. с соавт. (2015) при оценке всех госпитализаций по поводу острого

ИМ в США отмечено четырехкратное увеличение вероятности смертельного исхода во время первичной госпитализации у пациентов, которым проводилось консервативное лечение по поводу ИМ без подъема ST, по сравнению с пациентами, которым было выполнено ЧКВ [13].

У пациентов промежуточного и высокого риска вероятность смертельного исхода в течение одного года после перенесенного ОКС возрастает в 3 раза при выборе консервативной, а не инвазивной тактики ведения в остром периоде заболевания [14]. В исследовании FRISC-II, проведенном с 1996 по 2003 г., первичная конечная точка включала смертельные исходы, случаи ИМ, а также смертельные исходы вследствие ИМ; эти события встречались достоверно чаще у пациентов, которым проводилось консервативное лечение, по сравнению с пациентами, у которых на раннем этапе выбиралась инвазивная стратегия (24,5 и 19,9% соответственно, отношение рисков 0,81;  $p = 0,009$ ) [15]. Приведенные исследования позволяют предполагать, что остается неиспользованным потенциал дальнейшего улучшения клинических исходов у пациентов, которым проводилось консервативное лечение.

Краеугольным камнем ведения пациентов с ОКСбпСТ является риск-стратификация неблагоприятного исхода. Она во многом определяет агрессивность ведения пациента, выбор медицинского учреждения для госпитализации, особенность антитромботической терапии и срочность проведения коронарной ангиографии, в конечном итоге влияя на качество и точность прогноза течения этого заболевания. В настоящее время рекомендуется рутинная инвазивная тактика ведения больных с ОКСбпСТ. В ее основе – стремление подвергнуть коронароангиографии (КАГ) большую часть больных, но срочность выполнения этого обследования различна и определяется риском ишемических событий, оценить который следует как можно быстрее. Данной тактикой диктуется, что вслед за выполнением КАГ вовсе не обязательно следует неотложное ЧКВ. У значительной части больных решение о сроках и методе реваскуляризации может быть принято несколько позже. Так называемая «heart team» может принять решение и о проведении коронарного шунтирования в течение госпитального периода лечения ОКС в зависимости от риска пациента и анатомии его коронарного русла [3].

Пациенты очень высокого риска должны незамедлительно подвергаться КАГ и экстренной реваскуляризации. К этой категории пациентов следует отнести больных с сохраняющимися, несмотря на лечение, клиническими признаками коронарной недостаточности с признаками гемодинамической нестабильности, кардиогенного шока или отека легких, с эпизодами остановки сердца или жизнеугрожающими нарушениями ритма, больных с подозрением на разрыв миокарда, а также поступивших в стационар с сохраняющейся девиацией сегмента ST.

Для пациентов промежуточного риска проведение КАГ и реваскуляризации может быть выполнено через бóльший промежуток времени после старта клинической стабилизации. И, наконец, для пациентов низкого риска предполагается консервативная стратегия лечения. Однако для такого рода пациентов при решении вопроса о целесообразности выполнении КАГ и реваскуляризации рекомендуется неинвазивное обследование для выявления признаков ишемии миокарда (предпочтительнее с визуализацией).

Согласно современным рекомендациям консервативная стратегия ведения пациентов с ОКСбпСТ предполагается при отсутствии: повторных приступов болевого синдрома в грудной клетке; клинически значимых проявлений СН; измененной в динамике ЭКГ; повышения маркеров некроза миокарда в динамике; проявлений индуцированной ишемии миокарда и отсутствие критериев промежуточного риска (СА, скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, ФВ ЛЖ менее 40%, наличия в анамнезе недавнего эпизода реваскуляризации) [3].

Однако и у пациентов, которые были изначально определены для инвазивной стратегии ведения, также возможна в последующем конверсия в исключительно медикаментозное лечение. К такой категории пациентов следует отнести тех, у кого при выполнении КАГ не выявлено гемодинамически значимых стенозов, а также определены технические сложности проведения реваскуляризации.

