ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

по ведению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ КАРДИОЛОГОВ и

АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ СЕРДЦА

(*обновленное практическое руководство 2004 года*

*и специальное дополнение 2007 года***)**

и

ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

по чрескожным коронарным вмешательствам

АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ КАРДИОЛОГОВ/

АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ СЕРДЦА/

ОБЩЕСТВА СЕРДЕЧНО–СОСУДИСТОЙ

АНГИОГРАФИИ И ИНТЕРВЕНЦИЙ

(*обновленное практическое руководство 2005 года*

*и специальное дополнение 2007 года***)**

2009 Focused Updates:
ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction
(Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update)

&

ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention
(Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update)

A Report of the American College of Cardiology Foundation/
American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

J Am Coll Cardiol Vol. 54, №23, 2009
December 1, 2009:2205–41

Обновленные рекомендации 2009 года Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по ведению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и Обновленные рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Общества сердечно–сосудистой ангиографии и интервенций по чрескожным коронарным вмешательствам

Разработка информационно-методического комитета по практическим рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца

Рабочая группа по ИМПST:
Frederick G. Kushner, MD, FACC, FAHA, FSCAI, Co-Chair; Mary Hand, MSPH, RN, FAHA, Co-Chair*; Elliott M. Antman, MD, FACC, FAHA†; Eric R. Bates, MD, FACC, FAHA‡; Donald E. Casey, Jr, MD, MPH, MBA; Lee A. Green, MD, MPH§; Judith S. Hochman, MD, FACC, FAHA_; Harlan M. Krumholz, MD, SM, FACC, FAHA; Joseph P. Ornato, MD, FACC, FAHA¶; David L. Pearle, MD, FACC, FAHA; Michael A. Sloan, MD, MS, FACC, FAHA; Sidney C. Smith, Jr, MD, FACC, FAHA

Рабочая группа по ЧКВ:
Sidney C. Smith, Jr, MD, FACC, FAHA, Chair; Spencer B. King III, MD, MACC, FSCAI, Co-Chair#; Jeffrey L. Anderson, MD, FACC, FAHA**; Steven R. Bailey, MD, FACC, FSCAI††‡‡; James C. Blankenship, MD, FACC, FSCAI††; Alice K. Jacobs, MD, FACC, FAHA, FSCAI§§; Douglass A. Morrison, MD, PhD, FACC, FSCAI††; Eric D. Peterson, MD, MPH, FACC, FAHA**; Patrick L. Whitlow, MD, FACC, FAHA; David O. Williams, MD, FACC, FAHA, FSCAI**

Информационно-методический комитет АКК/ААС:
Alice K. Jacobs, MD, FACC, FAHA, Chair 2009–2011; Sidney C. Smith, Jr, MD, FACC, FAHA, Immediate Past Chair 2006 – 2008 || ||; Jeffrey L. Anderson, MD, FACC, FAHA, Vice Chair; Christopher E. Buller, MD, FACC; Mark A. Creager, MD, FACC, FAHA; Steven M. Ettinger, MD, FACC; Robert A. Guyton, MD, FACC, FAHA; Jonathan L. Halperin, MD, FACC, FAHA; Harlan M. Krumholz, MD, SM, FACC, FAHA || ||; Frederick G. Kushner, MD, FACC, FAHA; Rick Nishimura, MD, FACC, FAHA || ||; Richard L. Page, MD, FACC, FAHA || ||; Lynn G. Tarkington, RN; William G. Stevenson, MD, FACC, FAHA; Clyde W. Yancy, MD, FACC, FAHA

**The opinions expressed in this article should not be construed as necessarily representing an official position of the US Department of Health and Human Services, the Agency for Healthcare Research and Quality, or the US Government, by whom M. Hand is employed.*

†Recused from Section 3, Thienopyridines; Section 4, Parenteral Anticoagulants; Section 5, Triage and Transfer for PCI.

‡Recused from Section 3, Thienopyridines; Section 4, Parenteral Anticoagulants.

§Recused from Section 6, Intensive Glucose Control.

||Recused from Section 2, Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonists; Section 3, Thienopyridines.

¶Recused from Section 3, Thienopyridines.

#Recused from Section 3, Thienopyridines; Section 7, Thrombus Aspiration; Section 8, Use of Stents; Section 11, PCI for Left Main Coronary Artery Disease.

***Recused from Section 3, Thienopyridines.*

††Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Representative.

‡‡Recused from Section 10, Fractional Flow Reserve.

§§Recused from Section 3, Thienopyridines; Section 5, Triage and Transfer for PCI; Section 8, Use of Stents.

|| || Former Task Force member during this writing effort.

Американской коллегией кардиологов (The American College of Cardiology) в лице директора по развитию бизнеса АКК г-жи Elizabeth J. Wilson авторскому коллективу предоставлены права на перевод, издание и распространение Рекомендаций АКК/ААС по ведению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.*

Обновленные рекомендации 2009 года Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по ведению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и Обновленные рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Общества сердечно–сосудистой ангиографии и интервенций по чрескожным коронарным вмешательствам

Редакция русского текста:

Член-корр. РАН, действительный член РАМН, д.м.н., профессор Ю. Н. Беленков

Заслуженный деятель науки КР, д.м.н., профессор Т.А. Батыралиев, FACC, FSCAI, FESC, MEAPCI

Перевод с английского:

д.м.н. А.Ж. Арыстанова

к.м.н. Д.В. Фетцер

Консультанты:

д.м.н., профессор Д.В. Преображенский, FACC

д.м.н., профессор З.А. Ниязова–Карбен, FACC

Данное руководство представляет собой методические рекомендации, сформированные благодаря объединенным усилиям трех наиболее авторитетных кардиологических организаций США. Книга посвящена актуальной проблеме современной кардиологии – инфаркту миокарда и чрескожным коронарным вмешательствам. В руководстве достаточно подробно изложены показания для различных видов чрескожных коронарных вмешательств, факторы, оказывающие влияние на непосредственные и отдаленные результаты вмешательств. Представлена информация о перспективах развития методов в соответствии с подходами медицины, основанной на доказательствах. Выполнено сравнение коронарных вмешательств с альтернативными видами лечения. Особое внимание уделено тромболитической, антиагрегантной и двойной антитромбоцитарной терапии при подготовке к ЧКВ, в ходе осуществления процедуры и в постпроцедурный период.

Специальное дополнение к Практическому руководству по ведению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2004 года было опубликовано в 2007 году; специальное дополнение к Рекомендации по ЧКВ – в 2007 года, т.е. через 2 года после выхода последнего Практического руководства по этой теме. В данном дополнении были частично или полностью пересмотрены отдельные разделы Рекомендаций. Кроме того, в него были добавлены новые положения. Основанием для пересмотра Рекомендаций послужили свежие данные завершившихся многоцентровых рандомизированных исследований, сведения о новых классах лекарственных средств, интервенционных катетерных технологиях и осложнениях при вмешательствах.

Книга предназначена для кардиологов, интервенционных кардиологов, врачей рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, кардиохирургов, терапевтов, врачей общей практики.

Все пожелания и замечания можно присылать по адресам:
talantbekb@yahoo.com и aarystan@gmail.com

---

* Американская коллегия кардиологов не несет ответственности за качество перевода (the ACC assumes no responsibility for the accuracy of the translation).

© 2009 by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc.
© 2010 Перевод, коллектив авторов.
© 2010 Редакция русского текста, коллектив авторов.

Типография: Анкара, Турция, 2010

СОДЕРЖАНИЕ

	Список сокращений	**7**
	ПРЕДИСЛОВИЕ	**8**
1.	**ВВЕДЕНИЕ**	**13**
1.1.	Методология и оценка доказательств	**13**
1.2.	Организация комитета, отношения с индустрией и другими структурами	**14**
1.3.	Рецензирование документа и утверждение	**15**
	Специальное дополнение к рекомендациям по ИМПST и ЧКВ	**15**
2.	Рекомендации по использованию антагонистов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов	**15**
2.1.	Антагонисты гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов	**15**
3.	Рекомендации по применению тиенопиридинов	**19**
3.1.	Тиенопиридины	**19**
3.1.1.	*Дополнительная информация по тиенопиридинам*	**31**
3.1.2.	*Выбор тиенопиридина для ЧКВ при ИМПST*	**33**
3.2.	Ингибиторы протонной помпы и двойная антитромбоцитарная терапия при ОКС	**33**
4.	Рекомендации по применению парентеральных антикоагулянтов	**35**
4.1.	Парентеральные антикоагулянты	**35**
5.	Рекомендации по отбору и направлению на ЧКВ	**39**
5.1.	Отбор и направление на ЧКВ	**39**
5.1.1.	*Пациенты с ИМПST – кандидаты на реперфузию*	**39**
6.	Рекомендации по интенсивному контролю глюкозы при ИМПST	**47**
6.1.	Интенсивный контроль глюкозы	**47**
7.	Рекомендации по удалению тромбов во время ЧКВ при ИМПST	**50**
7.1.	Удаление тромба	**50**
8.	Рекомендации по использованию стентов при ИМПST	**51**
8.1.	Выбор стента при ИМПST	**51**
	Специальное дополнение к рекомендациям по ЧКВ	**54**
9.	Рекомендации по ангиографии у пациентов с хронической почечной недостаточностью	**54**
9.1.	Ангиография у пациентов с хронической почечной недостаточностью	**54**
10.	Рекомендации по применению фракционного резерва кровотока	**56**
10.1.	Фракционный резерв кровотока	**56**
11.	Рекомендации по ЧКВ при поражениях «незащищенного» основного ствола левой коронарной артерии	**59**
11.1.	Поражения «незащищенного» основного ствола левой коронарной артерии	**59**
12.	Рекомендации в отношении сроков ангиографии и антитромбоцитарной терапии при НС/ИМБПST	**63**
12.1.	Сроки проведения ангиографии	**63**
12.2.	Сроки терапии антагонистами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов у больных НС/ИМБПST, подвергшихся ангиографии	**66**
	ЛИТЕРАТУРА	**69**
	ПРИЛОЖЕНИЯ	**82**

Список сокращений

ААС	Американская ассоциация сердца
КШ	Коронарное шунтирование
АСК	Ацетилсалициловая кислота
ГП	Гликопротеин (гликопротеиновый)
ДИ	Доверительный интервал
ИМБПST	Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМПST	Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИПВ	Индекс потенциального вреда
ИПП	Ингибиторы протонной помпы
КИН	Контраст-индуцированная нефропатия
КПППСПР	Количество пациентов, принимающих препарат, на один случай побочной реакции
ЛКА	Левая коронарная артерия
СМС	Стандартный металлический стент
НС	Нестабильная стенокардия
НФГ	Нефракционированный гепарин
НОКП	Низкоосмолярные контрастные препараты
ОКС	Острый коронарный синдром
ВСОС	Выраженные сердечные осложнения и события
ОР	Относительный риск, отношение рисков, отношение шансов
ОССАИ	Общество сердечно-сосудистой ангиографии и интервенций
СВЛ	Стент, выделяющий лекарство
РЦС	Реваскуляризация целевого сосуда
ТИА	Транзиторная ишемическая атака
ФАКК	Фонд Американской коллегии кардиологов
ФРК	Фракционный резерв кровотока
ХБП	Хроническая болезнь почек
ЧБНЛ	Число больных, которых необходимо лечить
ЧКВ	Чрескожное коронарное вмешательство
FDA	Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
TIMI	Тромболизис при инфаркте миокарда

СПЕЦИАЛЬНОЕ ДОПОЛНЕНИЕ 2009 ПО ИМПST И ЧКВ

ПРЕДИСЛОВИЕ

Главная задача разработки руководств по клинической практике состоит в обеспечении новыми данными, на которых основаны рекомендации. В целях оперативного реагирования на новые сведения Рабочая группа по разработке практических рекомендаций Фонда Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (ФАКК/ААС) организовала «специальное обновление» − процесс по пересмотру существующих рекомендаций Практического руководства, которые формулируются с учетом меняющихся данных или убеждений. Прежде чем составить специальное дополнение, Рабочей группе потребовалось почти 3 года на обновление и пересмотр существующих рекомендаций. Теперь новые данные будут рассматриваться и вноситься в текущую практику для более эффективного реагирования на важные научные и лечебные тенденции, что сможет оказать существенное влияние на результаты лечения пациентов и качество медицинской помощи. Данные будут пересматриваться по крайней мере два раза в год, а дополнения будут проводиться по мере необходимости как можно быстрее, сохраняя при этом строгую методологию, которую ФАКК и ААС сформировали в ходе своего 25-летнего сотрудничества.

Эти обновленные рекомендации практических руководств отражают консенсус мнений экспертов после тщательного рассмотрения сначала самых свежих клинических исследований, определенных в рамках широкого процесса проверки, которые считаются важными для соответствующего контингента больных, а также обзора новейших данных, которые могут оказать влияние на лечение пациентов (подробнее см. раздел 1.1 «Методология и доказательный обзор»). Целью этого дополнения не являтся представление данных, основанных на полном обзоре литературы с момента предыдущей публикации руководства. Конкретные критерии/заключения для включения новых данных были следующие:

- публикации в рецензируемых журналах;
- большие рандомизированные плацебо-контролируемые исследования;
- нерандомизированные данные, которые считаются важными на основе результатов, влияющих на текущую безопасность и эффективность предположений;
- сильные/слабые стороны методологии научных исследований и выводов;
- вероятность проведения дополнительных исследований, влияющих на текущие результаты;
- воздействие на современную оценку эффективности и/или вероятность того, что необходимо разработать новый показатель деятельности(ей);
- просьбы и требования о пересмотре и обновлении от практических сообществ, основных заинтересованных сторон и других источников, свободных от связей с индустрией и другого потенциального субъективизма;

● количество предыдущих исследований, показавших последовательные результаты;

● необходимость обеспечения совместимости с новым практическим руководством или его пересмотром.

При анализе данных, разработке обновленных рекомендаций и поддержке текста Рабочая группа по специальному дополнению использовала методологии, основанные на фактических данных, разработанных целевой группой ФАКК/ААС по Практическим рекомендациям, которые описаны в другом источнике (1).

Схема для классификации рекомендаций и уровней доказательности приведена в таблице 1, которая также показывает, как система классификации дает возможность оценить размеры эффекта лечения и оценить достоверность эффекта лечения. Обратите внимание, что рекомендации с уровнем доказательности B или C не означают, что эти рекомендации являются неубедительными. Много важных клинических вопросов, рассматриваемых в практических руководствах, не подвергаются клиническим исследованиям. Хотя рандомизированные исследования могут быть недоступны, они могут быть очень точным клиническим консенсусом в том, что конкретный тест или лечение являются полезными и эффективными. Обе классификации рекомендаций и уровня доказательности, перечисленные в специальном дополнении на основе рассмотрения доказательств, описывались в предыдущих изданиях руководства и специального дополнения. Следует отметить, что результаты старых исследований, о которых сообщено в рекомендациях, не повторяются в современных исследованиях и внимательно в них рассматриваются. Влияние прошлых исследований, которые упоминались в предыдущих рекомендациях, но не дублировались в современных, тщательно рассматривалось.

Практические рекомендации ФАКК/ААС касаются популяции пациентов (и медицинских работников), проживающих в Северной Америке. Таким образом, лекарства, которые в настоящее время не доступны в Северной Америке, обсуждались в тексте без определенного класса рекомендаций. Для исследований, проведенных на большом количестве материала за пределами Северной Америки, каждая рабочая группа провела обзор потенциального воздействия различных практических моделей и популяции пациентов на эффект лечения и на отношение к целевой популяции ФАКК/ААС для решения вопроса о целесообразности конкретных рекомендаций.

Таблица 1. Применение классификации рекомендаций и уровней доказательности

РАЗМЕР ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА →

ОЦЕНКА ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ ЭФФЕКТА ЛЕЧЕНИЯ

	КЛАСС I **Польза >>> Риск** Процедура/лечение **ДОЛЖНО БЫТЬ** выполнено/назначено	**КЛАСС IIA** **Польза >> Риск** Необходимо проведение дополнительных исследований с конкретными целями **ЦЕЛЕСООБРАЗНО** выполнить процедуру/назначить лечение	**КЛАСС IIB** **Польза ≥ Риск** Необходимо проведение дополнительных исследований с широкими целями; могут быть полезны данные дополнительных регистров Процедура/лечение **МОЖЕТ БЫТЬ** рассмотрено	**КЛАСС III** **Риск ≥ Польза** Процедура/лечение НЕ должно быть выполнено/назначено, так как оно **НЕ ПОЛЕЗНО И МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНО**
Уровень A Многочисленные популяционные исследования* Данные получены из многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов	• Рекомендация, что процедура или лечение полезно/эффективно • Достаточная достоверность, полученная из многочисленных рандомизированных исследований или мета-анализов	• Рекомендация в пользу процедуры или лечения, являющегося полезным/эффективным • Есть некоторые противоречия в результатах многочисленных рандомизированных исследований или мета-анализов	• Рекомендации о целесообразности/эффективности применения установлены менее точно • Существуют значительные противоречия в результатах многочисленных рандомизированных исследований или мета-анализов	• Рекомендация, что процедура или лечение не полезно/не эффективно и может быть вредно • Достаточная достоверность, полученная из многочисленных рандомизированных исследований или мета-анализов
Уровень B Ограниченное число популяционных исследований* Данные получены из одного рандомизированного или нескольких нерандомизированных исследований	• Рекомендация, что процедура или лечение полезно/эффективно • Достоверность основана на одном рандомизированном или нескольких нерандомизированных клинических исследованиях	• Рекомендация в пользу лечения или процедуры, являющейся полезной/ эффективной • Имеются отдельные противоречия в одном рандомизированном или нескольких нерандомизированных исследованиях	• Рекомендации о целесообразности/ эффективности применения установлены менее точно • Имеются значительные противоречия в одном рандомизированном или нескольких нерандомизированных исследованиях	• Рекомендация, что процедура или лечение не полезно/неэффективно и может быть вредно • Достоверность основана на одном рандомизированном или нескольких нерандомизированных исследованиях
Уровень C Крайне ограниченное число популяционных исследований* Только единое мнение (консенсус) экспертов, тематические исследования (случаи) или стандарт лечения	• Рекомендация, что процедура или лечение полезно/эффективно • Только мнение экспертов, тематические исследования (случаи) или стандарт лечения	• Рекомендация в пользу лечения или процедуры, являющейся полезной/ эффективной • Только расхождения во мнении экспертов, тематических исследованиях (случаях) или стандарте лечения	• Рекомендации о целесообразности/эффективности применения установлены менее точно • Только расхождения во мнении экспертов, тематических исследованиях (случаях) или стандарте лечения	• Рекомендация, что процедура или лечение неполезно/неэффективно и может быть вредно • Только мнение экспертов, тематические исследования (случаи) или стандарт лечения
Предложенные фразы для написания рекомендаций*	следует рекомендовано показано полезно/эффективно/ выгодно	целесообразно может быть полезно/эффективно/ выгодно вероятно рекомендовано или показано	можно/может быть рассмотрено можно/может быть целесообразно польза/эффективность неизвестны/неясны/ не точны или не очень хорошо установлены	не рекомендовано не показано не следует неполезно/ неэффективно/ невыгодно может быть вредно

*Доступные данные клинических исследований или реестров о пользе/эффективности в различных субпопуляциях, таких как пол, возраст, сахарый диабет, перенесенный инфаркт миокарда, наличие сердечной недостаточности и предшествовавшее применение аспирина. Рекомендация с уровнем доказательности B или C не означает, что рекомендация неубедительна. Многие важные клинические вопросы, рассмотренные в руководствах, не могут быть допущены к клиническим исследованиям. Даже при том, что рандомизированные клинические исследования недоступны, может быть очень точный клинический консенсус о том, что конкретный тест или терапия являются полезными или эффективными.
†В 2003 году Рабочая группа по практическим руководствам АКК/AAC представила список предложенных фраз к использованию при написании рекомендаций. Все рекомендации в этом Руководстве были написаны полными предложениями, которые выражают законченную мысль, так что, даже если бы рекомендация была представлена отдельно от остальной части документа (включая заголовки вышеизложенных рекомендаций), то она продолжала бы передавать полное содержание рекомендации. Предполагается, что это увеличит понимание принципов рекомендаций читателями и позволит ответить на вопросы по отдельным уровням рекомендаций.

Практические руководства ФАКК/AAC предназначены для оказания помощи медицинским работникам в принятии клинических решений, в них описаны ряд общепринятых подходов к диагностике, лечению и профилактике определенных заболеваний или состояний. Авторы руководства пытаются определить тактику, которая отвечает потребностям большинства пациентов в большинстве случаев. Окончательное решение в отношении лечения конкретного пациента должно быть сделано медицинским работником и пациентом в свете всех имеющихся обстоятельств. Таким образом, существуют обстоятельства, при которых отклонение от этих принципов может быть целесообразным. При принятии клинических решений следует учитывать качество и наличие опыта в области, в которой осуществляется лечение. Эти рекомендации могут быть использованы в качестве основы для нормативного или финансового решения, но конечной целью являются качество лечения и максимальное служение в интересах пациента.

Заданный курс лечения в соответствии с этими рекомендациями является эффективным, только если им следует пациент. Поскольку несоблюдение пациентом предписаний врача может отрицательно влиять на результаты лечения, медицинские работники должны вовлекать пациента в активное участие в предписанном лечении.

Рабочая группа ФАКК/AAC по практическим руководствам делает все возможное, чтобы избежать фактического, потенциального или предполагаемого конфликта интересов, который может возникнуть в результате отношений с отраслью или личных интересов внутри Рабочего комитета. В частности, всех членов Рабочего комитета, также как и рецензентов документа, попросили сообщать обо всех таких отношениях, касающихся клинических исследований и других доказательств (см. приложение 1, 2 и 3). Все рекомендации практического руководства требуют конфиденциального голосования Рабочей группой и должны быть одобрены консенсусом голосования членов. Участники, обратившиеся с просьбой освободить себя от голосования, отмечены на титульной странице данного документа. Участники должны были отказываться от голосования по любым рекомендациям, к которым относятся их связи с индустрией и другими

структурами. Члены Рабочей группы, которые не принимали участия в составлении рекомендаций, не включаются в качестве авторов настоящего специального дополнения. Работа Рабочей группы поддерживается исключительно ФАКК и ААС без коммерческой поддержки. Члены Рабочей группы принимали участие в проекте в качестве добровольцев.