Еще одним поводом для консервативной стратегии ведения пациентов с ОКС является сомнительность пользы от проведенной реваскуляризации, несмотря на наличие у пациентов высокого и умеренного риска ишемических событий. К таким пациентам, неспособным воспользоваться результатами успешной реваскуляризации, следует отнести так называемых «хрупких» пациентов, с наличием сопутствующей деменции, тяжелой ХБП без возможности проведения гемодиализа, со злокачественными новообразованиями, а также пациентов с высоким риском крупных кровотечений.

Представленные выше причины, определяющие выбор консервативной тактики ведения пациентов, основаны на результатах крупных клинических исследований и оценках экспертов. Однако в реальной клинической практике консервативная стратегия ведения пациентов возможна не только у пациентов с низким риском развития осложнений и в ситуациях, которые обсуждены выше. В качестве причины выбора консервативной стратегии ведения пациентов в ряде исследований обозначены и такие факторы, как отсутствие возможности проведения ангиографии, нежелание пациента (реже врача), занятость рентгеноперационной, отсутствие расходных материалов и т. д. [16].

Причинами вынужденной консервативной тактики ведения пациентов с ОКСбпСТ являются выявленное при КАГ многососудистое поражение, кальциноз коронарных артерий, стеноз ствола левой коронарной артерии

(ЛКА), требующие проведения открытой реваскуляризации миокарда. По данным исследования SYNERGY [10], у трети пациентов с ОКСбпСТ и документированным атеросклерозом не проводится реваскуляризация: одна из главных причин – сложность коронарного поражения. К сожалению, до сих пор и в российских клиниках существует барьер перед проведением экстренного коронарного шунтирования. В качестве причин невыполнения открытого вмешательства рассматриваются прием пациентами двойной антитромбоцитарной терапии, отсутствие преимущественности кардиологической и кардиохирургической служб, ряд организационных факторов. Итогом этого является длительный период ожидания реваскуляризации у пациентов очень высокого риска ишемических событий. Еще одной категорией пациентов с редким использованием ЧКВ являются пациенты, подвергнутые ранее коронарному шунтированию. Для этих пациентов выполнение ЧКВ может быть технически сложно как в шунте, так и в нативном сосуде в связи с его диффузным поражением и кальцинозом. При этом число таких пациентов с каждым годом становится все больше, а риск перипроцедурных событий при любой реваскуляризации у пациентов с анамнезом коронарного шунтирования крайне высок [17].

Однако наибольшую проблему, определяющую выбор консервативной стратегии ведения, составляют причины, связанные с отсутствием адекватной оценки риска ишемических событий. Современные рекомендации в качестве инструмента оценки риска определяют использование шкалы GRACE (GRACE 2.0). Основой этой шкалы является учет таких факторов, как возраст, значение САД, ЧСС, концентрация креатинина в сыворотке, класс острой СН по классификации Killip при поступлении, данные об остановке сердца при поступлении, факт повышения уровня кардиоспецифических маркеров при поступлении и отклонения сегмента ST от изолинии. Если нет данных о классе СН и значениях сывороточного креатинина, модифицированная шкала GRACE 2.0 позволяет оценить риск на основании дополнительных анамнестических факторов наличия ХБП и использования диуретиков [18]. Использование усовершенствованного риск-калькулятора GRACE 2.0 позволяет прогнозировать госпитальную летальность и смертность больных после ОКСбпСТ через 6, 12 и 36 месяцев [19].

Наличие у пациента с ОКСбпСТ 140 и более баллов по шкале GRACE определяет необходимость проведения КАГ и при наличии технической возможности – ЧКВ в период до 24 часов после госпитализации пациента в стационар (ранняя инвазивная стратегия); выявление от 109 до 139 баллов диктует необходимость проведения инвазивной процедуры в период до 72 часов после госпитализации в стационар (поздняя инвазивная стратегия). И, наконец, количество баллов до 109 предопределяет возможность консервативного ведения пациентов [3].



Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)



*Лориста® Н*  
гидрохлоротиазид/лозартан

*Лориста®*  
лозартан

**ДОВЕРЬСЯ ГОЛОСУ СВОЕГО СЕРДЦА!**



1. Собственные данные компании KRKA, Ново Место, Словения, 2015 г.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «KRKA ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1. Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091. E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

В реальной клинической практике существует проблема потенциальной недооценки риска развития атеротромботических осложнений у пациентов, которым проводится консервативная тактика. Недооценка риска связана прежде всего с тем, что врачи, переоценивая свою способность определять риск, оценивают его «на глазок», т. е. шкалами не пользуются. Иллюстрацией этого факта является исследование ALKK study group, оценивающее частоту использования шкал для оценки риска неблагоприятного течения ОКС в реальной клинической практике [20]. Ответы на вопросы об использовании шкал дали врачи 103 из 210 стационаров Германии (97% из них имели лаборатории катетеризации). Выяснено, что только 22% врачей для оценки прогноза всегда пользуются шкалой GRACE, 47% использовали данную шкалу иногда, а 31% никогда в своей практике не пользовались этой шкалой. К выводу о редком использовании шкал в практической деятельности пришли и канадские ученые, показав слабую корреляцию степени риска, оцененного лечащими врачами и шкалой GRACE [21].

Таким образом, инертность и недостаточная осведомленность врачей о возможности использования в практической деятельности статистических моделей прогноза, доказавших свою эффективность, являются основными причинами неадекватной оценки риска последующих ишемических событий у больных с ОКСбпСТ [22].

В исследованиях Achar S. A., Gallagher S. M. и Huo Y. [16, 23, 24] показано, что пациентам с консервативным лечением медицинскую помощь часто оказывают не кардиологи. Итогом этого является отсутствие инвазивного подхода к ведению пациентов высокого риска ишемических событий и наоборот – проведение КАГ и ЧКВ пациентам низкого риска. В литературе такой феномен описан, как парадокс «риск–лечение» [25] для клиник как высокоразвитых стран [26, 27], так и развивающихся [28].

В последние годы активное обсуждение и анализ пользы инвазивной стратегии ведения пациентов позволили продемонстрировать изменение ситуации в некоторых странах [29]. Использование высокочувствительного тропонина (вЧТ) изменило соотношение пациентов с ИМ без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией в пользу первой нозологии. За последние годы 30–40% пациентов с нестабильной стенокардией отнесены к группе пациентов с ИМ благодаря использованию вЧТ [30]. Эти данные позволяют утверждать, что число пациентов с ОКСбпСТ, нуждающихся в агрессивном инвазивном и медикаментозном лечении, должно объективно увеличиваться в динамике.

Одной из важных причин плохого прогноза у пациентов с консервативной тактикой ведения является и факт неадекватной медикаментозной терапии. Результаты проведенных исследований позволяют предполагать, что до 60% пациентов с ОКСбпСТ, которым проводится консервативное лечение, не получают оптималь-

ную двойную антитромботическую терапию (ДАТТ) при выписке. По данным исследования SYNERGY, пациенты с ОКСбпСТ, по сравнению с пациентами с ОКСпСТ, существенно меньше получали пероральную антитромбоцитарную терапию, рекомендованную клиническими руководствами [10]. Подобные выводы были сделаны и в результате проведенного в США регистра CRUSADE, в котором приняли участие свыше 138 тыс. пациентов с ОКСбпСТ. Более половины пациентов, которым проведено консервативное лечение, не получали пероральную антитромбоцитарную терапию согласно рекомендациям клинических руководств [31]. Согласно данным другого американского регистра (ACTION-GWTG), полученным при анализе более чем 23 тыс. пациентов с ОКСбпСТ, которым не проводилось инвазивное лечение в рамках госпитализаций с 2009 по 2011 гг., до 45% пациентов не получили при выписке двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин + клопидогрел) [32]. Таким образом, пациенты с консервативной тактикой лечения оказываются дискриминированы и в отношении назначения эффективных медикаментозных средств, достоверно улучшающих прогноз пациента с ОКС. Необходимо учитывать, что пациенты высокого риска без инвазивного вмешательства требуют не менее агрессивного лечения, чем пациенты с выполненной реваскуляризацией миокарда. Эффективность такой терапии для всех пациентов с ОКС не вызывает никаких сомнений и доказана многочисленными исследованиями [33, 34]. А недавно проведенные исследования и крупные регистры актуализировали проблему необходимости даже удлинения агрессивной двойной антитромбоцитарной терапии у определенной категории пациентов [35]. К таким пациентам следует отнести пожилых лиц, пациентов с консервативной тактикой ведения ОКС и наличием коморбидной патологии, в том числе с почечной дисфункцией и СД 2 типа [36, 37].