За исключением рекомендаций, представленных здесь, полный текст руководства остается актуальным (2, 3). Только рекомендации вовлеченных разделов полного текста руководства включены в это специальное дополнение. Рекомендации из любого раздела руководства, затронутые изменениями, представлены с соответствующими обозначениями, однако, рекомендации, которые остаются неизменными в каждом разделе, не включены в это специальное дополнение. Когда данные влияют на рекомендации более чем по 1 направлению (блоку) практического руководства, то, когда это возможно, эти руководства обновляются одновременно.

Рекомендации настоящего специального дополнения будут использоваться до тех пор, пока не будет составлено новое специальное дополнение или не будет пересмотрен полный текст практического руководства. Это специальное дополнение опубликовано 1 декабря 2009 года в Журнале Американской коллегии кардиологов и распространено в качестве обновления для полнотекстового практического руководства, а также размещено на веб-сайтах Американской коллегии кардиологов (ACC; www. acc.org), Американской ассоциации сердца (AHA; my.americanheart.org) и Общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенций (SCAI; scai.org) в Интернете.

Alice K. Jacobs, MD, FACC, FAHA
Председатель Рабочей группы
ФАКК/ААС по разработке практических рекомендаций

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Методология и оценка доказательств

Самые последние результаты клинических исследований, представленные в 2007 и 2008 годах на ежегодном научном заседании АКК, AAC, Транскатетерной терапии сердечно-сосудистой патологии, Европейского общества кардиологов и в 2009 году на ежегодной научной сессии АКК, были рассмотрены назначенным постоянным Рабочим Комитетом по разработке практических рекомендаций вместе с первоначальной Рабочей группой и другими экспертами для определения тех исследований и других ключевых данных, которые могут повлиять на составление практических рекомендаций. На основе критериев/заключений, отмеченных выше, последние научные данные и другая клиническая информация были признаны достаточно важными, чтобы осуществить специальное дополнение Руководства по лечению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST АКК/AAC 2004 и Практического руководства по чрескожным коронарным вмешательствам АКК/AAC 2005, в том числе их соответствующие специальные обновления 2007 (2–5).

Рабочие группы по инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST (ИМПST) и чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) совместно рассмотрели следующие исследования: два мета-анализа, «A Comparison of Abciximab and Small Molecule Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention» (6) и «Benefits From Small Molecule Administration as Compared With Abciximab Among Patients With ST–Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty» (7), FINESSE (Facilitated PCI in Patients With ST–Elevation Myocardial Infarction) (8), HORIZONS–AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) (9), BRAVE–3 (Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3) (10), MULTISTRATEGY (Multicentre Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) (11), ON–TIME 2 (Ongoing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation) (12), TRITON–TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel –Thrombolysis in Myocardial Infarction) (13), TRANSFER–AMI (Trial of Routine Angioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction) (14), CARELESS-in-AMI (Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction) (15), NICE–SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation–Survival Using Glucose Algorithm Regulation) (16), TAPAS (Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study) (17) и EXPIRA (Thrombectomy With Export Catheter in Infarct–Related Artery During Primary Percutaneous Coronary Intervention) (18). Кроме того, Рабочая группа по ЧКВ рассмотрела исследования CARE (Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients) (19), FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation)

(20), SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Intervention With Taxus and Cardiac Surgery) (21), Early ACS (Early versus Delayed, Provisional Eptifibatide in Acute Coronary Syndromes) (22) и исследование TIMACS (Timing of Intervention in Patients With Acute Coronary Syndromes) (23). При рассмотрении новых данных по этому специальному дополнению Рабочая группа поставила задачу оценить результаты исследований, которые были выполнены на большом числе вовлеченных пациентов за пределами Северной Америки. Несмотря на то, что практические модели и строгость применяемых для сбора данных критериев, а также генетический состав субъектов могут оказывать влияние на изучаемые показатели эффективности лечения, Рабочая группа учитывала данные, имеющие отношение к разработке рекомендаций по лечению ИМПST и ЧКВ в Северной Америке. Рабочая группа также отмечает, что ФАКК/ААС и Общество по ритму сердца опубликовало обновленные рекомендации по стандартизации и интерпретации электрокардиограммы с отдельным разделом, посвященным острой ишемии/инфаркту миокарда (24).

Чтобы по возможности обеспечить клиницистов всеобъемлющим набором данных, представленная точная частота событий при различных методах лечения в клинических исследованиях дает возможность рассчитать абсолютную разницу в рисках и число больных, которых необходимо пролечить (ЧБНЛ), или количество пациентов, принимающих препарат, на один случай побочной реакции (КПППСПР); относительный эффект лечения описан как отношение шансов, относительный риск или отношение рисков (ОР) в зависимости от формата, используемого в первоначальной публикации. Наряду со всеми другими указанными статистическими оценками, доверительный интервал (ДИ) используется при дополнительной статистике, если таковая имеется.

Ознакомление с полным текстом или версией исполнительного резюме Практического руководства ФАКК/ААС по лечению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2004 или Практического руководства АКК/ААС/ОССАИ 2005 по чрескожным коронарным вмешательствам, а также их соответствующие Специальные дополнения 2007 в отношении политики клинических областей не отражены в настоящем специальном дополнении (2–5). Неизмененные рекомендации предыдущих итераций руководств не перечислены в настоящем документе и сохраняются в текущей политике. Отдельные рекомендации, обновленные в этом специальном дополнении, будут включены в будущий пересмотр полного текста руководства.

1.2. Организация комитета, отношения с отраслью и другими структурами

Для этого специального дополнения Рабочим комитетам всем разработчикам Практического руководства по ИМПST 2004, Специального дополнения ИМПST 2007, Практического руководства по ЧКВ 2005,

Специального дополнения по ЧКВ 2007 было предложено принять участие в проекте; те, кто согласился (далее именуются Рабочей группой специального обновления 2009) на участие, были обязаны раскрыть все отношения с отраслью и другими струтурами, имеющими отношение к рассматриваемым данным. На первом заседании комитета раскрывались взаимоотношения членов с отраслью за последние 12 месяцев и председателя без соответствующих отношений, за исключением ситуации, когда назначается более чем один председатель. В таких ситуациях один председатель не может иметь соответствующих отношений, другие же могут. Каждая рекомендация требовала конфиденциального голосования членов Рабочей группы до и после внешней рецензии документа. Каждый член Рабочей группы, имевший взаимоотношения с отраслью по соответствующей рекомендации, освобождался от голосования по этой рекомендации. Рабочая группа по ЧКВ включала двух представителей от ОССАИ.

1.3. Рассмотрение документов и утверждение

Этот документ был рассмотрен 3 официальными рецензентами, назначенными ФАКК, и 4 официальными рецензентами, предложенными ААС, 1 официальным оппонентом, выдвинутым ОССАИ, 6 рецензентами из Интервенционного совета ФАКК, 2 рецензентами из Совета по изображению ФАКК и 22 редакторами. Вся информация об оппонентах, их отношениях с индустрией и другими организациями собрана, предоставлена Рабочей группе и опубликована в Приложении 3. Настоящий документ был утвержден к публикации руководящими органами ФАКК, ААС И ОССАИ (в частности, раздел ЧКВ данного руководства).

СПЕЦИАЛЬНОЕ ДОПОЛНЕНИЕ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ИМПST И ЧКВ

2. Рекомендации по использованию антагонистов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов (см. таблицу 2 и приложение 4)

2.1. Антагонисты гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов

При рассмотрении вопроса об использовании внутривенных антагонистов гликопротеиновых (ГП) IIb/IIIa рецепторов при ИМПST рабочая группа отметила, что значительная часть доказательств в пользу использования этих препаратов была получена в эпоху предшествовавшей двойной пероральной антитромбоцитарной терапии и в основном посредством плацебо-контролируемых сравнительных исследований. Современное ведение больных ИМПST включает в себя сложный комплекс антитромботических средств, в том числе двойные пероральные антитромбоцитарные препараты (аспирин [ацетилсалициловая кислота; АСК] плюс тиенопиридины) и антикоагулянты. Существует недостаток

Таблица 2. Рекомендации по применению антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов

Рекомендации 2004/2005 /2007: Практическое руководство по ИМПST 2004, раздел 6.3.1.6.8.2.3; Практическое руководство по ЧКВ 2005, раздел 6.2.2.	Совместное специальное дополнение Рекомендаций по ИМПST/ЧКВ 2009	Комментарии
Класс IIa		
1. У пациентов с ИМПST перед первичным ЧКВ (без или со стентированием) терапию абциксимабом целесообразно начать как можно раньше. (*Уровень доказательности: B*)	1. У отобранных пациентов с ИМПST во время первичного ЧКВ (без или со стентированием) целесообразно начать терапию антагонистами ГП IIb/IIIa рецепторов (абциксимаб (9, 11) [*Уровень доказательности: A*], тирофибан (11, 12) [*Уровень доказательности: B*] или эптифибатид (6, 7, 9) [*Уровень доказательности: B*]).	Модифицированные рекомендации (*Класс рекомендаций изменен с IIb на IIa для тирофибана и эптифибатида*).
Класс IIb		
1. Лечение тирофибаном или эптифибатидом может быть рассмотрено перед первичными ЧКВ (без или со стентированием) у больных с подъемом сегмента ST. (*Уровень доказательности: C*)	1. Польза антагонистов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов (как часть подготовительной фармакологической стратегии для пациентов с ИМПST до их прибытия в кардиологическую катетеризационную лабораторию для ангиографии и ЧКВ) остается неясной (8, 10). (*Уровень доказательности: B).*	Модифицированные рекомендации (модифицирован текст; *Уровень доказательности изменен с C на B*).

клинических исследований, специально разработанных для оценки конечных клинических точек, что привело к пересмотру относительной роли современных внутривенных антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов в сравнении с другой фармакологической терапией больных ИМПST. Таким образом, пересмотр значимости антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов при ИМПST является целесообразным, но возможности для окончательных выводов ограничены. По крайней мере, в 3 исследованиях оценивались ГП IIb/IIIa антагонисты в качестве дополнения к пероральной антитромбоцитарной терапии при проведении первичного ЧКВ. Результатом этих исследований

стал вопрос, предоставят ли ГП IIb/IIIa антагонисты значительные дополнительные преимущества пациентам с ИМПST, получившим двойную антитромбоцитарную терапию до ЧКВ. В исследовании BRAVE 3800 пациенты с признаками ИМПST за 24 часа получали 600 мг клопидогрела, а затем методом случайной выборки с использованием двойного слепого метода были распределены таким образом, чтобы до направления на ЧКВ в отделении интенсивной терапии получать либо абциксимаб, либо плацебо (10). Первичной конечной точкой был размер зоны инфаркта миокарда, измеренный однофотонной компьютерной томографией перед выпиской из больницы. К 30 дням частота композитной смерти, повторного инфаркта миокарда (ИМ), инсульта или срочной реваскуляризации инфаркт-связанной артерии во 2 группе существенно не отличается (абциксимаб 5%, плацебо 3,8%, 95% ДИ от 0,7 до 2,6; *p*=0,4). Существенных различий в размере инфаркта или кровотечения не было.

ON–TIME 2 представляло собой рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое европейское исследование, которое включало 491 пациента, получавшего высокие дозы тирофибана, и 493 больных, получавших плацебо в среднем в течение 76 минут от начала симптомов (12). Пациенты, получавшие высокие дозы тирофибана (25 мкг/кг болюсно затем 0,15 мкг/кг/мин в течение 18 часов), при первом медицинском контакте перед транспортировкой для первичного ЧКВ также получали нефракционированный гепарин (НФГ; 5000 ЕД), клопидогрел (600 мг) и АСК. У пациентов в группе высокой дозы тирофибана сегмент ST улучшился (первичная конечная точка) до и через 1 час после ЧКВ (*p*=0,003) по сравнению с плацебо (число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ=100). Тем не менее, существенных различий по кровотоку 3 степени по TIMI, а также в выраженности больших и малых кровотечений отмечено не было. В течение 30 дней значимых различий по смертности, повторным ИМ или экстренным реваскуляризациям целевого сосуда (РЦС) между группами тирофибана и плацебо не наблюдалось (25).

В исследовании HORIZONS–AMI (9) пациенты, подвергшиеся первичному ЧКВ по поводу ИМПST, были рандомизированы на группы для лечения НФГ плюс антагонисты ГП IIb/IIIa рецепторов (абциксимаб или двойной болюс эптифибатид) или только бивалирудином с предварительным назначением антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов.

Аспирин и тиенопиридины вводили до катетеризации (см. полное обсуждение исследования в разделе 4, Рекомендации по использованию парентеральных антикоагулянтов).

Семьсот пятьдесят семь из 1661 пациента, принимавшего НФГ, получали двойной болюс эптифибатида и инфузии, в то время как 53 из 1661 из подгруппы бивалирудина получали эптифибатид. К 30 дню частота больших кровотечений и общих неблагоприятных событий была выше среди пациентов с ГП IIb/IIIa антагонистами и гепарином, чем среди тех, кто принимал только бивалирудин.

В двух мета-анализах рандомизированных исследований были опубликованы результаты сравнения низкомолекулярных ГП IIb/IIIa антагонистов с абциксимабом у пациентов с ИМПST, подвергшихся первичному ЧКВ (6, 7). В каждом исследовании статистически значимых различий в частоте 30–дневной смертности, повторных инфарктов или больших кровотечений по TIMI выявлено не было, к 8 месяцу наблюдения между группами существенных различий в частоте смертности или повторного инфаркта также не установлено. В постпроцедуральном кровотоке 3 степени по классификации TIMI или восстановлении сегмента ST статистически значимых различий также не было обнаружено. На основе этих исследований данная рабочая группа решила, что совокупность доказательств свидетельствует о том, что различные ГП IIb/IIIa антагонисты демонстрируют аналогичную эффективность при проведении первичного ЧКВ.

MULTISTRATEGY было открытым, многоцентровым рандомизированным европейским исследованием с 2-на-2 факторным дизайном, в котором рандомизировали 745 пациентов с ИМПST, подвергшихся первичному ЧКВ с высокими болюсными дозами тирофибана в сравнении с инфузией абциксимаба и имплантации стентов, выделяющих сиролимус, в сравнении со стандартными металлическими стентами (СМС) (11). Заданными первичными конечными точками было достижение 50% нормализации подъема сегмента ST на 90 минуте после ЧКВ, обоснования для утверждения об отсутствии превосходства между сравниваемыми группами, частота выраженных сердечных осложнений и событий (ВСОС) к 8 месяцу, доказательства более высокой эффективности. Все пациенты получали АСК в обычных дозах, клопидогрел 300 мг перорально, затем по 75 мг в день и НФГ. Наблюдалась аналогичная частота, по крайней мере, 50% снижения (нормализации) сегмента ST на 90–й минуте после первичного ЧКВ с абциксимабом и тирофибаном (относительный риск (ОР) 1,020; 97,5% ДИ от 0,958 до 1,086; p=0,001 для отсутствия превосходства). Частота ВСОС, в том числе все причины смерти, клинический повторный инфаркт или РЦС и геморрагические (крупные и мелкие кровотечения) осложнения в обеих группах не различались. Распространенность выраженной или умеренной тромбоцитопении при использовании абциксимаба была достоверно выше, чем при тирофибане (4,0% против 0,8%; p=0,004).

В результате анализа предикторов тромбоза стента после первичного ЧКВ при остром инфаркте миокарда, представленного на Научной сессии АКК в 2009 году под названием «Предикторы тромбоза стента после первичной ангиопластики при остром инфаркте миокарда: исследование HORIZONS–AMI» (69), не было установлено достоверной разницы по частоте тромбоза стентов при применении гепарина и антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов по сравнению с эптифибатидом и абциксимабом (3,6% против 2,8%; p=0,93), что свидетельствует о том, что эптифибатид на частоту тромбоза стента имеет тот же эффект влияния, что и абциксимаб.

Одно исследование FINESSE рассмотрело вопрос о сроках назначения ГП IIb/IIIa антагонистов. Это двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 2453 больных с ИМПST сравнивало использование половинной дозой фибринолитического препарата плюс абциксимаб перед ЧКВ, применение одного абциксимаба перед ЧКВ и абциксимаб во время ЧКВ (8). Первичной конечной точкой была композитная смерть от всех причин, фибрилляция желудочков, которая развилась более чем через 48 часов после рандомизации, кардиогенный шок, застойная сердечная недостаточность в течение первых 90 дней после рандомизации. Результаты исследования рассматриваются в разделе 5.1. «Отбор и направление на ЧКВ». Это исследование не показало каких-либо преимуществ (склонности к выраженным кровотечениям) догоспитального назначения абциксимаба по сравнению с его приемом во время ЧКВ. Рабочая группа констатировала факт отсутствия пользы от назначения абциксимаба перед первичным ЧКВ, его монотерапию или в сочетании с ретеплазой. На основе этого исследования и исследования ON–TIME 2 Рабочая группа пришла к выводу, что использование ГП IIb/IIIa антагонистов первичного ЧКВ не имеет определенной выгоды.

Учитывая результаты исследований, приведенных выше, Рабочая группа пришла к выводу, что при осуществлении двойной антитромбоцитарной терапии с НФГ или бивалирудином в качестве антикоагулянта, как свидетельствую современные данные, вспомогательное использование антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов может быть полезно во время первичного ЧКВ, но не может быть рекомендовано в качестве обычной терапии. Эти препараты могли бы предоставить больше пользы при селективном использовании, например, у пациентов с большим тромбом или у пациентов, которые не получили адекватного насыщения тиенопиридинами.

3. Рекомендации по использованию тиенопиридинов (см. таблицу 3 и приложение 4)

3.1. Тиенопиридины

С момента выхода последних рекомендаций (4, 5) данные свидетельствовали о появлении прасугрела (тиенопириина), который достигает большей по сравнению с клопидогрелом ингибиции агрегации тромбоцитов (27).

Ключевым исследованием по прасугрелу было TRITON–TIMI 38, ориентированное на пациентов с острым коронарным синдромом, которые были направлены на ЧКВ.

В TRITON–TIMI 38 методом случайной выборки было распределено 13608 пациентов с умеренным и высоким риском ОКС, 3534 из которых имели ИМПST и получали прасугрел (6813 больных получало нагрузочные

60 мг препарата и 10 мг суточной поддерживающей дозы) или клопидогрел (6795 пациентов получало ударную дозу препарата в 300 мг и 75 мг в качестве ежедневной поддерживающей дозы), в среднем, в течение последующих 14,5 месяцев. Аспирин назначался в течение 24 часов после ЧКВ. Клиническими конечными точками приняты 30 и 90 день, а затем каждые 3–15 месяцев (27).

Прасугрел был связан со значительным (2,2%) абсолютным сокращением и 19% относительным сокращением первичной эффективности конечной точки, формированием частоты смертности от сердечно–сосудистых причин (в том числе аритмии, застойной сердечной недостаточности, шока, внезапной или незасвидетельствованной смерти), нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта во время последующего периода наблюдения. Первичная эффективность конечной точки имела место у 9,9% больных, получавших прасугрел, и у 12,1% больных, получавших клопидогрел (ОР для прасугрела против клопидогрела 0,81; 95% ДИ от 0,73 до 0,90; *p*=0,001). Значительное сокращение в первичной конечной точке было замечено в группе прасугрела в течение первого времени по заданной точке, которая составила 3 дня (4,7% в группе прасугрела против 5,6% в группе клопидогрела; ОР 0,82; 95% ДИ от 0,71 до 0,96; *p*=0,01), и не прекращалось в течение последующего периода наблюдения. С 3 дня до конца этого исследования первичная конечная точка наступила у 5,6% больных, получавших прасугрел, и у 6,9% пациентов, получавших клопидогрел (ОР 0,80; 95% ДИ от 0,70 до 0,93; *p*=0,003). Прасугрел снизил сердечно–сосудистую смертность, ИМ и инсульт в 138 случаях (ЧБНЛ=46) (27). Частота ИМ с последующей смертью в результате сердечно-сосудистых событий была также снижена в группе прасугрела (*p*=0,02). Разница в первичной конечной точке в значительной степени была связана с различиями в частоте нефатального инфаркта миокарда (7,3% для прасугрела против 9,5% у клопидогрела; ОР 0,76; 95% ДИ от 0,67 до 0,85; *p*=0,001). Существенных различий в 2 группах лечения по частоте инсульта или смертности в результате сердечно–сосудистых событий, не предшествовавших повторному ИМ, установлено не было (за 15 месяцев частота нефатального инсульта составила 1,0% для обоих препаратов – прасугрела и клопидогрела; ВЧ для прасугрела 1,02; ДИ от 0,71 до 1,45, *p*=0,93; показатели смертности от сердечно-сосудистых событий, не предшествовавших повторному ИМ, составили 2,1% для прасугрела против 2,4% у клопидогрела; ОР 0,89, ДИ от 0,70 до 1,12, *p*=0,31). Отмечено значительное сокращение частоты ишемическоих событий в группе прасугрела в сравнении с группой клопидогрела: частота ИМ составила 7,4% для прасугрела против 9,7% у клопидогрела (*p*=0,001), частота срочной РЦС составила 2,5% у прасугрела против 3,7% у клопидогрела (*p*=0,001), а частота тромбозов стента составила 1,1% для прасугрела против 2,4% у клопидогрела (ОР 0,48; 95% ДИ от 0,36 до 0,64; *p*=0,001).

Таблица 3. Рекомендации по применению тиенопиридинов

Рекомендации ИМПST	Рекомендации ЧКВ	Совместное специализированное обновление Рекомендаций по ИМПST/ЧКВ 2009	Комментарии (все модифицированные рекомендации для пациентов с ОКС)
Класс I			
Практическое руководство 2004 по ИМПST, раздел 7.4.4.	Обновление ЧКВ 2007, таблица 14		
4. Пациенты, которые подверглись диагностической катетеризации сердца, и те, у кого планируется ЧКВ, должны получать клопидогрел в течение минимум 1 месяца после имплантации СМС и в течение нескольких месяцев после имплантации СВЛ (3 месяца для сиролимуса, 6 месяцев для паклитаксела), а также сроком до 12 месяцев у пациентов без высокого риска кровотечений. (*Уровень доказательности: B)*	4. Нагрузочную (ударную) дозу клопидогрела* в 600 мг следует назначать перед или во время ЧКВ (*Уровень доказательности: C*). У пациентов, подвергающихся ЧКВ в течение от 12 до 24 часов с момента получения фибринолитической терапии, может рассматриваться ударная пероральная доза клопидогрела в 300 мг (*Уровень доказательности: C*)	1. Нагрузочная (ударная) доза тиенопиридинов рекомендуется пациентам с ИМПST, у которых планируется ЧКВ. Схема должна быть одной из следующих: а. По меньшей мере от 300 до 600 мг клопидогрела† должно быть назначено как можно раньше до или во время первичного или непервичного ЧКВ. (*Уровень доказательности: C)* б. Прасугрел в дозе 60 мг должен быть назначен как можно раньше при первичном ЧКВ (26, 27). (*Уровень доказательности: B)* в. Для пациентов с ИМПST,	Модифицированные рекомендации (изменен текст)

		подвергающихся непервичному ЧКВ, рекомендуются следующие схемы: 1. Если пациент получил фибринолитическую терапию и ему будет назначен клопидогрел, то клопидогрел должен быть продолжен в качестве тиенопиридина выбора. (*Уровень доказательности: C)* 2. Если пациент получил фибринолитическую терапию без тиенопиридина, то следует давать ударную дозу клопидогрела от 300 до 600 мг‡ как тиенопиридина выбора. (*Уровень доказательности:C)* 3. Если пациент не получал фибринолитическую терапию, то следует давать либо ударную дозу от 300 до 600 мг клопидогрела, либо, после определения коронарной анатомии и планирования ЧКВ, нагрузочную дозу прасугрела 60 мг незамедлительно и не позднее, чем через 1 час после ЧКВ (26, 27). (*Уровень доказательности: B)*	
	5. Всем стентированным пациентам, получившим СВЛ, следует давать	2. Продолжительность тиенопиридиновой терапии должна быть следую-	Модифицированные рекомендации

	клопидогрел − 75 мг в сутки не менее 12 месяцев, если пациенты не подвергаются высокому риску кровотечения. После имплантации СМС клопидогрел следует назначать в течение минимум 1 месяца, а в идеале до 12 месяцев (если пациент имеет повышенный риск кровотечения, то в течение минимум 2 недель). (*Уровень доказательности:B)*	щей: а. У пациентов, подвергнувшихся стентированию (СМС или СВЛ), во время ЧКВ при ОКС в течение минимум 12 месяцев должен назначаться клопидогрел 75 мг в сутки (27–29) (*Уровень доказательности: B*) или прасугрел 10 мг в сутки (27) (*Уровень доказательности: B*) б. Если риск заболеваемости из-за кровотечения перевешивает ожидаемую пользу, предоставляемую тиенопиридиновой терапией, должно быть рассмотрено более раннее прекращение. (*Уровень доказательности: C)*	(относятся к ИМБПST и нестабильной стенокардии [НС]/ИМБПST на основе TRITON–TIMI38).
Обновление 2007 ИМПST, раздел 9.			
2. У больных, получающих клопидогрел, которым планируется проведение КШ, препарат должен быть отменен минимум за 5 дней, а лучше в течение 7 дней, если срочность реваскуляризации не перевешивает риск тяжелого кровотечения. (*Уровень доказательности: B)*		3. У больных, получающих тиенопиридин, которым планируется КШ, и оно может быть отложено, для рассеивания антитромботического эффекта препарат рекомендуется отменить. (*Уровень доказательности: C*). Период отмены должен быть не менее 5	Модифицированные рекомендации (добавлен прасугрел).

		дней у пациентов, получавших клопидогрел (2, 30) (*Уровень доказательности: B*), и по меньшей мере 7 дней у пациентов, получавших прасугрел † (27) (*Уровень доказательности: C),* если потребность в реваскуляризации и/или определенный эффект тиенопиридинов не перевешивает потенциальные риски тяжелого кровотечения (31). (*Уровень доказательности: C)*	
Класс IIa			
Практическое руководство 2004 по ИМПST, раздел 7.4.4.	Обновление ЧКВ 2007 PCI, таблица 1		
	1. Если клопидогрел назначается во время процедуры, то добавление антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов может быть полезным. *(Уровень доказательности: B)*		Рекомендации удалены
	2. Больным с абсолютными противопоказаниями к аспирину целесообразно назначить от 300 мг до		Рекомендации удалены

	600 мг ударной дозы клопидогрела как минимум за 6 часов до ЧКВ и/или антагонисты ГП IIb/IIIa рецепторов, назначаемых во время ЧКВ. (*Уровень доказательности: C)*		
Класс IIb			
Практические рекомендации 2004 по ИМПST, раздел 7.4.4.	Обновление ЧКВ 2007, таблица 14		
	1. Назначение клопидогрела на год можно рассмотреть у пациентов, перенесших имплантацию СВЛ. (*Уровень доказательности: C)*	1. Назначение клопидогрела или прасугрела§ в течение 15 месяцев может быть рассмотрено у пациентов, перенесших имплантацию СВЛ (27). (*Уровень доказательности: C*)	Рекомендации модифицированы (изменен текст).
Класс III			
		1. Больным с ИМПST и перенесенным инсультом или ТИА в анамнезе, у которых планируется ЧКВ, прасугрел, как часть двойной антитромбоцитарной терапии, не рекомендуется. (*Уровень доказа-*	Новые рекомендации

тельности: С)

---

* Имеющиеся данные по применению прасугрела для ЧКВ при остром коронарном синдроме (ОКС), а не для планового ЧКВ. Рекомендации в отношении плановых ЧКВ с использованием клопидогрела в данном специализированном дополнении не обновлены.

† Оптимальные ударные дозы клопидогрела не установлены. Рандомизированные исследования, определяющие его эффективность и предоставляющие данные о рисках кровотечения, использовали нагрузочную дозу 300 мг перорально, затем ежедневно в дозе 75 мг (26, 27). Наибольшие пероральные ударные дозировки, такие как 600 мг и более 900 мг (36) клопидогрела, быстрее ингибируют агрегацию тромбоцитов и достигают более высокого абсолютного уровня ингибирования агрегации тромбоцитов, а дополнительная клиническая эффективность и безопасность высших нагрузочных доз точно не установлены. Необходимость назначения ударной дозы клопидогрела перед ЧКВ обусловлена фармакокинетикой клопидогрела, согласно которой для достижения желаемого уровня ингибиции тромбоцитов необходимо несколько часов. Пациентам, подвергающимся стентированию (СМС и СВЛ), суточную поддерживающую дозу следует давать, по крайней мере, в течение 12–15 месяцев, если риск кровотечения не перевешивает определенный ожидаемый эффект, предоставляемый тиенопиридинами.

‡ Нагрузочная доза клопидогрела после фибринолитической терапии: для пациентов, получавших фибрин- и нефибринспецифические фибринолитические препараты и подвергшихся ЧКВ в течение 24 часов, – 300 мг; для пациентов, получавших фибрин-специфический фибринолитик и подвергшихся ЧКВ более чем через 24 часа, – от 300 до 600 мг; для пациентов, получавших нефибрин-специфический фибринолитик и подвергшихся ЧКВ от 24 до 48 часов, – 300 мг; для пациентов, получавших нефибрин-специфический фибринолитик и ЧКВ через 48 часов, – от 300 до 600 мг.

§ Пациенты с массой тела <60 кг обладают повышенным воздействием активного метаболита прасугрела и повышенным риском кровотечения при поддерживающей дозе 10 мг один раз в день. Следует рассмотреть вопрос о снижении поддерживающей дозы до 5 мг у пациентов, которые весят <60 кг. Эффективность и безопасность дозы 5 мг проспективно не изучались. Пациентам, подвергнувшимся стентированию (СМС и СВЛ), следует давать суточную поддерживающую дозу, по крайней мере, в течение от 12 до 15 месяцев, если риск кровотечения не перевешивает определенный ожидаемый эффект, предоставляемый тиенопиридинами. Не используйте прасугрел у больных с активным патологическим кровотечением, транзиторной ишемической атакой или инсультом в анамнезе. Пациентам ≥75 лет прасугрел, как правило, не рекомендуется из-за повышенного риска развития фатальных и внутричерепных кровотечений и неопределенной пользы, кроме ситуаций высокого риска (пациенты с сахарным диабетом или перенесенным ИМ в анамнезе), в которых его действие оказывается более выраженным и

его использование может быть рассмотрено. Не назначайте прасугрел пациентам, которые могут пойти на срочное КШ. По возможности, следует отменить прасугрел, по крайней мере, за 7 дней до любой операции. Дополнительные факторы риска кровотечений включают вес тела <60 кг, склонность к кровотечениям, а также сопутствующее использование лекарств, которые увеличивают риск кровотечений (например, варфарин, гепарин, фибринолитическая терапия или длительное употребление нестероидных противовоспалительных препаратов).

Прасугрел был связан со значительным увеличением частоты кровотечений, в частности, большие кровотечения по TIMI, которые наблюдались у 2,4% пациентов, принимающих прасугрел, и у 1,8% пациентов, принимавших клопидогрел (ОР для прасугрела против клопидогрела 1,32; 95% ДИ от 1,03 до 1,68; *p*=0,03), что представляет собой увеличение относительной частоты кровотечения на 32%.

С точки зрения безопасности, прасугрел был связан с увеличением на 35 случаев больших кровотечений по TIMI и кровотечений после некоронарного шунтирования (индекс потенциального вреда (ИПВ)=167) (27). Кроме того, большая частота угрожающих жизни кровотечений была очевидна в группе прасугрела в сравнении с клопидогрелом: 1,4% против 0,9% соответственно (ОР для прасугрела 1,52; 95% ДИ от 1,08 до 2,13; *p*=0,01), которая включала нефатальные кровотечения (1,1% против 0,9%; ОР для прасугрела 1,25; 95% ДИ от 0,87 до 1,81; *p*=0,23) и фатальные кровотечения (0,4% против 0,1%; ОР для прасугрела 4,19; 95% ДИ от 1,58 до 11,11; *p*=0,002). У нескольких пациентов, перенесших коронарное шунтирование сердца (КШ), большие TIMI кровотечения через 15 месяцев также больше встречались с прасугрелом, чем с клопидогрелом (13,4% против 3,2% соответственно; ОР для прасугрела 4,73; 95% ДИ от 1,90 до 11,82; *p*=0,001) (27). Несмотря на увеличение кровотечений, чистому клиническому результату конечной точки, который включал смертность от всех причин, ишемические события и события больших кровотечений, способствовал прасугрел (27).

Прасугрел показал высокую эффективность в крупных запланированных подгруппах в общей популяции ОКС. Наблюдалсь тенденция к более высокой пользе среди 3146 пациентов с сахарным диабетом (12,2% из них имели первичную конечную точку в группе прасугрела против 17,0% в группе клопидогрела; ОР 0,70; 95% ДИ от 0,58 до 0,85; *p*=0,001), чем среди 10 462 больных без диабета (9,2% из них имели первичную конечную точку в группе прасугрела по сравнению с 10,6% в группе клопидогрела; ОР 0,86; 95% ДИ от 0,76 до 0,98; *p*=0,02). Как уже отмечалось, частота определенного или вероятного тромбоза стента была значительно снижена в группе прасугрела в сравнении с группой клопидогрела (27).

Вторичный анализ выявил 3 подгруппы больных с ОКС, у которых не было явного благоприятного клинического эффекта (определенного как показатель смертности от любых причин, инфаркт миокарда, инсульт без смертельного исхода или не связанные с КШ нефатальные кровотечения по TIMI) от использования прасугрела или которые понесли явный ущерб: пациенты с инсультом в анамнезе или транзиторной ишемической атакой (ТИА) до включения в исследование имели отчетливый негативный эффект от прасугрела (ОР 1,54; 95% ДИ от 1,02 до 2,32; *p*=0,04), пациенты 75 лет и старше не имели явного эффекта от прасугрела (ОР 0,99; 95% ДИ от 0,81 до 1,21; *p*=0,92), а также пациенты с весом менее 60 кг не получили выраженного эффекта от прасугрела (ОР 1,03; 95% ДИ от 0,69 до 1,53; *p*=0,89). Пациенты с, по крайней мере, 1 из этих факторов риска имели более высокую частоту кровотечений, чем те, которые не имели этих факторов

риска (27). Фармакокинетический анализ показал большее воздействие активного метаболита прасугрела у пациентов, которые весили менее 60 кг и которые были в возрасте 75 лет и старше (38).

Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) утвердило прасугрел в июле 2009 года и включило результаты вышеупомянутых подгрупп в соответствии с их маркировкой, ссылаясь на противопоказания к применению прасугрела у пациентов с ТИА или инсультом в анамнезе и активным патологическим кровотечением. FDA также рекомендует рассмотреть вопрос о снижении дозы прасугрела до 5 мг у пациентов, которые весят менее 60 кг с примечанием, что на сегодняшний день эффективность и безопасность применения 5 мг препарата проспективно не были изучены. Маркировочная информация FDA включает общую настороженность против использования прасугрела у пациентов старше 75 лет из-за опасений по поводу повышеного риска смертельных, внутричерепных кровотечений и неопределенной пользы, за исключением ситуаций высокого риска (у пациентов с сахарным диабетом или перенесших ИМ в анамнезе), при которых его влияние оказывается больше и его применение может быть рассмотрено (37).

Сосредоточив внимание конкретно на пациентах с ИМПST, исследователи установили, что первичная композитная конечная точка сердечно-сосудистой смерти, несмертельного инфаркта миокарда или нефатального инсульта 30 день наблюдения была значительно ниже у пациентов с прасугрелом по сравнению с пациентами, которые получали клопидогрел (6,5% против 9,5%; ОР 0,68; 95% ДИ от 0,54 до 0,87; *p*=0,0017), и эта тенденция сохраняется до 15 месяцев (ОР 0,79; 95% ДИ от 0,65 до 0,97; *p*=0,0221) (13). Кроме того, в группе ИМПST ключевая вторичная конечная точка сердечно-сосудистой смертности, ИМ или срочной РЦС с прасугрелом на 30 день (*p*=0,0205) и к 15 месяцу (*p*=0,0250) наблюдения была значительно снижена (13). К 30 дню и 15 месяцу отдельные конечные точки сердечно-сосудистой смертности и инфаркта миокарда, также как и тромбоз стента, были снижены с прасугрелом (13).

Взаимозависимое тестирование на эффективность и безопасность не показало каких-либо существенных различий в риске кровотечений, независимо от типа ОКС (например, НС/ИМБПST против ИМПST). Таким образом, результаты по эффективности и безопасности при ИМПST соответствуют основным результатам исследования. При вторичном анализе пациентов с передним ИМ частота событий к 15 месяцу первичной конечной точки с прасугрелом была ниже (9,8% с прасугрелом по сравнению с 16,3% с клопидогрелом; ОР 0,57; 95% ДИ от 0,42 до 0,78; *p*=0,0003). У пациентов с непередним ИМ по первичной конечной точке эффект лечения не отличался (10,1% для прасугрела по сравнению с 9,9% для клопидогрела; ОР 1,02; 95% ДИ от 0,78 до 1,34; *p*=0,8749). Тест на гетерогенность влияния прасугрела был достоверен (*p*=0,0053), что позволяет предположить, что польза может варьироваться в зависимости от расположения ИМ. В первичных и вторичных подгруппах ЧКВ данные были сопоставимы (13).

Рабочая группа оценила имеющиеся данные относительно применения терапии тиенопиридинами у больных, находящихся в стационаре после ИМПST и являющихся кандидатами на КШ, и поддержала специальное дополнение 2007 рекомендаций по эмпирическому прекращению терапии клопидогрелом, по крайней мере, в течение 5–7 дней у больных, получающих прасугрел перед запланированным КШ (2, 27, 30).

Тестирование функции тромбоцитов для определения степени ингибирования тромбоцитов (39) может быть использовано, и если функция тромбоцитов нормализовалась, то КШ может быть выполнено в более ранние сроки. Кроме того, могут быть использованы другие стратегии ингибирования тромбоцитов (антагонисты ГП IIb/IIIa рецепторов), если повторная ишемия вызывает обеспокоенность в течение периода ожидания КШ. В конечном счете, клиническое состояние пациента будет определять риск и пользу КШ по сравнению с ожиданием восстановления функции тромбоцитов.

Результаты TRITON–TIMI 38 повлияли на формирование рекомендации по насыщающей и хронической тиенопиридиновой терапии прасугрелом. В настоящее время для первичного ЧКВ при ИМПST рекомендуемая доза прасугрела составляет 60 мг. При вторичном ЧКВ у пациентов с повторной ишемией или другими причинами для запланированных вмешательств во время их курса лечения 60 мг прасугрела может быть назначено после определения коронарной анатомии (чтобы избежать дозирования у пациентов, нуждающихся в КШ) либо до, во время или в течение 1 часа после ЧКВ (27). Кроме того, 10 мг прасугрела могут быть использованы в дополнение к АСК для длительной двойной антитромбоцитарной терапии (27).

Определение группы пациентов, у которых следует продолжать двойную антитромбоцитарную терапию более 12 месяцев, было основано на изучении факторов пациента (например, возраст, кровотечение в анамнезе) и характеристиках поражения (например, бифуркация, маленький диаметр сосуда) (28).

В предыдущих исследованиях у пациентов с перенесенным инсультом или ТИА использование двойной антитромбоцитарной терапии было связано с повышенным риском неблагоприятных исходов, в частности, внутричерепным кровотечением, по сравнению с моноантитромбоцитарной терапией. В исследовании MATCH (Management of Atherothrombosis With Clopidogrel in High–Risk Patients With TIA or Stroke) (40), в котором пациенты с ТИА или перенесенным инсультом и дополнительными факторами риска (N=7599) были включены в группу клопидогрела 75 мг или группу комбинированной терапии клопидогрелом 75 мг и АСК 75 мг в сутки, каких-либо существенных преимуществ комбинированной терапии по сравнению с одним только клопидогрелом в сокращении первичных исходов формирования ишемического инсульта, ИМ, сосудистой смерти или повторной госпитализации в связи с ишемическими событиями или любым из вторичных результатов не наблюдалось. Риск крупных кровотечений в

группе комбинированной терапии был значительно выше по сравнению с приведенными дозами одного только клопидогрела: 1,3% абсолютный прирост угрожающих жизни кровотечений. Хотя у пациентов с ОКС отдается предпочтение клопидогрелу в паре с АСК, чем одной АСК (41–43), результаты MATCH не предлагают аналогичное соотношение риск/польза для больных перенесших инсульт и ТИА. Практическое руководство AAC/Рекомендации американской ассоциации по профилактике инсульта у больных с ишемическим инсультом или ТИА содержат рекомендации III класса для использования АСК в сочетании с клопидогрелом у пациентов с перенесенным инсультом или ТИА (44). С другой стороны, вторичный анализ исследования CHARIZMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance), в которое было включено 9478 пациентов, показал, что у пациентов с подтвержденным перенесенным ИМ, ишемическим инсультом или симптоматическим заболеванием периферических артерий выявлена польза от двойной антитромбоцитарной терапии клопидогрелом с АСК (45). Хотя MATCH и CHARISMA не включали пациентов с ИМПST, Рабочая группа рекомендовала оценить пользу и риски назначении клопидогрела и АСК у пациентов с недавно перенесенной ТИА или инсультом. Данная повышенная склонность прасугрела вызывать интенсивное ингибирование агрегации тромбоцитов в целом и данные о повышенном уровне кровотечений в сравнении с клопидогрелом в этой популяции делают спорным использование прасугрела как части режима двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с инсультом или ТИА (37).

3.1.1. Дополнительная информация по тиенопиридинам

Хотя клопидогрел в комбинации с АСК показан в целях уменьшения повторных коронарных событий в постгоспитальной популяции ОКС (32, 43, 46), эффективность клопидогрела варьируется среди пациентов, и наблюдается устойчивость к клопидогрелу (43). Собирается информация о вариациях в антитромбоцитарных эффектах клопидогрела у пациентов с потерей функции аллелей гена, кодирующего CYP450 2C19 (32, 46–50). Эти больные образуют подгруппу, в которой отсутствие эффекта клопидогрела было связано с неблагоприятными клиническими исходами (30, 47–51). В когортных исследованиях TRITON–TIMI 38 и 3 (47, 49, 52) пациенты, которые были носителями аллеля CYP450 2C19 с ограниченной функцией, обладали значительно более низким уровнем активного метаболита клопидогрела, сниженным ингибированием тромбоцитов и повышенной частотой сердечно-сосудистых событий (например, смерть, ИМ, инсульт), включая тромбоз стента (53), по сравнению с теми, у кого отмечался достаточный уровень активного метаболита (54). В другом когортном исследовании с участием 2208 пациентов (50) увеличение частоты событий было отмечено только при низком метаболизме. Прасугрел обладает более высоким уровнем торможения агрегации тромбоцитов, чем клопидогрел, и

более быстрым началом действия (55). Его метаболизм не зависит от варианта 2C19 аллеля (56).

Таким образом, эффективная доза клопидогрела для отдельных случаев ЧКВ при ИМПST не может быть установлена. В большом рандомизированном исследовании на основе тестирования функции тромбоцитов пытались определить, насколько терапия клопидогрелом безопасно улучшает результаты после ЧКВ со стентами, выделяющими лекарства (СВЛ) (57). Как отмечалось в таблице дозировки препаратов (приложение 4), современная рекомендуемая доза насыщения клопидогрелом не определена. Кроме того, чтобы метаболизировать активный метаболит клопидогрела, требуется период времени в несколько часов, что оставляет окно времени, в течение которого происходит снижение уровня эффективности.

Что касается дозы насыщения клопидогрелом для ЧКВ после фибринолитической терапии, то исследований, которые официально изучали ударную дозу клопидогрела 600 мг (или выше) на фоне фибринолитической терапии, нет. Единственным исследованием, которое изучало применение любой дозы клопидогрела с фибринолитической терапией, было исследование CLARITY–TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 28), которое рандомизировало 3491 пациента 75 лет и младше, получавших фибринолитическую терапию в течение 12 часов от начала развития ИМПST с клопидогрелом (300 мг пероральная нагрузочная доза; 75 мг пероральная ежедневная поддерживающая доза) или плацебо (58). Как описано в специализированном обновлении рекомендаций по ИМПST 2007 (4), пациенты, которые получали клопидогрел, имели сниженную частоту окклюзированной инфаркт–связанной артерии, достигнутую путем предотвращения инфаркт–зависимой реокклюзии.