Возможно, отказ от применения некоторых медикаментозных средств у таких пациентов связан с более высоким риском развития побочных эффектов терапии у пациентов с коморбидной патологией, что весьма характерно для больных с ОКСбпСТ [38]. Так, в мета-анализе 4 крупных клинических исследований, оценивающих эффективность и безопасность высоких доз статинов по сравнению с их стандартными дозами, показана их сопоставимость. Однако следует отметить, что пациенты с уровнем креатинина более 2,5 мг/дл были исключены из этих клинических исследований [39]. Кроме того, большинство клинических исследований лекарственных препаратов, улучшающих прогноз при ОКС (антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, большинство статинов), характеризовались наличием жестких критериев исключения касающихся лиц пожилого и старческого возраста пациентов (старше 75 лет) и почечной дисфункции (кли-

ренс креатинина менее 30 мл/мин) [40]. При этом известно, что почечная дисфункция и пожилой возраст являются значимыми критериями плохого прогноза у пациентов с ОКС, в связи с чем можно предположить, что более агрессивное применение современных лекарственных препаратов у этих пациентов может улучшить их прогноз. В то же время в недавнем исследовании TRITON-TIMI 38 у пожилых пациентов с низким весом было зарегистрировано больше кровотечений и меньше преимуществ от агрессивного лечения празугрелом, что уменьшило оптимизм в отношении агрессивных подходов к ведению таких больных [41]. Приведенные факты актуализируют дальнейшие исследования, оценивающие соотношение риска и пользы применения агрессивных методов лечения у данной категории пациентов.

Вместе с тем для оценки эффективности использования существующих рекомендаций и стандартов полезно проведение регистров, поскольку независимые регистры – оптимальный и объективный инструмент динамической оценки качества медицинской помощи пациентам и разработки механизмов его дальнейшего улучшения. Эра российских регистровых исследований, оценивающих эффективность лечения пациентов, только началась.

Интересны результаты, полученные в ходе выполнения общероссийских регистров ОКС – РЕКОРД (2007–2008 гг.; 8 центров из 6 городов; n=381) и РЕКОРД-2 (2009–2011 гг.; 3 центра из 3 городов; n=680), с позиции сравнительной оценки изменений в подходах к лечению пациентов с ОКС. Выявлено, что несмотря на повышение частоты применения стратегии ранней реваскуляризации миокарда, улучшение лекарственного обеспечения жизненно важными препаратами, летальность больных, включенных в регистры РЕКОРД и РЕКОРД-2, достоверно не различалась ни при ОКСпСТ (21,2 против 20%, p=0,84), ни при ОКСбпСТ (2,7% против 4,2%; p=0,24), что требует дальнейших организационных мероприятий по оптимизации ведения этой категории больных [42].