При рассмотрении нагрузочной дозы клопидогрела для ЧКВ после фибринолитической терапии доступный уровень доказательности ограничен (Уровень доказательности: C), и консенсус мнений предполагает, что это зависит от количества часов, прошедших от начала фибринолитической терапии, назначенной до ЧКВ. Для пациентов, которые получали какой-либо из фибринолитических препаратов, а затем были направлены на ЧКВ в течение 24 часов, рекомендуемая нагрузочная доза клопидогрела составляет 300 мг. Если пациент получает фибрин–специфический фибринолитический препарат, а затем направляется на ЧКВ через 24 часа отмены препарата, то может быть рассмотрена ударная доза от 300 до 600 мг. Если после лечения нефибрин–специфическим фибринолитическим препаратом прошло хотя бы 48 часов, то может быть рассмотрена доза от 300 до 600 мг.

Прасугрел не был изучен у пациентов, которые получали фибринолитическую терапию. Таким образом, у пациентов с ИМПST, которые перенесли непервичное ЧКВ и предварительно получали фибринолитическую терапию без тиенопиридинов, тиенопиридином выбора следует давать клопидогрел в наргрузочной дозе.

3.1.2. Выбор тиенопиридина для ЧКВ при ИМПST

В практическом руководстве отсутствует явное предпочтение одного тиенопиридина другому. Было несколько причин для такого решения. Хотя композитная конечная точка эффективности предпочтительна у прасугрела, что преимущественно достигнуто разницей в нефатальных ИМ, смертности и нефатальных инсультах, частота кровотечений была выше в группе прасугрела (27). Кроме того, сравнение 2 препаратов основано на одном крупном клиническом исследовании. Кроме того, нагрузочная доза клопидогрела в исследовании TRITON–TIMI 38 была ниже, чем в настоящее время рекомендовано в данном практическом руководстве. Более того, имеется несколько новых исследований, которые предполагают существование пациентов, характеризующихся устойчивостью к клопидогрелу, но существует очень мало информации об использовании стратегии для отбора пациентов, у которых прасугрел может быть более эффективен. Еще не существует опыта применения прасугрела в качестве рутинной повседневной практики. В результате Рабочая группа считает, что существует некоторая неопределенность в отношении четкой эффективности и рисков использования одного препарата над другим для больных. Вопросы эффективности в профилактике тромбозов и риск неблагоприятных последствий, связанных с кровотечением, также как и опыт работы с данным препаратом, могут наилучшим образом сориентировать при принятии решений по выбору тиенопиридина для каждого конкретного пациента.

3.2. Ингибиторы протонной помпы и двойная антитромбоцитарная терапия при ОКС

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) часто назначаются профилактически в начале терапии клопидогрелом для предотвращения желудочно–кишечных осложнений, таких как язва и кровотечения (59), связанные с двойной антитромбоцитарной терапией, в частности, использования АСК и клопидогрела (32). Наряду с озабоченностью о мерах предосторожности по поводу желудочно–кишечного тракта повышенное внимание уделяется предотвращению преждевременной отмены двойной антитромбоцитарной терапии, особенно у пациентов, подвергшихся стентированию (СМС или СВЛ), которым рекомендуется антитромбоцитарная терапия в течение 12 месяцев (28). Было установлено, что препараты ИПП вмешиваются в метаболизм клопидогрела (34).

Хотя есть исследования, которые показывают фармакодинамические взаимодействия функции тромбоцитов ex vivo, на сегодняшний день убедительных данных рандомизированных клинических исследований по важным аспектам клинического взаимодействия препаратов не существует. Ретроспективные запрошенные доклады, предполагавшие клинические побочные эффекты, некоторые из которых изложены ниже, могут вводить в замешательство различными исходными характеристиками и отсутствием соответствующих данных. Существуют ретроспективные доклады о неблагоприятных сердечно–сосудистых исходах (например, повторная

госпитализация при ОКС), когда антитромбоцитарный режим клопидогрела и АСК сопровождается ИПП, что расценивается как группа, сравниваемая с использованием этого режима без ИПП (32–34, 60). В ретроспективном когортном исследовании Veterans Affairs по медицинским картам и фармацевтической базе данных совместное назначение клопидогрела и терапии ИПП (омепразол, рабепразол, лансопразол или пантопразол) во время наблюдения выписанных 8205 пациентов с ОКС было связано с повышенным риском смерти или повторной госпитализации по поводу ОКС (32). В других постфактум анализах исследований (50, 61) и ретроспективном анализе данных из NHLBI Dynamic Registry (62), в котором ИПП были оценены как класс в сочетании с клопидогрелом и АСК, не обнаружили влияние терапии ИПП на клинический эффект клопидогрела у больных с ОКС или в общей популяции больных, перенесших ЧКВ (50, 61, 62).

Некоторые исследования показали, что неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему комбинацией клопидогрела и ИПП объясняются отдельными ИПП, в частности, использованием ИПП, которые подавляют CYP450 2C19 (омепразол, лансопразол и рабепразол). В частности, сообщается, что ИПП омепразол значительно снижает ингибирующий эффект клопидогрела на агрегацию тромбоцитов (63, 64). В одном из исследований сообщается, что ИПП пантопразол не был связан с повторными ИМ среди пациентов, получавших клопидогрел, возможно, из-за отсутствия торможения CYP450 2C19 (33).

В других исследованиях изучали тиенопиридиновые препараты, назначенные вместе с ИПП. Одно открытое клиническое исследование изучило эффекты ИПП лансопразола на фармакокинетику и фармакодинамику прасугрела и клопидогрела у здоровых субъектов, получавших однократную дозу прасугрела (60 мг) и клопидогрела (300 мг) без или с одновременным назначением лансопразола 30 мг в сутки. Данные показывают, что ингибирование агрегации тромбоцитов было снижено у пациентов, принимавших комбинацию клопидогрела и лансопразола, тогда как оно не изменилось после дозы прасугрела (56).

Другое исследование (35), которое изучало сочетание ИПП с фармакодинамикой и клинической эффективностью клопидогрела и прасугрела, основано на анализе 2 рандомизированных исследований − PRINCIPLE TIMI–44 (Prasugrel In Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation) (65) и TRITON–TIMI 38 (27). Результаты показали, что, во-первых, терапия ИПП ослабляет фармакодинамический эффект клопидогрела и, в меньшей степени, эффект прасугрела. Во-вторых, лечение ИПП не влияет на клинические исходы больных, получавших клопидогрел или прасугрел. Этот вывод был справедлив для всех ИПП, которые были изучены, в том числе омепразол и пантопразол.

В докладе FDA по безопасности клопидогрела бисульфата (66) сообщается, что медицинским работникам следует избегать использования клопидогрела у пациентов с нарушением функции CYP2C19 вследствие известных генетических вариаций или при назначении препартов, которые

угнетают активность CYP2C19. FDA отмечает, что нет доказательств того, что другие препараты, снижающие желудочную кислотность, такие как Н2 блокаторы и антациды, вмешиваются в антитромбоцитарную активность клопидогрела.

Дальнейших исследований комбинации тиенопиридинов с ИПП, в частности, препаратов, которые не зависят от CYP450 2C19, не требуется. Можно было бы рассмотреть использование Н2 антагонистов в качестве альтернативы ИПП в осуществлении двойной антитромбоцитарной терапии, хотя на их защиту нельзя положиться, также как на ИПП; существует немного данных об их использовании в сочетании с АСК (59). Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование FAMOUS (фамотидин для профилактики язвенной болезни у пациентов, принимающих низкие дозы аспирина) II фаза показала, что среди пациентов с ишемической болезнью сердца в анамнезе, сахарным диабетом или цереброваскулярным заболеванием, принимавших низкие дозы АСК, применение 20 мг фамотидина дважды в день в течение 12 недель (N=204), по сравнению с плацебо два раза в день (N=200), способствовало снижению заболеваемости язвенной болезнью и эзофагитом, что на 12 неделе наблюдения подтверждалось эндоскопически. Частота развития язвы желудка при эндоскопии на 12 неделе наблюдения составила 3,4% в группе фамотидина по сравнению с 15% в группе плацебо (p=0,0002), язва двенадцатиперстной кишки обнаружена в 0,5% по сравнению с 8,5% (p=0,0045), а эрозивный эзофагит был выявлен в 4,4% по сравнению с 19% (p=0,0001) соответственно. Следует отметить, что в группе фамотидина использование клопидогрела составило 19%, а дипиридамола 6% (67). Рабочий комитет пришел к выводу, что необходимы дополнительные данные, в частности, результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований, прежде чем могут быть даны официальные рекомендации по поводу использования двойной антитромбоцитарной терапии с ИПП при ОКС.

4. Рекомендации по использованию парентеральных антикоагулянтов (см. таблицу 4 и приложение 4)

4.1. Парентеральные антикоагулянты

Парентеральные антикоагулянты включают в себя внутривенный НФГ, бивалирудин, эноксапарин и фондапаринукс. Бивалирудин был кратко упомянут в специализированном обновлении рекомендаций по ИМПST 2007 года. Исследование HORIZONS–AMI представляет собой проспективное, открытое, рандомизированное многоцентровое международное исследование, которое включало 3602 пациентов с ИМПST, подвергшихся первичным ЧКВ. Пациенты были рандомизированы на две группы: НФГ и антагонисты ГП IIb/IIIa рецепторов или только бивалирудин

Таблица 4. Рекомендации по применению парентеральных антикоагулянтов

Рекомендации ИПМST Обновление ИМПST 2007, раздел 8	Рекомендации по ЧКВ Обновленное Практическое руководство по ЧКВ 2007, таблица 13	Совместное специализированное обновление Рекомендаций по ИМПST/ЧКВ 2009	Комментарии
Класс I			
2. У пациентов, подвергающихся ЧКВ, после получения антикоагулянтов рекомендуется следующий режим дозирования: а. При первичном лечении НФГ назначение дополнительных болюсов НФГ должно осуществляться по мере необходимости для поддержания процедуры с учетом того, были ли назначены антагонисты ГП IIb/IIIa рецепторов. (*Уровень доказательности: C)* Бивалирудин также может применяться у пациентов, первично пролеченных НФГ. (*Уровень доказательности: C)* б. При первичном лечении эноксапарином, если последняя	1. Пациентам, подвергающимся ЧКВ после приема антикоагулянтов, рекомендуется следующий режим дозирования: а. При первичном лечении с НФГ назначение дополнительных болюсов НФГ должно осуществляться по мере необходимости для поддержания процедуры с учетом того, были ли назначены антагонисты ГП IIb/IIIa рецепторов. *(Уровень доказательности: C)* Пациентам, первично пролеченным НФГ, также может быть назначен бивалирудин. (*Уровень доказательности: C)* б. При первичном лечении эноксапарином, если последняя подкожная доза была введена	1. Пациентам, подвергающимся первичному ЧКВ, которые лечились АСК и тиенопиридином, рекомендуются поддерживающие антикоагулянтные режимы, включающие следующее: а. При первичном лечении НФГ дополнительные болюсы НФГ следует назначать по мере необходимости для поддержания терапевтических уровней активированного времени свертывания с учетом, были ли назначены антагонисты ГП IIb/IIIa рецепторов. (*Уровень доказательности*: *C*) б. Бивалирудин является полезным в качестве вспомогательного препарата при первичном ЧКВ без или с первичным лечением НФГ (9). (*Уровень*	Модифицированные рекомендации. (Бивалирудин был добавлен в качестве дополнительного антикоагулянта при первичном ЧКВ; текст относительно НФГ был изменен в отношении показателей активированного времени свертывания крови. Информация по эноксапарину и фондапаринуксу не была важной, поскольку рекомендации относительно этих препаратов не изменились).

подкожная доза была назначена в течение предыдущих 8 часов, дополнительно эноксапарин вводить не следует; если последняя подкожная доза была назначена минимум на 8–12 часов раньше, то следует ввести эноксапарин в дозе 0,3 мг/кг в/в. (*Уровень доказательности: B)* в. Для первичного лечения фондапаринуксом назначение дополнительной в/в терапии антикоагулянтом, обладающим анти-IIa активностью, проводится с учетом того, были ли назначены антагонисты ГП IIb/IIIa рецепторов. (*Уровень доказательности: C*)	минимум за 8–12 часов, следует ввести внутривенно (в/в) эноксапарин в дозе 0,3 мг/кг. Если последняя подкожная доза введена в течение последних 8 часов, то дополнительных доз эноксапа-рина не требуется. (*Уровень доказательности: B)* в. Для первичного лечения фондапаринуксом назначение дополнительной в/в терапии антикоагулянтом, обладающим анти-IIa активностью, проводится с учетом того, были ли назначены антагонисты ГП IIb/IIIa рецепторов (*Уровень доказательности: C*)	*доказательности: B*)	
Класс IIa			
		1. Пациентам с ИМПST, подвергающимся ЧКВ с высоким риском кровотечений, целесообразно назначение антикоагулянта бивалирудина (9). (*Уровень доказательности: B)*	Новые рекомендации

(предварительное назначение абциксимаба или двойного болюса эптифибатида). Первичная конечная точка эффективности заключалась в выраженных неблагоприятных клинических событиях, в том числе больших кровотечениях и ВСОС – комплексе, состоящем из сердечно-сосудистой смертности, повторного инфаркта миокарда, РЦС вследствие ишемии и инсульта в течение 30 дней. К 30 дню один только бивалирудин привел к снижению частоты явных неблагоприятных клинических событий (9,2% против 12,1%, ОР 0,76; 95% ДИ от 0,63 до 0,92; *p*=0,005; ЧБНЛ=34, а через 1 год 15,7% против 18,3%, ОР 0,84; 95% ДИ от 0,71 до 0,98; *p*=0,3) (9).

Разница была обусловлена значительным снижением частоты крупных кровотечений с бивалирудином через 30 дней (4,9% против 8,3%; *p*=0,001; индекс потенциального вреда − 33) и 1 год (5,8% против 9,2%; *p*=0,001). Отмечено статистически значимое 1%-ное увеличение тромбоза стентов (N=17) в течение первых 24 часов с бивалирудином, но без последующей разницы (1,3% против 0,3%; *p*=0,001). На 30 день после обширных кровотечений произошло больше смертей (N=26), чем после повторного инфаркта (N=10) или определенного тромбоза стента (N=5) (9).

Лечение бивалирудином привело к значительному снижению 30-дневной частоты смерти в результате сердечных причин (1,8% против 2,9%, ОР 0,62; 95% ДИ от 0,40 до 0,95; *p*=0,03) и смертности от всех причин (2,1% против 3,1%; ОР 0,66; 95% ДИ от 0,44 до 1,00; *p*=0,047 по сравнению с НФГ плюс ГП IIb/IIIa ингибиторы). Через 1 год частота ВСОС была идентичной, но снижения смертности от всех причин с бивалирудином отмечено не было (3,4% против 4,8%; *p*=0,03) (68).

Беспокойства по поводу исследования связано с тем, что оно было открытым и что НФГ перед рандомизацией назначался 66% пациентов в группе бивалирудина и 76% пациентов в группе НФГ с антагонистами ГП IIb/IIIa рецепторов. Только 615 больных получали монотерапию бивалирудином, и только 60% пациентов из исследования получало 600 мг нагрузочной дозы клопидогрела. Кровотечение, как отмечено в публикации, включало в себя гематому 5 см, внутричерепное кровоизлияние, кровотечение, которое потребовало операции. Кроме того, в исследовании была композитная первичная конечная точка, которая совмещала эффективность и безопасность. Хотя на 30 день исследования каких-либо статистически значимых взаимодействий между назначением лечения и предпроцедуральным использованием НФГ или ударной дозы клопидогрела в отношении ВСОС или больших кровотечений установлено не было, увеличение частоты начального тромбоза стентов с бивалирудином и чрезмерного кровотечения с НФГ и ГП IIb/IIIa ингибиторами могут быть связаны со степенью ингибирования тромбоцитов и антитромбиновой активностью, связанной с лечебными дозами.

В предварительном докладе изложено, что использование одного только бивалирудина (*p*=0,005) и более низкой нагрузочной дозы клопидогрела (300 против 600 мг; *p*=0,01) было независимым предиктором частоты острого и подострого тромбоза стента соответственно (69). Вероятность значений для

вторичных конечных точек не могла быть скорректирована с учетом нескольких осмотров.

Таким образом, в настоящее время Рабочая группа считает бивалирудин полезным для первичного ЧКВ при ИМПST, несмотря на то, получал ли пациент или нет предварительное лечение НФГ. Оказалось, что риск развития острого тромбоза стента, связанного с бивалирудином, должен быть смягчен предварительным использованием НФГ, а риск подострого тромбоза стента − использованием ударной дозы клопидогрела 600 мг. Эти данные должны быть подтверждены проспективными исследованиями.

5. Рекомендации по отбору и направлению на ЧКВ (см. таблицу 5 и приложение 5)

5.1. Отбор и направление на ЧКВ

5.1.1. *Пациенты с ИМПST – кандидаты на реперфузию*

Специализированное обновление по ИМПST 2007 года описывает несколько стратегий для реперфузии, среди них вспомогательное (облегчающее) ЧКВ и экстренное ЧКВ (4). Эти термины не используются для рекомендаций в настоящем обновлении, чтобы современные терапевтические решения, ведущие к реперфузии как части лечения больных с ИМПST, могли быть описаны без этих названий, потенциально способных ввести в заблуждение.

Однако краткий обзор вспомогательного ЧКВ необходим. Эта стратегия предусматривает полную или половинную дозу фибринолитической терапии без или с помощью антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов сразу после ЧКВ. По этому вопросу существует два исследования: исследование ASSENT–4 PCI (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy With Percutaneous Coronary Intervention) (70), которое была подробно описано в специальном дополнении ИМПST и ЧКВ 2007, и исследование FINESSE (71), которое представляло собой рандомизированное двойное слепое клиническое исследование на 2452 рандомизированных пациентах в течение 6 часов после появления симптомов болезни для приема уменьшенной дозы ретеплазы с абциксимабом после ЧКВ (комбинированное вспомогательное ЧКВ), одного только абциксимаба после ЧКВ (абциксимаб – вспомогательное ЧКВ) либо плацебо (первичное ЧКВ).

В исследовании ASSENT–4 пациенты, пролеченные фибринолитической терапией, до ЧКВ имели высокую частоту неблагоприятных исходов, в том числе госпитальную смертность (6% против 3%). Исследователи предположили, что субоптимальная антитромботическая терапия (т.е. отсутствие инфузии гепарина после болюсного назначения, отсутствие нагрузочной дозы клопидогрела, запрет на использования ГП IIb/IIIa антагонистов, за исключением критических состояний) и короткий

Таблица 5. Рекомендации по отбору и переводу на ЧКВ

Рекомендации 2004/2005/2007	Совместное специализированное обновление Рекомендаций по ИМПST/ЧКВ 2009	Комментарии
Класс I		
	1. Каждое общество должно разработать систему лечения ИМПST, которая соответствует стандартам не менее строгим, чем та, которая разработана АКК, включая следующее: • текущие заседания междисциплинарных команд, которые включают оказание экстренной медицинской помощи, не выполняющие ЧКВ клиники/ИМПST специализированные центры и выполняющие ЧКВ клиники/отделения ИМПST для оценки результатов и данных по улучшению качества; • процесс догоспитальной идентификации и активации; • протоколы перевода для принимающих ИМПST центров; • передача протоколов для пациентов, которые прибывают в специализированные центры ИМПST, которые являются главными кандидатами на ЧКВ, но не подходят для фибринолитических препаратов и/или находятся в состоянии кардиогенного шока. (*Уровень доказательности: C)*	Новые рекомендации
Класс IIa		
	1. Для пациентов высокого риска*, получивших фибринолитическую терапию как первичную реперфузионную терапию в невыполняющем ЧКВ	Новые рекомендации (см. приложение 5)

	учреждении, целесообразна транспортировка как можно скорее в выполняющую ЧКВ клинику, где ЧКВ может быть выполнена при необходимости или в качестве фармакоинвазивной стратегии. Следует рассмотреть возможность инициирования подготовительных антитромботических (антикоагулянт плюс антитромботический препарат) режимов до и во время транспортировки пациента в катетерную лабораторию (14, 15). (*Уровень доказа-тельности: B)*	
Класс IIb		
(Из обновления по ИМПST 2007, раздел 5)		
1. Проводимое ЧКВ, не включающее в себя фибринолитическую терапию в полном объеме, может рассматриваться в качестве тактики реперфузии во всех нижеследующих ситуациях: а. Пациенты с высоким риском, б. ЧКВ не сразу доступно в течение 90 минут, в. Риск кровотечения является низким (молодой возраст, отсутствие плохо контролируемой гипертонии, нормальный вес тела). (*Уровень доказательности: C)*	1. Пациенты, которые не подвергаются высокому риску и получают фибринолитическую терапию в качестве первичной реперфузионной терапии в невыполняющих ЧКВ учреждениях, могут быть рассмотрены для максимально скорой передачи в выполняющие ЧКВ клиники, где ЧКВ может быть выполнена при необходимости или в качестве фармакоинвазивной стратегии. Следует рассмотреть возможность инициирования подготовительных антитромботических (антикоагулянт плюс антитромботический препарат) режимов до и во время транспортировки пациента в катетеризационную лабораторию. *(Уровень доказательности: C)*	Модифицированные рекомендции (изменен текст).
(Из обновления по ИМПST 2007, раздел 6)		
1. Стратегии коронарографии с намерением провести ЧКВ при отсутствии 1 или более из указанных выше показаний класса I или IIa могут быть целесообразны		Удалены рекомендации (заменены новыми рекомендациями выше)

у пациентов умеренного и высокого риска, но их преимущества и риски не установлены. Преимущества неотложных лечебных ЧКВ тем больше, чем раньше они начаты от начала ишемического дискомфорта. (*Уровень доказательности: C)*

* Высокий уровень риска был определен в исследовании CARESS-in-AMI (15) как пациенты с ИМПST с ≥ 1 фактором высокого риска (выраженный подъем сегмента ST, новый эпизод блокады левой ножки пучка Гиса, повторный ИМ, Киллип класс> 2 или фракция выброса левого желудочка ≤ 35% при нижних ИМ, изолированный передний ИМ с подъемом сегмента ST ≥ 2 мм в ≥ 2 отведениях характеризовал пациента с высоким риском). В исследовании TRANSFER–AMI (14) было установлено, что подъем сегмента ST ≥ 2 мм в 2 передних отведениях или подъем сегмента ST не менее 1 мм в нижнем отведении приводит, по крайней мере, к одному из следующих характеристик: систолическое артериальное давление <100 мм рт.ст., ЧСС > 100 уд/мин, по Киллипу класс II–III, депрессия сегмента ST в передних отведениях ≥ 2 мм или ≥1 мм подъем сегмента ST в правостороннем V4 отведении, свидетельствующий о вовлечении правого желудочка.

промежуток времени от фибринолитической терапии до ЧКВ отчасти способствовали неблагоприятным клиническим результатам.

Исследование FINESSE (8) показало, что ни ЧКВ с предшествовавшим ему введением абциксимаба и ретеплазы, ни ЧКВ с предшествовавшим введением только абциксимаба не превосходили абциксимаб, назначенный во время ЧКВ среди пациентов, находящихся под медицинским контролем в течение 4 часов. Ни первичная конечная точка (композитная смерть от всех причин, функция желудочков более 48 часов после рандомизации, кардиогенный шок, застойная сердечная недостаточность в течение первых 90 дней после рандомизации), ни смертность существенно не отличались между группами. Хотя исследование было прекращено досрочно, вероятность того, что разница в первичном лечении между группами будет значительной, если бы оно завершилось согласно первоначальному плану, составляла менее 2%.

Показания для экстренного ЧКВ были определены путем сочетания клинических и электрокардиографических данных, свидетельствовавших об окклюзии инфарктной артерии. К ним относятся облегчение боли и восстановление сегмента ST. Хотя полное облегчение боли и полное разрешение подъема сегмента ST являются достаточно четкими прогностическими критериями реперфузии после фибринолитической терапии, это явление встречается нечасто. В специализированном обновлении ИМПST 2007 Рабочий комитет постановил, что если через 90 минут от начала фибринолитической терапии восстановление сегмента ST в отведении было меньше 50% от исходного подъема, то фибринолитическая терапия в целях реперфузии, вероятнее всего, не удалась (4). Если сделано заключение, что фибринолитическая терапия не привела к реперфузии через 90 минут, то ЧКВ выполняется как экстренное.

В специализированном обновлении ИМПST 2007 (4) экстренные ЧКВ рекомендованы в следующих случаях: пролеченные фибринолитически пациенты высокого риска с ИМПST (например, кардиогенный шок [возраст менее 75 лет, класс I; 75 лет или старше класс IIa]); гемодинамическая или электрическая нестабильность; стойкие ишемические симптомы; пациенты с определенно умеренным и высоким риском, которые строго не соответствуют указанным выше критериям (класс IIb). Эти рекомендации были основаны на результатах исследования REACT (Rescue Angioplasty Versus Conservative Treatment of Repeat Thrombolysis) (74), которое показало явное преимущество восстановительного ЧКВ (над повторными дозами фибринолитиков или консервативного лечения) у пациентов с умеренным и высоким риском неудачной реперфузии, а также на 8 мета-анализах исследований по экстренным ЧКВ (в том числе REACT) (73–76). Специализированное обновление ИМПST 2007 признало, что ожидаемые выгоды восстановительного ЧКВ тем больше, тем раньше оно начато после начала ишемических симптомов.

Два новых исследования помогли сформировать данное обновление: исследование CARESS–in–AMI и TRANSFER–AMI. CARESS–in–AMI (15)

наблюдало 600 пациентов с ИМПST в возрасте 75 лет и младше, по крайней мере, с 1 признаком высокой степени риска (выраженный подъем сегмента ST, впервые выявленная блокада левой ножки пучка Гиса, перенесенный ИМ, по Killip класс 2 и выше или фракция выброса левого желудочка 35% и ниже), которые сначала лечились в клинике, не предусматривающей ЧКВ, и получали половинную дозу ретеплазы, абциксимаба, гепарина и АСК в течение 12 часов после появления симптомов болезни (3). Все пациенты были рандомизированы для немедленного направления на ЧКВ или стандартного лечения с передачей на экстренное ЧКВ в случае необходимости. ЧКВ было проведено у 85,6% пациентов в группе немедленного ЧКВ, экстренное ЧКВ было проведено в 30,3% стандартного лечения/направления в группу экстренного ЧКВ. Прошло относительно немного времени от начала фибринолитической терапии до немедленного перевода в доступный ЧКВ–центр по сравнению с группой экстренного ЧКВ (110 против 180 минут; p<0,0001). В группе стандартного лечения/восстановления антитромбоцитарная терапия с АСК и клопидогрелом использовалась менее часто, чем в группе ранней интервенции. Первичный результат (композитная от всех причин смертность, повторный инфаркт и упорная ишемия миокарда в течение 30 дней после рандомизации) наблюдался значительно реже (4,4% против 10,7%; p=0,004) в группе немедленного ЧКВ, чем в группе стандартного лечения/экстренного ЧКВ (ЧБНЛ=17). На 30 день существенных различий в частоте кровотечений (3,4% против 2,3%; p=0,47) или инсультов (0,7% против 1,3%; p=0,50) между группами отмечено не было. Эти результаты позволяют предположить, что у пациентов с ИМПST высокого риска, пролеченных в невыполняющих ЧКВ клиниках с предварительной фармакологической подготовкой половинной дозой фибринолитической терапии, абциксимабом, гепарином и АСК, результаты улучшились при немедленном переводе на ЧКВ, а не при продолжении консервативной терапии с переводом на экстренное ЧКВ при неуспешной реперфузии.

Исследование TRANSFER–AMI (14) в дальнейшем протестировало концепцию фармакоинвазивной стратегии у пациентов с высоким риском ИМПST. Соответственно, 1059 больных, которые были госпитализированы в невыполняющую ЧКВ клинику в течение 12 часов от начала симптомов ИМПST, которые имели, по крайней мере, 1 фактор высокого риска (подъем сегмента ST на 2 мм и более в 2 передних отведениях, систолическое артериальное давление менее 100 мм рт. ст., пульс превышает 100 ударов в минуту, II–III класс по Killip, 2 мм и более депрессии сегмента ST в передних отведениях или 1 мм и более подъем сегмента ST в отведении V4 справа свидетельствуют о вовлечении правого желудочка при нижнем ИМ; изолированный передний ИМ с подъемом сегмента ST на 2 мм и более приводит к аналогичной квалификации), и те, кто был пролечен фибринолитической терапией, были рандомизированы на фармакоинвазивный подход (для немедленной передачи на ЧКВ в течение 6 часов после фибринолитической терапии) или стандартное лечение после

фибринолитической терапии, которое включало экстренное ЧКВ, которое требовалось при сохраняющейся боли в груди и менее чем 50% восстановлении подъема сегмента ST при нестабильной гемодинамики от 60 до 90 минут. Пациенты стандартного лечения, которым не требовалось экстренное ЧКВ, оставались в первоначальной клинике по меньшей мере 24 часа, а коронарография была рекомендована в течение первых 2 недель. Все пациенты получали стандартную дозу тенектеплазы, АСК и либо НФГ, либо эноксапарин. Насыщение клопидогрелом (300 мг для пациентов 75 лет и младше и 75 мг для тех, кто старше 75 лет) настоятельно рекомендовалось всем наблюдаемым больным. Антагонисты ГП IIb/IIIa рецепторов назначали в выполняющих ЧКВ клиниках в соответствии со стандартной практикой данного учреждения. Первичной конечной точкой исследования было появление первого случая смерти, повторного инфаркта миокарда, повторной ишемии, текущих, новой или ухудшение имеющейся сердечной недостаточности и кардиогенный шок в течение 30 дней.

Среднее время назначения тенектеплазы с момента появления симптомов заболевания составляло примерно 2 часа в обеих группах, в то время как среднее время от назначения тенектеплазы до катетеризации составило 2,8 часа в фармакоинвазивной группе и 32,5 часа в группе стандартного лечения. Коронарография была проведена в 98,5% против 88,7%, а ЧКВ в 84,9% против 67,4% в фармакоинвазивной и стандартной терапевтической группе соответственно.

Первичная конечная точка исследования имела место в 11,0% фармакоинвазивной группы по сравнению с 17,2% в группе стандартного лечения (ОР 0,64; 95% ДИ от 0,47 до 0,84; p=0,004). Важно отметить, что частота больших и малых кровотечений по классификации TIMI и GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) (77), средние и тяжелые кровотечения не различались между группами, хотя существовала более высокая частота в GUSTO легких кровотечений в фармакоинвазивной группе (13,0% по сравнению с 9,0% в группе стандартного лечения; p=0,036). Авторы пришли к выводу, что после лечения фибринолитической терапией больных с ИМПST, госпитализированных в клиники без ЧКВ, перевод в ЧКВ центры для проведения коронарографии и ЧКВ должно быть начато немедленно без ожидания реперфузия. Эти результаты дают дополнительную поддержку для рутинного, скорейшего перевода пациентов высокого риска, пролеченных фибринолитиками, в выполняющие ЧКВ центры для раннего проведения ЧКВ, поддерживаемого современной антитромбоцитарной и антитромботической терапией.

На основании этих доказательств предложена тактика ведения пациентов с ИМПST, которая рассчитана на пациентов, обращающихся в выполняющие ЧКВ центры, и тех, которые госпитализированы в невыполняющие ЧКВ учреждения (приложение 5). Пациенты, наблюдаемые в ЧКВ–центрах, при необходимости должны быть оперативно переведены в катетерную лабораторию с соответствующей антитромботической терапией для катетеризации и ЧКВ. Существовала дискуссия о том, должно ли

рекомендованное время от двери до баллона (или время от первого медицинского контакта до баллона) быть больше 90 минут, однако преимущества по смертности при первичном ЧКВ в сравнении с фибринолитической терапией указывают на более длительное время от двери до баллона (78).

Однако Рабочая группа по-прежнему считает, что внимание следует сосредоточить на развитии системы здравоохранения с целью увеличения числа больных со своевременным доступом к первичному ЧКВ, а не расширением приемлемого окна для времени от двери до баллона (79). Кроме того, по данным Национального сердечно–сосудистого реестра, в исследовании 43801 больного с ИМПST, подвергшегося первичному ЧКВ, любая задержка во времени до реперфузии после прибытия в клинику связана с более высоким скорректированным риском госпитальной смертности в непрерывном нелинейном порядке (30 минут = 3,0%, 60 минут = 3,5%, 90 минут = 4,3%, 120 минут = 5,6%, 150 минут = 7,0% и 180 минут = 8,4%; p<0,001) (80). Вместо того, чтобы принять за ориентир 90 минут от двери до баллона для первичного ЧКВ, эти данные советую как можно более раннее вмешательство.

Те пациенты, которые поступают в невыполняющие ЧКВ центры, должны быть отобраны для фибринолитической терапии или немедленного направления на ЧКВ. Это решение будет зависеть от ряда клинических исследований, которые позволят определить риск смертности от ИМПST, риск фибринолитической терапии, продолжительность симптомов при первом осмотре и время, необходимое для транспортировки в ЧКВ–центр (3). Если выбрано первичное ЧКВ, то пациент должен быть передан на ЧКВ. Если выбрана фибринолитическая терапия, то пациент будет получать препарат(ы) и будет оценена степень риска. Если риск высокий, то пациент должен получать соответствующую антитромботическую терапию и быть немедленно переведен в ЧКВ–центр для диагностической катетеризации и рассмотрения вызможности проведения ЧКВ. Если риск невысок, то пациент может быть переведен в ЧКВ–центр после получения антитромботической терапии или может оставаться под наблюдением в первоначальном учреждении.

Лучше всего подходят для направления на ЧКВ пациенты с ИМПST и признаками высокого риска, с высоким риском кровотечений при фибринолитической терапии, а также пациенты, поздно обратившиеся, то есть более, чем через 4 часа от начала развития симптомов заболевания. Решение о направлении представляет собой заключение, вынесенное на основе оценки времени, необходимого для транспортировки и возможностей принимающей клиники (2, 5). Лучше всего подходят для фибринолитической терапии пациенты, обратившиеся в ранние сроки от начала развития симптомов болезни с низким риском кровотечения. После фибринолитической терапии, если у пациента нет высокого риска, может быть рассмотрен перевод в ЧКВ–центр, особенно если симптомы сохраняются, и подозревается недостаточная реперфузия.

Продолжительность симптомов следует рассматривать в качестве модулирующего фактора при выборе метода реперфузии у пациентов с ИМПST. Хотя у пациентов с высоким риском (например, с застойной сердечной недостаточностью, шоком и противопоказаниями к фибринолитической терапии) лучше всего своевременное ЧКВ, «чрезмерная задержка от начала появления симптомов до эффективной реперфузии с помощью ЧКВ может оказаться пагубной, особенно среди большинства пациентов с ИМПST при относительно низком уровне риска» (стр. 1299) (81). Соответственно, каждый коллектив и каждое учреждение в этом обществе должны иметь согласованный план по тому, как следует лечить больных с ИМПST. Сюда относятся клиника, которая будет принимать пациентов с ИМПST, доставленных экстренной медицинской службой, способной обеспечить диагностической ЭКГ и способной обеспечить ведение больных в первоначально доставленной клинике, а также письменные критерии и соглашения по оперативному переводу пациентов из невыполняющих ЧКВ центров в оснащенные для проведения ЧКВ медицинские учреждения (82).

Развитие региональных систем ведения ИМПST является вопросом первостепенной важности (83, 84). Оно включает поощрение основных заинтересованных сторон за совместные усилия по оценке тактики ведения с использованием стандартизированных методов работы и оценке по улучшению качества, одобренных АКК и ААС по ОКС (85). Стандартизированный реестр данных по качеству лечения, разработанный для отслеживания и оценки результатов, осложнений и соблюдения основанных на доказательных данных по тактике ведения ОКС, также имеет важное значение: такие программы, как National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry, the AHA’s “Get With The Guidelines” – программы по улучшению качества и системы по оценке производительности – рекомендуются Joint Commission and the Centers for Medicare and Medicaid Services (86–89). Совсем недавно ААС начала проект "Mission: Lifeline", который был разработан с целью поощрения более тесного сотрудничества и доверительных отношений между догоспитальным этапом скорой помощи и специалистами кардиологической службы (90). Оценка оказания медицинской помощи при ИМПST посредством традиционного лечения быстро выявляет системные проблемы и способствует тому, чтобы сделать доступным применение современных методов повышения качества, таких как Six Sigma, для внесения необходимых усовершенствований (70, 91–93).

6. Рекомендации по интенсивному контролю глюкозы при ИМПST (см. таблицу 6) (94–96)

6.1. Интенсивный контроль уровня глюкозы

Как подробно показано в практическом руководстве по ИМПST 2004 и практическом руководстве по НС/ИМПST 2007, данные рандомизированного

Таблица 6. Рекомендации по интенсивному контролю глюкозы при ИМПST

Рекомендации 2004/2005/2007: Практическое руководство по ИМПST 2004	Совместное специальное дополение Рекомендаций по ИМПST/ЧКВ 2009	Комментарии
Класс I		
1. Инфузии инсулина для нормализации уровня сахара крови рекомендуются больным с ИМПST и тяжелым течением. (*Уровень доказательности: B)*		Рекомендация не существует. См. 2009 Класс IIa, рекомендация № 1.
Класс IIa		
	1. Целесообразно использовать инсулиновый контроль для достижения и поддержания уровня глюкозы менее чем 180 мг/дл, избегая гипогликемии* у больных с ИМПST без или с осложненным течением (16, 94–96). (*Уровень доказательности: B)*	Новые рекомендации
1. В остром периоде (первые 24–48 часов) ведения пациентов с ИМПST с гипергликемией целесообразно назначить инфузии инсулина для нормализации уровня сахара крови даже у пациентов с неосложненным течением. (*Уровень доказательности: B*)		Рекомендация не существует. См. 2009 Класс IIa, рекомендация № 1.

* Существует неуверенность в отношении идеального целевого диапазона глюкозы, необходимого для достижения оптимального соотношения риск/польза.

исследования поддерживают использование инфузии инсулина для контроля гипергликемии (3, 97). Недавно опубликованное рандомизированное клиническое исследование по сравнению интенсивного и обычного контроля глюкозы у тяжелых пациентов вызвало неуверенность относительно оптимального целевого уровня глюкозы. Крупное международное рандомизированное исследование NICE–SUGAR у взрослых (N=6104), поступивших в отделение интенсивной терапии либо для медикаментозного, либо для хирургического вмешательства, сравнило интенсивный контроль глюкозы (целевой уровень глюкозы колебался в диапазоне от 81 до 108 мг/дл) с обычным контролем глюкозы (достижение уровня глюкозы менее 180 мг/дл со снижением и прекращением инсулина, если уровень глюкозы в крови упал ниже 144 мг/дл) (16).

Нагрузочный уровень глюкозы составил 115±18 мг/дл в группе интенсивного контроля глюкозы по сравнению с 144±23 мг/дл в группе обычного контроля глюкозы. Риск смерти в группе интенсивного контроля глюкозы к 90 дню наблюдения был повышен на 2,6% (27,5% против 24,9%; отношение шансов 1,14; 95% ДИ от 1,02 до 1,08; *p*=0,02; индекс потенциального вреда = 38). Результат остался прежним после корректировки с учетом возможных усложнений. В группе интенсивного контроля эпизодов, связанных с лечением гипогликемии, было значительно больше (6,8% против 0,5%; *p*=0,001), хотя вклад гипогликемии в избыточную смертность является неопределенным (94, 98). В целом, в 2 группах госпитальные и непосредственные причины смерти были аналогичны. Превышение смертности в группе интенсивного контроля преимущественно было из-за сердечно-сосудистых заболеваний (абсолютная разница 5,8%; *p*=0,02). В группе интенсивного контроля пациентов, которые лечились кортикостероидами, было больше, чем в группе обычного контроля.

Поскольку исследование NICE-SUGAR включало медикаментозных и хирургических больных в критическом состоянии, то остается неясным, в какой степени его результаты могут быть экстраполированы на лечение больных с ИМПST. Хотя последние данные небольшого механистического клинического исследования (28, 29, 98) свидетельствуют, что контроль уровня глюкозы может уменьшить воспаление и улучшить фракцию выброса левого желудочка у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ), но, улучшит ли это результаты лечения пациентов, остается неопределенным.

Согласованное заявление Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской ассоциации диабета (99) резюмировало, что, "хотя гипергликемия связана с неблагоприятными исходами после ОИМ, снижение гликемии как таковой и не обязательное использование инсулина связано с улучшением результатов. Остается неясным, является ли гипергликемия маркером основного состояния здоровья или посредником осложнений после ОИМ. Неятрогенная гипогликемия была также связана с неблагоприятными результатами и является предиктором высокой смертности "(стр. 1120) (99).

Существует явная необходимость в хорошо продуманных, определенно рандомизированных исследованиях по достижению целевого уровня глюкозы при ИМПST, которые имеют значимые клинические конечные точки для определения порогов лечения гипергликемии и целевых уровней глюкозы. До завершения такого исследования и на основе баланса современных данных (99–101) Рабочая группа пришла к выводу, что целесообразно изменить рекомендации по применению инсулина для контроля уровня глюкозы в крови при ИМПST в классах I и IIa рекомендаций (Уровень доказательности: B) и рекомендуется лечить гипергликемию выше 180 мг/дл, избегая при этом гипогликемии.

7. Рекомендации по удалению тромбов во время ЧКВ при ИМПST (см. таблицу 7)

7.1. Удаление тромба

С момента публикации последнего специализированного обновления ИМПST и ЧКВ было опубликовано 2 новых исследования по мануальной аспирации тромба. Исследование TAPAS было одноцентровым, открытым, рандомизированным клиническим исследованием, которое сравнивало 2 подхода, основанных на катетерной реперфузии у 1071 пациента с ИМПST (17, 102). Перед коронарографией пациенты были рандомизированы на ручное удаление тромба перед ЧКВ (55,1% посредством прямого стентирования, 28,6% путем баллонной ангиопластики с последующим стентированием, 10,1% при ЧКВ без удаления тромба) или обычное ЧКВ с баллонной ангиопластикой с последующим стентированием. СМС были имплантированы в 92% ЧКВ процедур. При отсутствии противопоказаний все пациенты принимали АСК, 600 мг клопидогрела, НФГ и абциксимаб. Степень кровотока по TIMI при инфаркте миокарда 0 или 1 степени имела место у 17,1% больных с удалением тромба и у 26,3% у больных с обычным ЧКВ (p<0,001). Полное восстановление сегмента ST произошло у 56,6% и 44,2% соответственно (p<0,001). Смерть, повторный инфаркт миокарда и частота РЦС за 30 дней существенно не отличались (6,8% против 9,4%) (17). Однако через 1 год частота сердечной смерти (3,6% против 6,7%; p=0,02) и сердечной смерти или повторного нефатального инфаркта (5,6% против 9,9%; p=0,009) была ниже при аспирации тромба. Низкий миокардиальный кровоток и неполное восстановление сегмента ST были связаны с клиническими событиями (102).

Небольшое рандомизированное клиническое исследование EXPIRA (N=175) также сравнивало аспирацию тромба с обычным ЧКВ, но только у пациентов с кровотоком TIMI 0/1 (18). Степень кровотока TIMI 2 или выше (88% против 60%; p<0,001) и 70% восстановление сегмента ST на 90 минуте (64% против 39%; p<0,001) чаще встречались в группе аспирации тромба. Размер инфаркта, измеренный магнитно-резонансной томографией с

повышенным разрешением, у 75 больных через 3 месяца был значительно сокращен только в группе аспирации тромба.