Таким образом, ведение пациентов с ОКСбпСТ связано с серьезными методологическими сложностями в оценке риска и определении показаний для инвазивной тактики лечения в практической деятельности врачей не только в нашей стране, но и в странах Европейского Союза и США, что актуализирует анализ существующих в реальной клинической практике ограничений в ведении данной категории пациентов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 50 Top Cardiovascular Hospitals Study Overview, 2016. 17th Edition. – Ann Arbor: 2015 Truven Health Analytics Inc. – 2015, November 9. – 40 p.
- Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P, Aakhus S et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 12;387 (10023):1057–65.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37 (3):267–315.
- Бернс С. А., Зыкова Д. С., Шмидт Е. А., Юхно Е. С., Чувичкина О. В., Зыков М. В., Барбараш О. Л. Клиническая и прогностическая значимость мультифокального атеросклероза у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Кардиология*. 2012;52 (7):4–8 [Berns S. A., Zy'kova D. S., Shmidt E. A., Yuxno E. S., Chuvichkina O. V., Zy'kov M. V., Barbarash O. L. Klinicheskaya i prognosticheskaya znachimost' mul'tifokal'nogo ateroskleroza u bol'ny'x s ostry'm koronarnym sindromom bez pod`ema segmenta ST. *Kardiologiya*. 2012;52 (7):4–8].
- van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity. *J Clin Epidemiol*. 2001 Jul;54 (7):675–9.
- Goldberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PG, Goodman SG et al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol*. 2004 Feb 1;93 (3):288–93.
- Collinson J, Flather MD, Fox KA, Findlay I, Rodrigues E, Dooley P. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: prospective registry of acute Ischemic syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J*. 2000 Sep;21 (17):1450–7.
- Cox DA, Stone GW, Grines CL, Stuckey T, Zimetbaum PJ, Tchong JE et al. Comparative early and late outcomes after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (from CADILLAC trial). *Am J Cardiol*. 2006 Aug 1;98 (3):331–7.
- Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandart A, Vicaut E. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J*. 2007 Jun;28 (12):1409–17.
- Chan MY, Mahaffey KW, Sun LJ, Pieper KS, White HD, Aylward PE et al. Prevalence, predictors, and impact of conservative medical management for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who have angiographically documented significant coronary disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008 Aug;1 (4):369–78.
- Chew DP, Amerena JV, Coverdale SG, Rankin JM, Astley CM, Soman A, Brieger DB. Invasive management and late clinical outcomes in contemporary Australian management of acute coronary syndromes: observations from the ACACIA registry. *Med J Aust*. 2008 Jun 16;188 (12):691–7.
- Reibis R, Völler H, Gitt A, Jannowitz C, Halle M, Pittrow D, Hildemann S. Management of patients with ST-segment elevation or non-ST-segment elevation acute coronary syndromes in cardiac rehabilitation centers. *Clin Cardiol*. 2014 Apr;37 (4):213–21.
- Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y, Takahashi O, Fukui T, Tsugawa Y. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001–2011. *J Am Heart Assoc*. 2015 Mar 23;4 (3):e001445.
- Minha S, Gottlieb S, Magalhaes MA, Gavriellov-Yusim N, Krakover R, Goldenberg I et al. Characteristics and management of patients with acute coronary syndrome and normal or non-significant coronary artery disease: results from Acute Coronary Syndrome Israeli Survey (ACSIS) 2004–2010. *J Invasive Cardiol*. 2014 Aug;26 (8):389–93.
- Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Ståhle 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 Sep 16;368 (9540):998–1004 [Lagerqvist V, Husted S, Kontny F, Ståhle 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 Sep 16;368 (9540):998–1004].
16. Huo Y, Thompson P, Buddhari W, Ge J, Harding S, Ramanathan L et al. Challenges and solutions in medically managed ACS in the Asia-Pacific region: Expert recommendations from the Asia-Pacific ACS Medical Management Working Group. *Int J Cardiol*. 2015 Mar 15;183:63–75.
  17. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson WG, Grover F, Sedlis S, Esposito R. Angina with extremely serious operative mortality evaluation. Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Dec 4;40 (11):1951–4.
  18. Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Спорные вопросы ведения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (обзор рекомендаций Европейского кардиологического общества 2015 г.). *Русский медицинский журнал*. 2015;23 (26):1524–7 [Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Spornyye voprosy vedeniya pacientov s ostrym koronarnym sindromom bez pod`ema segmenta ST (obzor rekomendaczij Evropejskogo kardiologicheskogo obshhestva 2015 g.). *Russkij medicinskij zhurnal*. 2015;23 (26):1524–7].
  19. Grace2.OACSRiskCalculator. Доступно на: <http://www.gracescore.org>
  20. Zeymer U, Schneider S, Zahn R, Andresen D. Reported underuse of risk scores in patient with acute coronary syndromes without persistent ST elevations in clinical practice: results of a survey of the ALKK study group. *Clin Res Cardiol*. 2014 Jan;103 (1):83–4.
  21. Bajaj RR, Goodman SG, Yan RT, Bagnall AJ, Gyenes G, Welsh RC et al. Treatment and outcomes of patients with suspected acute coronary syndromes in relation to initial diagnostic impressions (insights from the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] and Canadian Registry of Acute Coronary Events [CANRACE]). *Am J Cardiol*. 2013 Jan 15;111 (2):202–7.
  22. Эрлих А. Д. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: результаты 6-месячного наблюдения. *Неотложная кардиология*. 2014;2:3–9 [E`rlix A. D. Pervyy`j moskovskij registr ostrogo koronarnogo sindroma: rezul`taty` 6-mesyachnogo nablyudeniya. *Neotlozhnaya kardiologiya*. 2014;2:3–9].
  23. Achar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of acute coronary syndrome. *Am Fam Physician*. 2005 Jul 1;72 (1):119–26.
  24. Gallagher SM, Lovell MJ, Jones DA, Ferguson E, Ahktar A, Buckhoree Z et al. Does a 'direct' transfer protocol reduce time to coronary angiography for patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes? A prospective observational study. *BMJ Open*. 2014 Sep 29;4 (9):e005525.
  25. Panduranga P, Sulaiman K, Al-Zakwani I, Zubaid M, Rashed W, Al-Mahmeed W et al. Utilization and determinants of in-hospital cardiac catheterization in patients with acute coronary syndrome from the Middle East. *Angiology*. 2010 Nov;61 (8):744–50.
  26. Yan AT, Yan RT, Tan M, Huynh T, Soghrati K, Brunner LJ et al. Optimal medical therapy at discharge in patients with acute coronary syndromes: temporal changes, characteristics, and 1-year outcome. *Am Heart J*. 2007 Dec;154 (6):1108–15.
  27. Lee JH, Yang DH, Park HS, Cho Y, Jeong MH, Kim YJ et al. Suboptimal use of evidenced-based medical therapy in patients with acute myocardial infarction from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry: prescription rate, predictors, and prognostic value. *Am Heart J*. 2010 Jun;159 (6):1012–9.
  28. Al-Zakwani I, Zubaid M, Panduranga P, Rashed W, Sulaiman K, Almahmeed W et al. Medication use pattern and predictors of optimal therapy at discharge in 8176 patients with acute coronary syndrome from 6 Middle Eastern countries: data from the Gulf Registry of acute coronary events. *Angiology*. 2011 Aug;62 (6):447–54.
  29. McAlister FA. The end of the risk-treatment paradox? A rising tide lifts all boats. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Oct 18;58 (17):1766–7.
  30. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 23;64 (24):e139–228.
  31. Amsterdam EA, Peterson ED, Ou FS, Newby LK, Pollack CV, Gibler WB et al. Comparative trends in guidelines adherence among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with invasive versus conservative management strategies: Results from the CRUSADE quality improvement initiative. *Am Heart J*. 2009 Nov;158 (5):748–54.
  32. Maddox TM, Ho PM, Tsai TT, Wang TY, Li S, Peng SA et al. Clopidogrel use and hospital quality in medically managed patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Jul 1;5 (4):523–31.
  33. 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 Sep 7;110 (10):1202–8.
  34. 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 Nov 20;288 (19):2411–20.
  35. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015 May 14;36 (19):1163–70.
  36. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, Zeiher A, Oliver MF, Ganz P et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) sub-study. *Circulation*. 2002 Sep 24;106 (13):1690–5.
  37. Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, Cohen M, Steg PG, Storey RF et al. Design and rationale for the prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin-thrombolysis in myocardial infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J*. 2014 Apr;167 (4):437–44.e5.
  38. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC, Masoudi FA. Treatment and risk in heart failure: gaps in evidence or quality? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 May;3 (3):309–15.
  39. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA*. 2004 Apr 21;291 (15):1864–70.
  40. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*. 2010 Jan 26;121 (3):357–65.
  41. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357 (20):2001–15.
  42. Шевченко И.И., Эрлих А.Д., Исламов Р.Р., Будяк В.А., Провоторов В.М., Грацианский Н.А. Сравнение данных регистров острых коронарных синдромов РЕКОРД и РЕКОРД-2: лечение и его исходы в стационарах, не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. *Кардиология*. 2013;53 (8):4–10 [Shevchenko I.I., E`rlix A. D., Islamov R.R., Budyak V.A., Provotorov V.M., Graczianskiy N.A. Sravnenie dannyh registrov ostryy`x koronarnyy`x sindromov REKORD i REKORD-2: lechenie i ego isxody` v stacionarax, ne imeyushhix vozmozhnosti vy`polneniya invazivny`x koronarnyy`x procedur. *Kardiologiya*. 2013;53 (8):4–10].