Таблица 7. Рекомендации по удалению тромба во время ЧКВ при ИМПST

Совместное специализированное обновление Рекомендаций по ИМПST/ЧКВ 2009	Комментарии
Класс IIa	
1. Аспирационная тромбэктомия целесообразна у пациентов, подвергающихся первичному ЧКВ (17, 18, 102). (*Уровень доказательности: B*)	Новые рекомендации

Оба эти исследования также, как мета–анализ Bavry и соавт. (103) и большой совокупный анализ рандомизированных исследований (104), свидетельствуют в пользу аспирационной тромбэктомии при ИМПST. При разработке рекомендаций о роли обычной аспирационной тромбэктомии следует отметить, что в TAPAS сравнивалась рутинная аспирация тромба против неаспирации тромба, а не рутинная аспирация тромба против селективного удаления тромба. Неизвестно, может ли тактика избирательного удаления тромба у больных с большой тромботической нагрузкой оказаться лучше, чем отсутствие аспирации тромба, или эквивалентна обычной аспирации тромба. Клинически разумно предположить, что эта стратегия может быть полезна для больных с ИМПST с короткими ишемическими эпизодами и большим тромбом. Это может быть бесполезным для пациентов с ИМПST с длительным ишемическим периодом, с поражением боковых ветвей и инфарктом малых размеров или поражениями небольшими тромбами.

8. Рекомендации по использованию стентов при ИМПST (см. таблицу 8) (105–109)

8.1. Выбор стента при ИМПST

Первичное ЧКВ, как правило, является предпочтительной стратегией реперфузии у больных с ИМПST (110). По сравнению с баллонной ангиопластикой, рутинная имплантация СМС в процессе первичного ЧКВ уменьшает риск для РЦС и, возможно, снижает частоту ИМ, но не снижает смертность (111, 112).

Таблица 8. Рекомендации по использованию стентов при ИМПST

Рекомендации 2004/2005/2007	Специальное дополнение совместных рекомендаций по ИМПST/ЧКВ 2009	Комментарии
Класс IIa		
	1. Для первичного ЧКВ при ИМПST целесообразно использование СВЛ в качестве альтернативы СМС (11, 105). (*Уровень доказательности: B)**	Новые рекомендации
Класс IIb		
Обновленное Практическое руководство по ЧКВ 2007, таблица 16		
1. СВЛ могут быть рассмотрены в клинических и анатомических ситуациях, когда профиль эффективности/безопасности кажется благоприятным, но не был полностью доказан в клинических исследованиях. *(Уровень доказательности: C)*	1. СВЛ могут быть рассмотрены в клинических и анатомических ситуациях, в которых профиль эффективности/безопасности кажется благоприятным (106–109). (*Уровень доказательности: B)*	Модифицированные рекомендации. (*Уровень доказательности изменен* с *C на B)*

* Выбор стента (СВЛ или СМС) при ИМПST должен включать способность пациента соблюдать прием длительной двойной антитромбоцитарной терапии, риск кровотечений у пациентов, длительно принимающих пероральные антикоагулянты, а также вероятность того, что пациенту может понадобиться операция в течение следующего года (28).

[T] Например, маленький диаметр сосудов, протяженные поражения или сахарный диабет. Эти рекомендации применимы к первичным и непервичным ЧКВ у пациентов с ИМПST.

Двухлетние данные из реестра Массачусетс (113) по 1221 паре имплантированных СВЛ и СМС у пациентов с ИМПST продемонстрировали сокращение смертности и частоту РЦС при использовании СВЛ во время первичного ЧКВ, а анализ реестра штата Нью-Йорк (114) обнаружил снижение уровня смертности, но не частоты РЦС со СВЛ. Эти доклады были ограничены больными до 2005 года, так что они представляют собой самый ранний опыт работы со СВЛ, в которых, возможно, предвзятость в выборе стента и использование стента по off-label (незарегистрированным)

показаниям должны рассматриваться более внимательно. Кроме того, продолжительность терапии клопидогрелом была больше в группе СВЛ.

Совсем недавно несколько относительно небольших рандомизированных клинических исследований показали несопоставимую эффективность СВЛ над СМС при первичных ЧКВ. Три мета-анализа этих исследований пришли к выводу, что каких-либо различий в смерти, ИМ или частоте тромбоза стента не было, но частота РЦС была снижены со СВЛ (115–117). Последовательно было включено 12 исследований, которые отличались по дизайну, критериям включения, конечным точкам, типам стентов, продолжительности лечения клопидогрелом и типу последующего наблюдения (ангиографически или клинически). Они были ограничены по размеру выборки и продолжительности последующего наблюдения и по обычно требуемому ангиографическому подтверждению тромбоза стента, что может приводить к преуменьшению истинной частоты.

Исследование HORIZONS–AMI в соотношении 3 к 1 рандомизировало 3006 пациентов к СВЛ и СМС (9, 68, 105). Через 12 месяцев разницы в композитной эффективности конечной точки смерти, повторного инфаркта, инсульта или тромбоза стента установлено не было. Частота РЦС по причине ишемии и реваскуляризации целевого поражения была значительно ниже в группе СВЛ (5,8% против 8,7% и 4,5% против 7,5% соответственно; ЧБНЛ = 33 в 1 год), как и частота бинарного рестеноза (10,0% против 22,9%) через 13 месяцев.

В целом, оказалось, что разницы в смертности или частоте ИМ и риска тромбоза стента при СМС и СВЛ нет. Основное преимущество СВЛ над СМС – это небольшое снижение частоты РЦС. Учитывая финансовые соображения, можно утверждать, что селективное использование СВЛ для предотвращения рестеноза и РЦС у пациентов с высоким риском (например, у пациентов с сахарным диабетом) и при высоких рисках повреждения (стенты с большей длиной и меньшим диаметром) может быть рекомендовано (118) для планового ЧКВ. Самая большая проблема в отборе больных для имплантации СВЛ − это определение в экстренных ситуациях, является ли пациент кандидатом на длительную тиенопиридиновую терапию. Как и при плановых процедурах, использования СВЛ следует избегать при наличии финансовых барьеров на пути непрерывной длительной двойной антитромбоцитарной терапии, социальных барьеров, которые могут ограничить комплайенс пациента, или медицинских проблем, включающих риск кровотечения, или, при необходимости, инвазивных или хирургических процедур в следующем году, что может прервать антитромбоцитарную терапию.

СПЕЦИАЛЬНОЕ ДОПОЛНЕНИЕ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ЧКВ

9. Рекомендации по ангиографии у пациентов с хронической почечной недостаточностью (см. таблицу 9)

9.1. Ангиография у пациентов с хронической почечной недостаточностью

Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) без или с сахарным диабетом, которые проходят ангиографию, имеют высокий риск контраст-индуцированной нефропатии (КИН). Спорный вопрос − это выбор контрастного вещества для минимизации этого риска. В практическом руководстве по НС/ИМБПST 2007 рекомендовано, что больным с хроническим заболеванием почек, подвергающимся ангиографии, «показаны и более предпочтительны изоосмолярные контрастные вещества (Уровень доказательности: А)» (стр. e112) (97). Пациентам с ХБП или ХБП и сахарным диабетом, которые подверглись ангиографии, изоосмолярные контрастные вещества были показаны с целью минимального повышения уровня креатинина. Это было основано на доказательствах, которые вплоть до середины 2007 года предполагали, что изоосмолярные агенты снижают риск КИН и в рандомизированном клиническом исследовании (RECOVER [Renal Toxicity Evaluation and Comparison Between Visipaque (Iodixanol) and Hexabrix (Ioxaglate) in Patients With Renal Insufficiency Undergoing Coronary Angiography]), которое сравнивало йодиксанол и йоксаглат (119), и в мета-анализе 16 небольших, более ранних клинических исследований (120).

Таблица 9. Рекомендации по ангиографии у больных с хронической болезнью почек

Рекомендации 2004/2005/ 2007: Обновленное Практическое руководство по ЧКВ 2007, таблица 9	Специализированное обновление рекомендаций по ЧКВ 2009	Комментарии
Класс I		
2. При хронической болезни почек у пациентов, подвергающихся ангиографии, изоосмолярные контрастные препараты показаны и являются предпочтительными. (*Уровень доказательности: А)*	1. Пациентам с хронической болезнью почек, подвергающимся ангиографии, которые не находятся на хроническом диализе, показаны либо изоосмолярные (19, 119) (*Уровень доказательности: А*), либо низкомолекулярные контрастные вещества, кроме йоксаглата или йохексола (19). *(Уровень доказательности: В)*	Модифицированные рекомендации (изменен текст).

Однако в середине 2007 года было опубликовано исследование CARE − крупнейшее американское рандомизированное исследование контрастных веществ у больных с ИБС и вычисленной скоростью клубочковой фильтрации от 20 до 59 мл/мин, которые проходили ангиографию. CARE сравнивало низкоосмолярный препарат йопамидол и изоосмолярный препарат йодиксанол и не обнаружило каких-либо различий в первичной конечной точке (сывороточный уровень креатинина увеличился на 0,5 мг/дл и выше по сравнению с базовым) между йопамидолом (4,4%) и йодиксанолом (6,7%; *p*=0,39) (19).

С тех пор было опубликовано несколько крупных рандомизированных исследований, которые резюмировали, что нет никакой разницы в КИН при сравнении йодиксанола с другими различными низкоосмолярными контрастными препаратами (НОКП) (19, 121–123). Эти и другие рандомизированные исследования, сравнившие изоосмолярный йодиксанол с НОКП, были обобщены в 2 взаимодополняющих мета-анализах с участием 16 клинических исследований на 2763 пациентах (124) и 25 исследований на 3260 пациентах (125) соответственно. Когда новые исследования были объединены с более старыми исследованиями, тенденция в пользу йодиксанола была недостоверна (общая ОР 0,79; 95% ДИ от 0,56 до 1,12, *p*=0,29; общая ОР 0,80, ДИ от 0,61 до 1,04; *p*=0,10 соответственно) (124, 125). Однако субанализ показал различия в относительной почечной безопасности определенных НОКП: снижение КИН наблюдалось при сравнении йодиксанола с йоксаглатом, только с одним ионным НОКП (ОР 0,58, ДИ от 0,37 до 0,92; *p*=0,02 (124)) и с йохексолом, неионным НОКП (ОР от 0,19 до 0,38; *p*<0,01) (124, 125), но без какой-либо разницы при сравнении йодиксанола с йопамидолом, йопромидом или йоверсалом (124); еще одно клиническое исследование показало преимущество йомепрола (123).

Объединенное сравнение йодиксанола со всеми неионными НОКП, кроме йохексола, показало эквивалентную безопасность (ОР 0,97, ДИ от 0,72 до 1,32; *p*=0,86) (125). Результаты были подтверждены независимо от вспомогательной превентивной терапии (гидратация, ацетилцистеин), способа введения (внутривенный или внутриартериальный), возраста, пола, дозы или существовавшей ХБП или сахарного диабета. При дальнейшем исследовании результатов схожие результаты были получены в 8 исследованиях (N=1793 пациентов) при проведении коронарографии (124).

Недавние наблюдения показывают, что риск КИН не может быть обусловлен одной только осмолярностью, определенную роль могут играть ионность и другие неизвестные характеристики конкретного вещества. Таким образом, обновленные базы данных подразумевают, что во время коронарографии рекомендуется выбирать либо изоосмолярное контрастное вещество, либо НОКП, за исключением йоксаглата или йохексола.

10. Рекомендации по применению фракционного резерва кровотока (см. таблицу 10)

10.1. Фракционный резерв кровотока

Коронарография часто проводится в клинических ситуациях, в которых предпроцедурное функциональное тестирование не проводилось. Кроме того, при многососудистых поражениях необходимость в лечении отдельно взятого стеноза зачастую трудно определить. Хотя реваскуляризация поражений, вызывающих ишемию, улучшает результаты лечения пациентов, клиническая польза от реваскуляризации стенозирующих, но не вызывающих ишемию поражений, является точно не установленной. Интрапроцедурная оценка функциональной значимости отдельных стенозов может помочь определить оптимальную тактику реваскуляризации.

Целью исследования FAME (20) было сравнение клинических результатов, полученных после ЧКВ, на основе обычного ангиографического определения тяжести поражения против фракционного резерва кровотока (ФРК) в сочетании с ангиографией у пациентов с многососудистыми поражениями. Это проспективное, рандомизированное, многоцентровое исследование включало в себя 1005 пациентов, отобранных из 1905 обследованных больных в 20 медицинских центрах, которые были рандомизированы либо на ЧКВ по ангиографическим показаниям, либо на ЧКВ на основании ФРК (для поражений с ФРК 0,80 и менее). Перед рандомизацией поражения, требовавшие ЧКВ, были отобраны на основе данных ангиографических данных. Все пациенты, отобранные для ЧКВ по ангиографическим показаниям, имели диагностированные поражения, пролеченные СВЛ, в то время в группе ФРК ЧКВ с имплантацией СВЛ выполнялись только тем пациентам, у которых ФРК было 0,80 и менее. Первичной конечной точкой клинического исследования была смерть, инфаркт миокарда и повторная реваскуляризация через 1 год.

В группах по ангиографическим показаниям и ФРК разницы в количестве поражений, требующих лечения, на одного больного выявлено не было (2,7±0,9 против 2,8±1,0; p=0,34 соответственно). В группе ФРК 37% поражений имели ФРК больше 0,80. Оценка ишемии, определенной как ФРК менее 0,80, привела к уменьшению числа поражений, подвергнувшихся стентированию (2,7±1,2 против 1,9±1,3; p<0,001). Через 1 год композитная частота событий составила 18,3% в группе ангиографических показаний по сравнению с 13,2% в группе ФРК (p=0,02).

Результаты исследования FAME предполагают, что идентификация поражений, вызывающих ишемию, с систематическим использованием ФРК у пациентов, подвергающихся ЧКВ при многососудистых поражениях, связана с улучшением клинических исходов по сравнению с только ангиографическими показаниями. Дальнейшие доказательства необходимы в отношении дополнительной ценности оценки ФРК при стенозах более 90%.

Таблица 10. Рекомендации по использованию фракционного резерва кровотока

Рекомендации 2004/2005/2007: Практическое руководство по ЧКВ 2005, Раздел 5.6.2.	Специализированное обновление Рекомендаций по ЧКВ 2009	Комментарии
Класс IIa		
1. Целесообразно использовать внутрикоронарные физиологические измерения (ультразвуковая допплерография, фракционный резерв кровотока) для оценки промежуточных коронарных стенозов (от 30% до 70% сужения просвета) у больных с симптомами стенокардии. Оценка коронарного давления или допплерометрия также могут быть полезны в качестве альтернативы для проведения неинвазивных функциональных исследований (например, когда функциональное исследование отсутствует или результаты его неоднозначны), чтобы определить, является ли вмешательство оправданным. (*Уровень доказательности: B*)	1. Оценка коронарного давления (фракционный резерв кровотока [ФРК]) или допплерометрия могут быть полезны для определения, является ли ЧКВ на определенном коронарном поражении обоснованным. ФРК или допплерометрия также могут оказаться полезными в качестве альтернативы неинвазивным функциональным исследованиям (например, когда функциональные исследования отсутствуют или результаты его неоднозначны), чтобы определить, является ли вмешательство оправданным. Целесообразно использовать ФРК (20, 126–137) [*Уровень доказательности: A*] или допплерометрию [*Уровень доказательности: C]*) в оценке пограничных коронарных стенозов (от 30% до 70% сужения просвета) у больных с симптомами стенокардии.	Модифицированные рекомендации (*Уровень доказательности изменен с B на A для ФРК; C для допплера*).

Класс III		
1. Рутинная оценка с внутрикоронарными физиологическими измерениями, такими как ультразвуковая допплерография или ФРК для оценки тяжести ангиографического поражения у больных с положительным, неоднозначным результатом неинвазивного функционального исследования, не рекомендуется. (*Уровень доказательности: C)*	1. Рутинная оценка с внутрикоронарными физиологическими измерениями, такими как ФРК или ультразвуковая допплерография для оценки тяжести ангиографического поражения в соответствующем сосудистом бассейне у больных со стенокардией и положительным, неоднозначным результатом неинвазивного функционального исследования, не рекомендуется. (*Уровень доказательности: C*)	Модифицированные рекомендации

11. Рекомендации по ЧКВ при поражениях «незащищенного» основного ствола левой коронарной артерии (см. таблицу 11)

11.1. Поражения «незащищенного» основного ствола левой коронарной артерии

Хотя перечисленные в качестве показаний класса III в практическом руководстве по лечению хронической стабильной стенокардии 2003 года (145) ЧКВ на «незащищенном» основном стволе левой коронарной артерии возросли по частоте (146). Ближайшие результаты ранних исследований (перечисленные в Приложении 6) показали недостатки КШ, поскольку явных преимуществ хирургического лечения над ЧКВ в течение от 1 до 5 лет наблюдений после операции получено не было. В обновлении Практического руководства по ЧКВ АКК/AAC/ОССАИ 2005 года проведение ЧКВ на основном стволе ЛКА является III классом (Уровень доказательности: C), если пациент подходит для КШ, и классом IIa (Уровень доказательности: B) для пациентов, которые не подходят для КШ. Таким образом, рекомендовано, чтобы КШ оставалось стандартом лечения при поражении основного ствола ЛКА (147–149).

Несколько исследований, сравнивающих КШ с ЧКВ, указали, что преимущество КШ, в основном, заключается в низкой частоте повторных реваскуляризаций (139, 149–155). Исследование Brener с соавт. (156) показало отсутствие существенных различий между смертностью при ЧКВ и КШ после 3 лет наблюдения. Необходимы отдаленные результаты исследования.

Настоящее специализированное обновление непосредственно касается результатов SYNTAX – открытого, рандомизированного клинического исследования, которое включало больных с трехсосудистым и/или поражением основного ствола ЛКА для начальной стратегии лечения КШ или ЧКВ (21). Заданной первичной конечной точкой 1800 включенных в исследование больных была композитная смерть, инсульт и реваскуляризация миокарда за 12 месяцев. Предварительно заданная стратификация наступала при сахарном диабете и поражении основного ствола ЛКА. Девяносто пять процентов больных, подвергшихся КШ, по меньшей мере, получили 1 артериальный шунт.

В исследовании SYNTAX в подгруппе с поражением основного ствола ЛКА каких-либо существенных различий по частоте композитной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт или повторная реваскуляризация) между 2 группами (15,8% при ЧКВ по сравнению с 13,7% при КШ; p=0,44) выявлено не было, хотя частота повторной реваскуляризации была выше (11,8% против 6,5%; p=0,02), а частота инсультов была ниже (0,3% против 2,7%; p=0,01) в группе ЧКВ (21). Пациенты со стентированным основным стволом ЛКА и невыраженной коронарной болезнью сердца (низкий индекс SYNTAX) проявили тенденцию к меньшему числу неблагоприятных событий в течение 12 месяцев, чем аналогичные пациенты, перенесшие КШ. В частности, ВСОС у больных с изолированным поражением основного ствола ЛКА имели место

Таблица 11. Рекомендации по ЧКВ на «незащищенном» основном стволе левой коронарной артерии

Рекомендации 2004/2005/2007	Специализированное обновление Рекомендаций по ЧКВ 2009	Комментарии
	Класс IIa	
Практическое руководство по ЧКВ 2005, раздел 6.3.4. 1. Целесообразно, чтобы пациенты, подвергающиеся ЧКВ на «незащищенном» основном стволе ЛКА, проходили коронарографию через 2 и 6 месяцев после ЧКВ. (*Уровень доказательности: C)*		Рекомендации удалены (больше не рекомендуется).
Класс IIb		
	1. ЧКВ на основном стволе ЛКА со стентированием в качестве альтернативы КШ могут рассматриваться у пациентов с анатомическими особенности, характеризующимися низким риском процедурных осложнений ЧКВ, и у пациентов с клиническими состояниями, которые прогнозируют повышенный риск неблагоприятных результатов хирургического лечения (21, 138, 139) .* (*Уровень доказательности: B*)	Новые рекомендации

Класс III

Практическое руководство 2005
по ЧКВ, Раздел 5.1.

ЧКВ не рекомендуются пациентам:
f. с поражением основного ствола ЛКА и подходящих для КШ. (*Уровень доказательности: C)*

Модифицированные рекомендации (пункт «f» из раздела 5.1. и пункт «e» из раздела 5.2. и 5.3. больше не применяются, см. 2009 Класс IIb рекомендации № 1).

Практическое руководство 2005
по ЧКВ, Разделы 5.2., 5.3.
ЧКВ не рекомендуются пациентам:
e. с поражением основного ствола ЛКА и подходящих для КШ. (*Уровень доказательности: C)*

---

* Стентирование «незащищенного» основного ствола ЛКА является относительно благоприятным у пациентов с изолированными поражениями ЛКА или поражением основного ствола ЛКА плюс однососудистое поражение (21), у пациентов с устьевым или срединным поражением основного ствола ЛКА (138, 140–144) и у пациентов с факторами (например, тяжелая болезнь легких, ранее перенесенная торакальная операция или плохие данные для коронарного шунтирования), которые будут делать КШ малоуспешной процедурой высокого риска. С другой стороны, операция КШ при «незащищенном» основном стволе ЛКА может быть более благоприятной у пациентов с поражением основного ствола ЛКА и многососудистым заболеванием (21), с дистальными/бифуркационными поражениями основного ствола ЛКА (138, 140–144) или низким операционным риском и хорошим шансом технического успеха.

в 8,5% после КШ по сравнению с 7,1% при ЧКВ и в 13,2% после КШ против 7,5% при ЧКВ у больных с поражением основного ствола ЛКА и 1 еще одного сосуда. В отличие от этого, ВСОС при КШ против ЧКВ были численно реже у пациентов с поражением основного ствола ЛКА и поражением 2 других сосудов (14,4% против 19,8%), а также у пациентов с поражением основного ствола ЛКА и вовлечением 3 других сосудов (15,4 % против 19,3%) (21).

Данные вторичного анализа подгрупп исследования SYNTAX следует интерпретировать с осторожностью по нескольким причинам. Число больных с изолированным поражением основного ствола ЛКА (или основной ствол ЛКА плюс один сосуд) было относительно небольшим, а разница в результатах не была статистически значимой. Кроме того, исследователи SYNTAX сообщили об 1-летних результатах, необходим более длительный период наблюдения, прежде чем ЧКВ на основном стволе ЛКА (у пациентов, которые в противном случае являются кандидатами на оперативное лечение) станет стандартом в клинической практике. Более того, поскольку общее исследование не достигло своей первичной конечной точки, анализы субпопуляций являются менее надежными, потому что отсутствие превосходства нового подхода над известным не было доказано в этой когорте, конкретная информация для каждой подгруппы не обоснована и представляет собой гипотезу.

На основе представленных доказательств в совокупности в предыдущем и настоящем специализированном обновлении Рабочая группа внесла изменения в класс рекомендаций по ЧКВ на «незащищенном» основном стволе левой коронарной артерии из класса III в класс IIb, теперь с ссылкой на уровень доказательности B. Рабочая группа внесла 3 важные поправки в классификацию «незащищенного» основного ствола ЛКА как показания класса IIb. Во-первых, больные, подвергающиеся ЧКВ в когорте или рандомизированном исследовании, являются лишь субпопуляцией всех пациентов с поражением основного ствола ЛКА. Поскольку только определенные поражения основного ствола ЛКА поддаются ЧКВ, показания класса IIb применяются только для тех пациентов, которые подходят для ЧКВ. Основной вывод SYNTAX заключается в том, что ЧКВ не смогло продемонстрировать превосходство над КШ при поражении основного ствола ЛКА и наличии трехсосудистого поражения. Поскольку в SYNTAX сравнивались пациенты с поражением основного ствола ЛКА и двух- или трехсосудистыми поражениеми с пациентами с поражением основного ствола ЛКА без или с поражением 1 другого сосуда и имели более высокую частоту ВСОС, то рекомендуется ЧКВ при поражениях основного ствола ЛКА ограничить больными без выраженных многососудистых поражений. Во-вторых, из-за небольшого поля для ошибок операторы, выполняющие ЧКВ при поражениях основного ствола ЛКА, должны быть опытными и иметь в штате высококвалифицированный персонал и хирургов (157). Хотя некторые авторы выступали за рутинное использование внутрисосудистого ультразвука для оценки поражений основного ствола ЛКА, окончательных

доказательств того, что этот метод улучшает результаты, в настоящее время не существует (138, 157). Наконец, не все поражения основного ствола ЛКА одинаково хорошо поддаются ЧКВ. Бифуркационные поражения являются технически более сложными (138) и имеют более высокий уровень рестеноза (140, 141, 143, 144). Напротив, результаты ЧКВ на устье или средней части основного ствола ЛКА тесно приближаются к результатам КШ, даже несмотря на необходимость последующих процедур (142). Самым лучшим вариантом для ЧКВ в качестве альтернативы КШ при поражениях основного ствола ЛКА являются поражения устьевой и средней части основного ствола ЛКА без дополнительных многососудистых поражений.

Рабочая группа обсуждала предыдущие рекомендации класса IIa по последующему наблюдению пациентов в сроки от 2 до 6 месяцев с использованием коронарографии. Она сосредоточила свое внимание на неспособности ангиографии прогнозировать ситуации, которые могут приводить к острому, внезапному тромбозу стента, а также риски, связанные с ангиографией у пациента, который перенес стентирование основного ствола ЛКА. Учитывая эти факторы, Рабочая группа решила, что рекомендации класса IIa по ангиографическому последующему наблюдению должны быть исключены из практического руководства.

12. Рекомендации в отношении сроков ангиографии и антитромбоцитарной терапии при НС/ИМБПST (см. таблицу 12)

12.1. Сроки проведения ангиографии

Рутинный инвазивный подход у пациентов с НС/ИМБПСТ с признаками высокого риска был связан с улучшением результатов лечения, но оптимальные сроки вмешательств не были установлены. Раннее вмешательство может предотвратить ишемические события, которые могут возникнуть в то время, пока пациент ожидает процедуры. Кроме того, при интенсивной антитромботической терапии с задержкой до нескольких дней можно избежать связанных с процедурой осложнений, выполняя вмешательство при более стабильной бляшке. Хотя в одном исследовании было показано больше пользы от относительно раннего вмешательства (106), данные для окончательных рекомендаций на основании временных рамок неубедительны. Таким образом, вопрос о том, когда выполнять вмешательства при НС/ИМБПСТ, окончательно не решен. Учитывая эту неопределенность, исследователи TIMACS (23) провели большое многоцентровое рандомизированное исследование с целью определить, имеет ли стратегия ранней коронарографии и вмешательства преимущества над отсроченной тактикой у пациентов с НС/ИМБПСТ при инвазивном подходе.

В TIMACS был рандомизирован 3031 пациент с ОКС без подъема сегмента ST на обычное раннее вмешательство (коронарография в течение 24 часов) или отсроченное вмешательство (коронарография через 36 часов или

Таблица 12. Рекомендации по срокам ангиографии и антитромбоцитарной терапии при НС/ИМБПST

Рекомендации 2004/2005/2007	Специальное дополнение к Рекомендациям по ЧКВ 2009	Комментарии
	Класс I	
	1. Пациенты с установленным или вероятным диагнозом НС/ИМБПST, отобранные для инвазивных процедур, должны получать двойную антитромбоцитарную терапию (158, 159). (*Уровень доказательности: A)*. Аспирин должен быть назначен при поступлении (158, 159). *(Уровень доказательности: A).* Клопидогрел (перед или во время ЧКВ) (158, 159) (*Уровень доказательности: A)* или прасугрел (во время ЧКВ) (27) (*Уровень доказательности: B)* рекомендуются в качестве второго антитромбоцитарного препарата.	Новые рекомендации
Класс IIa		
	1. Целесообразно изначально стабильных пациентов высокого риска с НС/ИМБПST * (GRACE [Global Registry of Acute Coronary Events] оценка риска больше 140) подвергать ранней инвазивной стратегии в течение от 12 до 24 часов от начала госпитализации. У пациентов невысокого риска ранний инвазивный подход также является целесообразным (22, 23). (*Уровень доказательности: B)*	Новые рекомендации

* Немедленная катетеризация/ангиография рекомендуется нестабильным пациентам.

более). Главным критерием оценки была композитная смерть, ИМ, инсульт через 6 месяцев, а заданной вторичной точкой была смерть, ИМ или рефрактерная ишемия (23).

Коронарография, в среднем, была проведена через 14 часов в группе раннего вмешательства и через 50 часов в группе с отсрочкой. Через 6 месяцев первичая конечная точка наступила у 9,7% пациентов в группе раннего вмешательства по сравнению с 11,4% в группе отсроченного вмешательства (ОР 0,85; 95% ДИ от 0,68 до 1,06; *p*=0,15). Смерть, ИМ или рефрактерная ишемия были на 28% ниже в группе раннего вмешательства (9,6% против 13,1%; ОР 0,72; 95% ДИ от 0,58 до 0,89; *p*=0,002). Предварительный анализ показал, что раннее вмешательство улучшает первичные результаты у одной трети пациентов с самым выским риском (ОР 0,65; 95% ДИ от 0,48 до 0,88) – риск по системе GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) выше 140, но не у 2/3 пациентов с низким и средним риском (ОР 1,14; 95% ДИ от 0,82 до 1,58; *p* для гетерогенности 0,01). Проблем, связанных с ранними вмешательствами, не было; кровотечения имели место у 3,1% пациентов в группе раннего вмешательства и у 3,5% в группе отсроченного вмешательства.

В целом, в TIMACS раннее вмешательство имело тенденции к превосходству над отсроченным в предотвращении композитной смерти, ИМ или инсульта (первичная конечная точка), однако разница была статистически недостоверной (23). Однако раннее вмешательство уменьшило композитную смерть, ИМ или рефрактерную ишемию (вторичная конечная точка), а у пациентов с высоким риском имело преимущества над стратегией остроченного вмешательства. В исследовании не удалось получить клинически значимое 15% преимущество ранней инвазивной стратегии для первичной конечной точки, и набор больных в исследование был остановлен на 3000 пациентах из-за проблем финансирования и отбора. Это с вероятностью 80% позволило установить снижение риска по первичной конечной точке на 28%. Анализ подгрупп (подгруппы высокого риска) этого достаточно противоречивого исследования не был надежным и должен рассматриваться с осторожностью.

Вместе с ранним исследованием ISAR–COOL (Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off) (106), благоприятными результатами по вторичной конечной точке, анализом подгруппы пациентов высокого риска и отсутствием вопросов по безопасности при ранних вмешательствах исследование TIMACS предлагает следующие выводы: ранний инвазивный подход в течение 12–24 часов (в среднем 14 часов) предпочтительнее у пациентов с высоким риском и может быть выбран у пациентов низкого и среднего риска по усмотрению врача или учреждения (например, эффективность и экономия), в то время как отсроченные вмешательства могут быть более полезными у пациентов с низкого и среднего риска (23). Напротив, результаты недавнего исследования ABOARD (Angioplasty to Blunt the rise Of troponin in Acute coronary syndromes Randomized for an immediate or Delayed intervention) (160) указывают, что

немедленная инвазивная стратегия (медиана времени 1,1 часа) при НС/ИМБПСТ не связана с последующими дополнительными выгодами.

Как правило, ранняя ангиография по сравнению с отсроченной определяется со ссылкой на 12–48-часовое окно. Исследование ISAR–COOL (106) поддерживает раннюю по сравнению с отсроченной ангиографией, но данные, подтверждающие это общее временное предложение, ограничены.

12.2. Сроки терапии антагонистами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов больных с НС/ИМБПST, подвергшихся ангиографии

Оптимальные сроки начала терапии антагонистами ГП IIb/IIIa рецепторов больных с НС/ИМБПST (т.е. назначить терапию перед или во время ангиографии/ЧКВ) и оптимальное время применения этой терапии (например, рутинное, избирательное или предварительное) не установлены. АКК/ААС в Практическом руководстве 2007 по ведению пациентов с НС/ИМБПST рекомендуют, что пациенты с определенным или вероятным НС/ИМБПST, отобранные для инвазивного лечения, до ангиографии должны получать АСК либо с клопидогрелом, либо с антагонистом ГП IIb/IIIa рецепторов (класс I, Уровень доказательности: A) (97). Они также заявляют, что целесообразно назначать клопидогрел с антагонистом ГП IIb/IIIa рецепторов, особенно в случае задержки ангиографии, признаков высокого риска или повторного ишемического дискомфорта (класс IIa, уровень доказательности: B). Европейское общество кардиологов в Практическом руководстве 2007 рекомендует раннее начало двойной антитромбоцитарной терапии АСК и клопидогрелом (класс I) с добавлением антагонистов ГП рецепторов IIb/IIIa у пациентов с определенным высоким риском, повышенным уровнем тропонина, депрессией сегмента ST или сахарным диабетом (класс IIa) (163).

Исследование EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome) (22) проверяло гипотезу о том, что стратегия раннего, рутинного назначения антагонист ГП IIb/IIIa рецепторов эптифибатида будет иметь преимущества над отсроченным назначением в снижении ишемических осложнений среди больных высокого риска. EARLY ACS включило в себя 9492 больных ОКС без подъема сегмента ST (НС/ИМБПST), которые имели эпизоды ишемического дискомфорта в покое в течение 24 часов и которые были отобраны для инвазивного лечения не раньше, чем на следующий календарный день (с поправкой – не менее 12 часов, но менее чем 96 часов после рандомизации). Условием для включения было, по крайней мере, наличие 2 из следующих положений: депрессия сегмента ST или преходящий подъем сегмента ST, повышение биомаркеров (креатинкиназы-MB и тропонина), возраст 60 лет и старше (с поправкой к пациентам от 50 до 59 лет с установленным сосудистым заболеванием). Ключевой первичной конечной точкой исследования была смерть от всех причин, ИМ, рецидивирующая ишемия, которые требовали срочной реваскуляризации или неотложного

тромболизиса в течение 96 часов. Ключевой вторичной конечной точкой эффективности была смерть от всех причин или ИМ в течение 30 дней. Конечная точка безопасности включала большие кровотечения и трансфузии в течение 120 часов после рандомизации. Исследование установило 22,5% и 15% относительного снижения в первичной и вторичной конечных точках соответственно.

Первичная конечная точка наступила у 9,3% пациентов при раннем лечении по сравнению с 10,0% пациентов с предварительной ГП IIb/IIIa терапией (отношение шансов 0,92; 95% ДИ от 0,80 до 1,06; *p*=0,23). Частота событий вторичной конечной точки составила 11,2% против 12,3% (отношение шансов 0,89, ДИ от 0,79 до 1,01; *p*=0,08). Раннее рутинное применение эптифибатида приводило к повышенному риску больших кровотечений по TIMI (2,6% против 1,8%; *p*=0,02). Умеренные и менее тяжелые кровотечения также происходили чаще. Частота переливаний красной крови составила 8,6% и 6,7% соответственно (*p*=0,001).

Исследование EARLY ACS представляет собой большое, тщательно проведенное исследование с потенциально важными выводами, однако эти результаты лучше всего брать в контексте предыдущих крупных клинических исследований. Как одно исследование, EARLY ACS не выявило преимуществ ранней терапии по сравнению с отсроченным, предварительным применение эптифибатида при ОКС без подъема сегмента ST. Тенденция к снижению частоты повторных ишемических осложнений была отмечена через 30 дней, но это компенсировалось более частыми эпизодами кровотечений и необходимостью переливания крови. Учитывая использование эптифибатида при ЧКВ (39% пациентов в группе отсроченного предварительного лечения), данные EARLY ACS не противоречат пользе терапии ГП IIb/IIIa по сравнению с плацебо при НС/ИМБПST в предыдущих исследованиях. Наоборот, его выводы касаются конкретных сроков проведения такой терапии и отбора вместо рутинного использования.

В другом аналогичном исследовании ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) также не было установлено превосходства ранней ГП IIb/IIIa терапии, но исследователи не могли исключить 29% пользу ГП IIb/IIIa терапии, не могли не показать отсутствие превосходства отсроченного назначения. Кроме того, воздействие препарата перед ангиографией было намного короче (4 часа), что могло существенно уменьшить возможности для определения дифференцированной эффективности (161).

Результаты исследования EARLY ACS подобны мета-анализу 6 предыдущих крупных рандомизированных исследований ГП IIb/IIIa терапии в сравнении с плацебо при ОКС без подъема сегмента ST, в которых инвазивная стратегия не была обязательной, что показало относительное снижение смерть/ИМ до 9% (ДИ от 2% до 16%) (162). У пациентов, которые подверглись ЧКВ, снижение ОР составило 23% (ДИ от 8% до 36%). Этот результат также согласуется с EARLY ACS. Оба исследования не показали

преимуществ у пациентов с отрицательным тропонином. Исследователи приписывают менее ожидаемую выгоду от ранней ГП IIb/IIIa терапии в исследовании EARLY ACS конвергенции использования эптифибатида в 2 группах во время ЧКВ и более агрессивной современной сочетанной терапией по сравнению с предыдущими исследованиями, включая частое использование клопидогрела, низкомолекулярного гепарина и статинов. Следующим предостережением является отсутствие многолетнего наблюдения.

Несмотря на отсутствие ясности результатов в целом и по подгруппам больных, можно аргументировать против рутинного использования ГП IIb/IIIa терапии у всех пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, подходящих для инвазивной стратегии. В частности, пациенты с нормальным базовым уровнем тропонина и пациенты старше 75 лет, у которых нет каких-либо доказательств пользы, но у которых выявлен повышенный риск кровотечений, могут быть исключены. С другой стороны, результаты у пациентов с положительным базовым уровнем тропонина и лиц с сахарным диабетом, хотя и не имеющие решающего значения в EARLY ACS, имеют положительную тенденцию и соответствуют предыдущим результатам. Исследование EARLY ACS показало отсутствие каких-либо существенных выгод в композитных результатах при сравнении раннего и отсроченного назначением эптифибатида, как было определено в исследовании. Таким образом, в настоящее время не установлена группа высокого риска, которая явно будет иметь преимущество от раннего назначения эптифибатида до катетеризации. Ранняя ГП IIb/IIIa терапия в группах пациентов остается целесообразной, если установлено, что клинически они относятся к высокому риску тромбообразования по сравнению с риском кровотечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. Methodologies and Policies from the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. Available at: http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/manual/ pdfs/methodology.pdf. Accessed August 1, 2009.

2. Smith SC Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW Jr., et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). J Am Coll Cardiol. 2006;47:e1–121.

3. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol. 2004;44:e1–e211.

4. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2008;51:210–47.

5. King SB III, Smith SC Jr., Hirshfeld JW Jr., et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention). J Am Coll Cardiol. 2008;51:172–209.

6. Gurm H, Tamhane U, Meier P, et al. A comparison of abciximab and small molecule glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. Circ Cardiovasc Intervent. 2009;2:230–6.

7. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, et al. 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;53:1668–73.

8. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2008;358: 2205–17.

9. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2008;358: 2218–30.

10. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous

coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. Circulation. 2009;119:1933–40.

11. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. JAMA. 2008;299:1788–99.

12. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, doubleblind, randomised controlled trial. Lancet. 2008;372:537–46.

13. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373:723–31.

14. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2009;360:2705–18.

15. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. Lancet. 2008;371:559–68.

16. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009;360:1283–97.

17. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst I, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. N Engl J Med. 2008;358:557–67.

18. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2009;53:309–15.

19. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. Circulation. 2007;115:3189–96.

20. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. N Engl J Med. 2009;360:213–24.

21. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;360:961–72.

22. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;360:2176–90.

23. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;360:2165–75.

24. Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part VI: acute ischemia/infarction: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1003–11.

25. Hamm C. ON-TIME-2. Ongoing-Tirofiban In Myocardial Infarction evaluation 1 year follow-up. Available at: www.clinicaltrialresults.org/ slides/OnTime2-Orlando.ppt. Accessed March 30, 2009.

26. Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitioN with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). Am Heart J. 2006;152:627–35.

27. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357:2001–15.

28. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr., et al. 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. J Am Dent Assoc. 2007;138:652–5.

29. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. Circulation. 2005;111:2560–4.

30. Plavix (clopidogrel bisulfate) [package insert]. Bridgewater, NJ: Bristol-Myers Squibb Sanofi-aventis. Sanofi-aventis, 2009.

31. Kim JH, Newby LK, Clare RM, et al. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. Am Heart J. 2008;156:886–92.

32. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA. 2009;301:937–44.

33. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ. 2009;180:713–8.

34. Stanek E. Medco study: PPIs reduce clopidogrel efficacy post-stenting. Available at: http://cardiobrief.org/2009/05/06/scai-clopidogrelppi-wed-1130am/. Accessed July 29, 2009.

35. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. Lancet. 2009;374:989–97.

36. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index

decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1404–11.

37. Prasugrel [drug label]. Indianapolis, Ind: Eli Lilly and Co., 2009.

38. Wrishko RE, Ernest CS, Small DS, et al. Population pharmacokinetic analyses to evaluate the influence of intrinsic and extrinsic factors on exposure of prasugrel active metabolite in TRITON-TIMI 38. J Clin Pharmacol. 2009;49:984–98.

39. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. Circulation. 2004;110:e489–93.

40. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:331–7.

41. Jneid H, Bhatt DL, Corti R, et al. Aspirin and clopidogrel in acute coronary syndromes: therapeutic insights from the CURE study. Arch Intern Med. 2003;163:1145–53.

42. Mehta SR, Yusuf S. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. Eur Heart J. 2000;21:2033–41.

43. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001;358:527–33.

44. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. Stroke. 2006;37:577–617.

45. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1982– 8.

46. Lau WC, Gurbel PA. The drug-drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ. 2009;180:699–700.

47. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. Lancet. 2009;373:309–17.

48. Roden DM, Stein CM. Clopidogrel and the concept of high-risk pharmacokinetics. Circulation. 2009;119:2127–30.

49. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-offunction polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2009;30:916–22.

50. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med. 2009;360:363–75.

51. Mega J, Thakuria JV, Cannon CP, Sabatine MS. Sequence variations in CYP metabolism genes and cardiovascular outcomes following treatment with clopidogrel: insights from the CLARITY-TIMI 28genomic study. Available at: http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/51/ 10_Suppl_A/A178.pdf. Accessed May 25, 2009.

52. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. Am J Cardiol. 2009;103:806–11.

53. Mega J, Close S, Wiviott S, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med. 2009;360:354–62.

54. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease. Available at: http://www.pharmacistsletter.com/(S(ea4ssifcnuy01j45v2l24zqc))/pl/detaildocuments/250601.pdf?cs_&s_PL. Accessed May 26, 2009.

55. Michelson AD, Frelinger AL III, Braunwald E, et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. Eur Heart J. 2009;30:1753–63.

56. Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. J Clin Pharmacol. 2008;48:475–84.

57. Price MJ, Berger PB, Angiolillo DJ, et al. Evaluation of individualized clopidogrel therapy after drug-eluting stent implantation in patients with high residual platelet reactivity: design and rationale of the GRAVITAS trial. Am Heart J. 2009;157:818–24.

58. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med. 2005;352:1179–89.

59. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. 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 Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1502–17.

60. Aubert RE, Epstein RS, Teagarden JR, et al. Proton pump inhibitors effect on clopidogrel effectiveness: the Clopidogrel Medco Outcomes Study. Circulation. 2008;118:S–815. Abstract.

61. Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO trial. Circulation. 2008;118:S815. Abstract.

62. Ramirez JF, Selzer F, Chakaprani R. Proton pump inhibitor and clopidogrel combination is not associated with adverse clinical outcomes after PCI: the NHLBI Dynamic Registry. J Am Coll Cardiol 2009;53:A27–8. Abstract.

63. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. J Am Coll Cardiol. 2008;51:256–60.

64. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. Thromb Haemost. 2009;101:714–9.

65. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. 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;116:2923–32.

66. U.S. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). Available at: http:// www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformation for Patient and Providers/Drug Safety Information for Healthcare Professionals/ucm190787.htm. Accessed November 17, 2009.

67. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, et al. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;374:119–25.

68. Mehran R, Brodie B, Cox DA, et al. The Harmonizing Outcomes with RevasculariZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial: study design and rationale. Am Heart J. 2008;156:44–56.

69. Dangas GD, Lansky AJ, Brodie BR. Predictors of Stent Thrombosis After Primary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction: The HORIZONS-AMI Trial. Available at: http://www.cardiosource.com/ rapid news summaries/summary.asp?SumID = 406. Accessed August 3, 2009.

70. ASSENT-4 PCI Investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. Lancet. 2006;367:569–78.

71. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, et al. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. Am Heart J. 2004;147:E16.

72. Deleted in proof.

73. Alp NJ, Gershlick AH, Carver A, et al. Rescue angioplasty for failed thrombolysis in older patients: insights from the REACT trial. Int J Cardiol. 2008;125:254–7.

74. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2005;353:2758–68.

75. Collet JP, Montalescot G, Le May M, et al. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. J Am Coll Cardiol. 2006;48:1326–35.

76. Wijeysundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment

myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2007;49:422–30.

77. Lincoff AM, Califf RM, Van de Werf F, et al. Mortality at 1 year with combination platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition and reduced-dose fibrinolytic therapy vs conventional fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: GUSTO V randomized trial. JAMA. 2002;288:2130–5.

78. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. Circulation. 2006;114:2019–25.

79. Antman EM. Time is muscle: translation into practice. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1216–21.

80. Rathore SS, Curtis JP, Chen J, et al. Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: national cohort study. BMJ. 2009;338:b1807.

81. Armstrong PW, Westerhout CM, Welsh RC. Duration of symptoms is the key modulator of the choice of reperfusion for ST-elevation myocardial infarction. Circulation. 2009;119:1293–303.

82. Jacobs AK, Antman EM, Faxon DP, et al. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: executive summary. Circulation. 2007;116:217–30.

83. Jacobs AK. Regional systems of care for patients with ST-elevation myocardial infarction: being at the right place at the right time. Circulation. 2007;116:689–92.

84. Bonow RO, Masoudi FA, Rumsfeld JS, et al. ACC/AHA classification of care metrics: performance measures and quality metrics: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. J Am Coll Cardiol. 2008;52:2113–7.

85. Krumholz HM, Anderson JL, Bachelder BL, et al. ACC/AHA 2008 performance measures for adults with ST-elevation and non–STelevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures for ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). Circulation. 2008;118:2596–648.

86. American Heart Association. Get With The Guidelines. Available at: http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier_1165. Accessed June 10, 2009.

87. Measure Comparison (Inpatient Hospital Quality Measures). Available at: http://www.qualitynet.org/dcs/ContentServer?c = Page&pagename = QnetPublic%2FPage%2FQnetTier3&cid_1138900297065. Accessed June 10, 2009.

88. National Cardiovascular Data Registry. Action Registry = GWTG. Available at: http://www.ncdr.com/webncdr/ACTION/Default.aspx. Accessed June 10, 2009.

89. The Joint Commission. Acute Myocardial Infarction Core Measure Set. Available at: http://www.jointcommission.org/PerformanceMeasurement/

PerformanceMeasurement/Acute + Myocardial + Infarction + Core + Measure + Set.htm. Accessed June 10, 2009.

90. American Heart Association. Mission: lifeline. Available at: http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier = 3050213. Accessed June 10, 2009.

91. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, et al. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. Circulation. 2007;116:721–8.

92. Le May MR, So DY, Dionne R, et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2008;358:231–40.

93. Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: the Mayo Clinic STEMI Protocol. Circulation. 2007;116:729–36.

94. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. JAMA. 2009;301:1556–64.

95. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. Circulation. 1999;99:2626–32.

96. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med. 2006;354:449–61.

97. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–STelevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol. 2007;50:e1–157.

98. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. JAMA. 2008;300:933–44.

99. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association

of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care. 2009;32:1119–31.

100. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Anesthesiology. 2008;109:14–24.

101. Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, et al. Tight glycemic control reduces heart inflammation and remodeling during acute myocardial infarction in hyperglycemic patients. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1425–36.

102. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst I, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention

in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. Lancet. 2008;371:1915–20.

103. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2008;29:2989–3001.

104. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. Eur Heart J. 2009;30:2193–203.

105. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2009; 360:1946–59

106. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment (‘cooling-off‘ strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;290:1593–9.

107. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, et al. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. N Engl J Med. 2008;358:342–52.

108. Garg P, Normand SL, Silbaugh TS, et al. Drug-eluting or bare-metal stenting in patients with diabetes mellitus: results from the Massachusetts Data Analysis Center Registry. Circulation. 2008;118:2277–85.

109. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 2004;350:221–31.

110. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet. 2003;361:13–20.

111. Zhu MM, Feit A, Chadow H, et al. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Cardiol. 2001;88:297–301.

112. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, et al. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med. 2004;116:253–62.

113. Mauri L, Silbaugh TS, Garg P, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2008;359:1330–42.

114. Hannan EL, Racz M, Walford G, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol Intv. 2008;1:129–35.

115. Pasceri V, Patti G, Speciale G, et al. Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. Am Heart J. 2007;153:749–54.

116. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2007;28:2706–13.

117. De Luca G, Stone GW, Suryapranata H, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. Int J Cardiol. 2009;133:213–22.

118. Van de Werf F. Drug-eluting stents in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2006;355:1169–70.

119. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2006;48:924–30.

120. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, et al. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. J Am Coll Cardiol. 2006;48:692–9.

121. Kuhn MJ, Chen N, Sahani DV, et al. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. AJR Am J Roentgenol. 2008;191:151–7.

122. Rudnick MR, Davidson C, Laskey W, et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial. Am Heart J. 2008;156:776–82.

123. Thomsen HS, Morcos SK, Erley CM, et al. The ACTIVE Trial: comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography. Invest Radiol. 2008;43:170–8.

124. Reed M, Meier P, Tamhane UU, et al. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol Intv. 2009;2:645–54.

125. Heinrich MC, Haberle L, Muller V, et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: metaanalysis of randomized controlled trials. Radiology. 2009;250:68–86.

126. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, et al. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. J Am Coll Cardiol. 1998;31:841–7.

127. Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. J Am Coll Cardiol. 2005;46:438–42.

128. Botman KJ, Pijls NH, Bech JW, et al. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. Catheter Cardiovasc Interv. 2004;63:184 –91.

129. Caymaz O, Fak AS, Tezcan H, et al. Correlation of myocardial fractional flow reserve with thallium-201 SPECT imaging in intermediateseverity coronary artery lesions. J Invasive Cardiol. 2000;12:345–50.

130. Chamuleau SA, Meuwissen M, Koch KT, et al. Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis. Am J Cardiol. 2002;89:377–80.

131. Christou MA, Siontis GC, Katritsis DG, et al. Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. Am J Cardiol. 2007;99:450–6.

132. Costa MA, Sabate M, Staico R, et al. Anatomical and physiologic assessments in patients with small coronary artery disease: final results of the Physiologic and Anatomical Evaluation Prior to and After Stent Implantation in Small Coronary Vessels (PHANTOM) trial. Am Heart J. 2007;153:296–7.

133. Courtis J, Rodes-Cabau J, Larose E, et al. Comparison of medical treatment and coronary revascularization in patients with moderate coronary lesions and borderline fractional flow reserve measurements. Catheter Cardiovasc Interv. 2008;71:541–8.

134. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. N Engl J Med. 1996;334:1703–8.

135. Verna E, Lattanzio M, Ghiringhelli S, et al. Performing versus deferring coronary angioplasty based on functional evaluation of vessel stenosis by pressure measurements: a clinical outcome study. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2006;7:169–75.

136. Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, et al. Correlation between thallium-201 myocardial perfusion defects and the functional severity of coronary artery stenosis as assessed by pressure-derived myocardial fractional flow reserve. Circ J. 2002;66:1105–9.

137. Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, et al. Application of ressurederived myocardial fractional flow reserve in assessing the functional severity of coronary artery stenosis in patients with diabetes mellitus. Circ J. 2004;68:993–8.

138. Park SJ, Hong MK, Lee CW, et al. Elective stenting of unprotected left main coronary artery stenosis: effect of debulking before stenting and intravascular ultrasound guidance. J Am Coll Cardiol. 2001;38:1054–60.

139. Seung KB, Park DW, Kim YH, et al. Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. N Engl J Med. 2008;358:1781–92.

140. Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, et al. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. Circulation. 2005;111:791–5.

141. Chieffo A, Morici N, Maisano F, et al. Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience. Circulation. 2006;113:2542–7.

142. Chieffo A, Park SJ, Valgimigli M, et al. Favorable long-term outcome after drug-eluting stent implantation in nonbifurcation lesions that involve unprotected left main coronary artery: a multicenter registry. Circulation. 2007;116:158–62.

143. Kim YH, Dangas GD, Solinas E, et al. Effectiveness of drug-eluting stent implantation for patients with unprotected left main coronary artery stenosis. Am J Cardiol. 2008;101:801–6.

144. Takagi T, Stankovic G, Finci L, et al. Results and long-term predictors of adverse clinical events after elective percutaneous interventions on unprotected left main coronary artery. Circulation. 2002;106:698–702.

145. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol. 2003;41:159–68.

146. Huang HW, Brent BN, Shaw RE. Trends in percutaneous versus surgical revascularization of unprotected left main coronary stenosis in the drugeluting stent era: a report from the American College of Cardiology - National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). Catheter Cardiovasc Interv. 2006;68:867–72.

147. Baim DS, Mauri L, Cutlip DC. Drug-eluting stenting for unprotected left main coronary artery disease: are we ready to replace bypass surgery? J Am Coll Cardiol. 2006;47:878–81.

148. Brinker J. The left main facts: faced, spun, but alas too few. J Am Coll Cardiol. 2008;51:893–8.

149. Taggart DP, Kaul S, Boden WE, et al. Revascularization for unprotected left main stem coronary artery stenosis stenting or surgery. J Am Coll Cardiol. 2008;51:885–92.

150. Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A, et al. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. J Am Coll Cardiol. 2008;51:538–45.

151. Lee MS, Kapoor N, Jamal F, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drugeluting stents for unprotected left main coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2006;47:864 – 70.

152. Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Comparison between coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis (the Bologna Registry). Am J Cardiol. 2006;98:54–9.

153. Rodes-Cabau J, Deblois J, Bertrand OF, et al. Nonrandomized comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for the treatment of unprotected left main coronary artery disease in octogenarians. Circulation. 2008;118:2374–81.

154. Sanmartin M, Baz JA, Claro R, et al. Comparison of drug-eluting stents versus surgery for unprotected left main coronary artery disease. Am J Cardiol. 2007;100:970–3.

155. White A, Kedia G, Mirocha J, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous drug-eluting stent implantation for treatment of left main coronary artery stenosis. J Am Coll Cardiol Intv. 2008;1:236–45.

156. Brener SJ, Galla JM, Bryant R III, et al. Comparison of percutaneous versus surgical revascularization of severe unprotected left main coronary stenosis in matched patients. Am J Cardiol. 2008;101:169–72.

157. Kereiakes DJ, Faxon DP. Left main coronary revascularization at the crossroads. Circulation. 2006;113:2480–4.

158. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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.

159. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:2411–20.

160. Montalescot G. Angioplasty to Blunt the rise Of troponin in Acute coronary syndromes Randomized for an immediate or Delayed intervention. Available at: http://www.theheart.org/article/954535.do. Accessed August 3, 2009.

161. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, et al. 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.

162. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. Lancet. 2002;359:189–98.

163. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non–ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2007;28:1598–660.

Приложение 4. Таблица для дозирования антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии, обсуждаемой в настоящем специализированном обновлении для поддержки ЧКВ при ИМПST

Препарат*	Во время ЧКВ		Комментарии: все пациенты получат АСК (162–325 мг)
	Пациент получил первичное медикаментозное лечени (с антикоагулянтом и/или фибринолитической терапией)	Пациент не получил первичное медикаментозное лечение (с антикоагулянтом и/или фибринолитической терапией)	
Антагонисты ГП IIb/IIIa рецепторов (Раздел 2)			
Абциксимаб	Эффективность неопределенна	НД 0,25 мг/кг в/в болюсно; ПД 0,125 мкг/кг в мин (максимум 10 мкг/мин). (*Класс IIa, УД: A*)	Продолжать до 12 часов по усмотрению врача (9, 11).
Эптифибатид	Эффективность неопределенна	НД 180 мкг/кг в/в болюсно через 10 минут после второго в/в болюса 180 мкг/кг; ПД 2,0 мкг/кг в мин, начать после первого болюса; уменьшить инфузию на 50% у пациентов с определенным клиренсом креатинина <50 мл/мин. (*Класс IIa, УД: B)*	Двойной болюс рекомендован для оказания поддержки ЧКВ при ИМПST в качестве рекомендованной взрослой дозы эптифибатида у пациентов с нормальной функцией почек (6, 7). Инфузии следует продолжать в течение от 12 до 18 часов по усмотрению врача (9).
Тирофибан	Эффективность неопределенна	НД 25 мкг/кг в/в болюсно; ПД в/в инфузии 0,1 мкг/кг в мин; снижение	Увеличение дозы предыдущих рекомен-даций (11, 12).

		скорости инфузии на 50% у пациентов с определенным клиренсом креатинина <30 мл/мин. (*Класс IIa, УД: B*)	Продолжать до 18 часов по усмотрению врача (12).
Тиенопиридины (Раздел 3)			
Клопидогрел†	Если 600 мг дано перорально, то дополнительного лечения не нужно. Вторая НД 300 мг может быть дана перорально в дополнение к предыдущей НД в 300 мг. *(Класс I, УД: C)*	НД 300–600 мг перорально; ПД 75 мг перорально раз в день. *(Класс I, УД: C)*	Оптимальная НД не установлена. Доза для пациента >75 лет не установлена. Это рекомендуемая продолжительность лечения для всех пациентов после ЧКВ, получивших СМС или СВЛ. Период отмены перед операцией должен быть не менее 5 дней. (Для полных пояснений см. примечание).
Прасугрел ‡	Нет данных для принятия решений.	НД 60 мг перорально ; ПД 10 мг в сутки перорально. (*Класс I, УД: B*)	Явной необходимости лечения прасугрелом перед ЧКВ не существует. ПД 5 мг перорально раз в сутки применяется в особых случаях. Специальные дозы для пациентов <60 кг или > 75 лет. Существует рекомендуемая продолжительность терапии для всех пациентов после ЧКВ, получивших СВЛ. Противопоказан для применения у больных с ТИА в анамнезе или инсультом (для полного объяснения, см. примечание).
Парентеральные антикоагулянты (Раздел 4)			
Бивалирудин	Для пациентов, которые получили НФГ, необхо-	0,75 мг/кг болюсно, 1,75 мг/кг в час инфузионно.	Бивалирудин может быть использован при ЧКВ и ИМПST с или без предварительного

	димо подождать 30 минут, затем дать 0,75 мг/кг болюсно, затем 1,75 мг/кг в час инфузионно. (*Класс I, УД: B)*		ведения НФГ с добавлением 600 мг клопидогрела (9). У больных ИМПST, подвергающихся ЧКВ, которым грозит высокий риск кровотечения, целесообразна антикоагулянтная терапия бивалирудином (9).
НФГ	Планируется: в/в ГП IIb/IIIa: целевое АВС 200–250 сек. Не запланировано: в/в ГП IIb/IIIa: целевое АВС 250–300 сек. для Hemotec, 300–350 секунд для Hemochron. *(Класс I, УД: C)*	В/в ГП IIb/IIIa планируется: 50–70 Ед/кг болюсно для достижения АВС 200–250 сек. Не запланировано: в/в ГП IIb/IIIa: 70–100 Ед/кг болюсно для достижения АВС 250–300 сек. для Hemotec, 300–350 сек. для Hemochron. (*Класс I, УД: C)*	

---

* Это список препаратов дан в алфавитном порядке и не подразумевает особое предпочтение терапии. Это таблица препаратов не является рекомендациями по комбинации перечисленных препаратов. Она предназначена только для обозначения утвержденных дозировок в случае, если препарат будет выбран в конкретной ситуации.

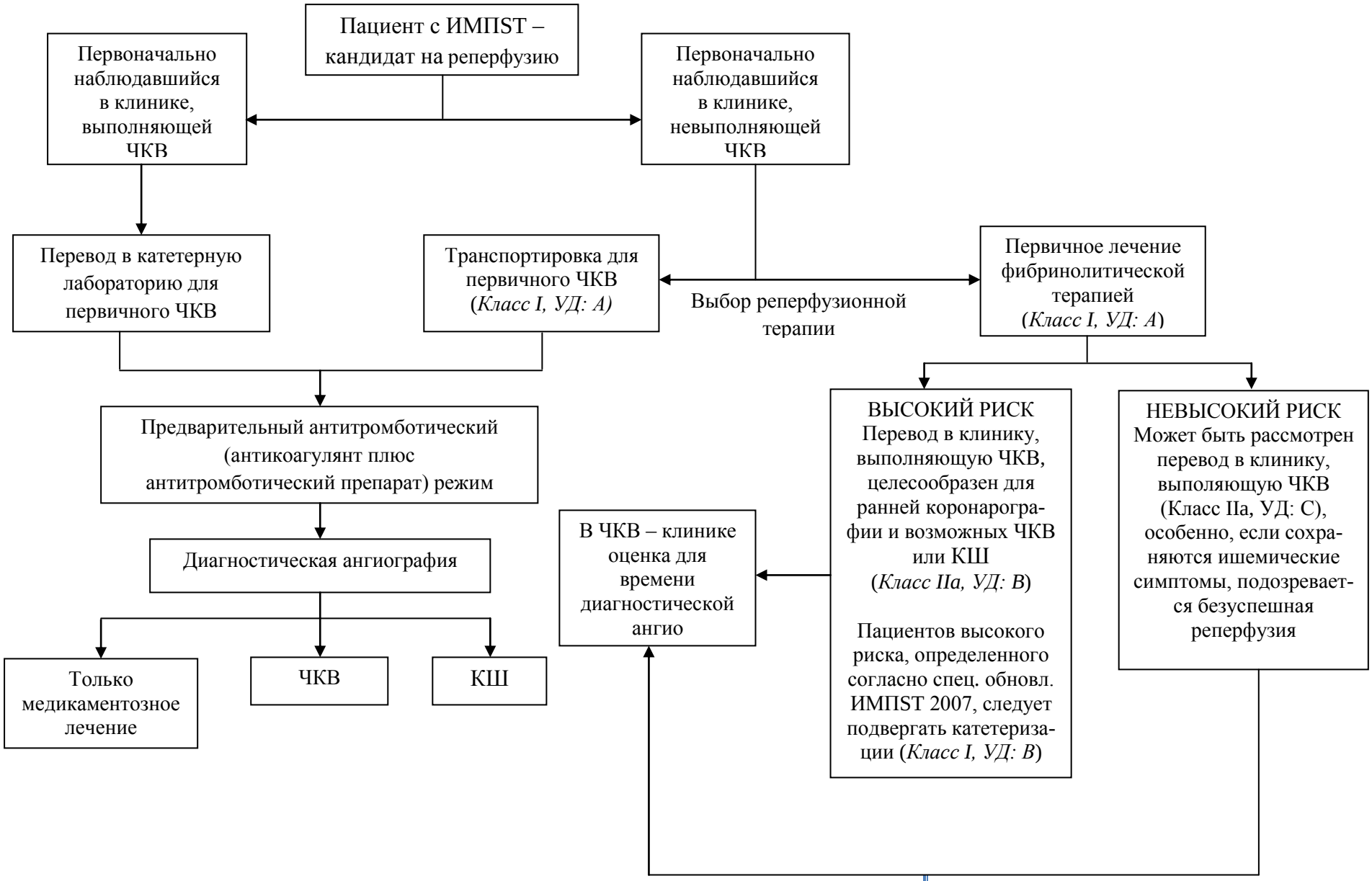
† Оптимальная НД клопидогрела не установлена. Рандомизированные исследования, установившие его эффективность и предоставившие данные о рисках кровотечения, использовали НД 300 мг перорально с последующей ежедневной дозировкой внутрь по 75 мг (26, 27). Более высокие пероральные НД, такие как 600 мг и более 900 мг (36) клопидогрела, быстрее тормозят агрегацию тромбоцитов и достигают более высокого абсолютного уровня ингибирования агрегации тромбоцитов, а дополнительная клиническая эффективность и безопасность более высоких НД точно не установлены. Для пациентов, перенесших ЧКВ, получивших СВЛ, ежедневную ПД следует давать, по крайней мере, 12 месяцев, пока риск кровотечения перевешивает определенную ожидаемую пользу, обеспечиваемую тиенопиридинами. Перенесшим ЧКВ пациентам, получившим СМС, ПД следует давать в течение как минимум 1 месяца (28), а в идеале − до 12 месяцев (если риск кровотечения перевешивает определенную ожидаемую пользу, предоставляемую тиенопиридинами, тогда следует давать в течение минимум 2 недель). Необходимость назначения НД клопидогрела перед ЧКВ обусловлена фармакокинетикой клопидогрела, согласно которой требуется несколько часов, необходимых для достижения желаемого уровня ингибиции тромбоцитов. Пациенты, имеющие

пониженную функцию CYP2C19 аллеля, обладают значительно более низким уровнем активного метаболита клопидогрела, сниженным ингибированием тромбоцитов, а также более высоким уровнем ОНКС, в том числе тромбозом стента (53). У больных с ИМПST, принимающих клопидогрел, у которых запланировано КШ и может быть отложено, целесообразно отменить клопидогрел для рассеивания антитромботического эффекта, пока актуальность по реваскуляризации и/или определенный эффект клопидогрела превышает потенциальный риск тяжелого кровотечения. Период отмены должен быть не менее 5 дней у пациентов, получавших клопидогрел (30). НД клопидогрела после фибринолитической терапии: для пациентов, получающих фибрин и нефибрин-специфические фибринолитические препараты, которые проходят ЧКВ в течение 24 часов, - 300 мг; для пациентов, получающих фибрин-специфические фибринолитические препараты и подвергающихся ЧКВ через более чем 24 часа, - от 300 до 600 мг; для пациентов, получающих нефибрин-специфическую фибринолитическую терапию и проходящих ЧКВ в период от 24 до 48 часов, - 300 мг; для пациентов, получающих нефибрин-специфическую фибринолитическую терапию и проходящих ЧКВ через 48 часов, - от 300 до 600 мг.

‡ Пациенты с массой тела <60 кг имеют повышенное воздействие активного метаболита прасугрела и повышенный риск кровотечения при приеме ПД 10 мг один раз в день. Рассмотрим вопрос о сниженной ПД 5 мг у пациентов, которые весят <60 кг. Эффективность и безопасность 5 мг проспективно не изучалась. Перенесшим ЧКВ пациентам, получившим СВЛ, ежедневную ПД следует давать по меньшей мере 12–15 месяцев, до тех пор, пока риск кровотечения меньше ожидаемого эффекта тиенопиридина. Не используйте прасугрел у больных с активным патологическим кровотечением или с ТИА и инсультом в анамнезе. Пациентам ≥75 лет прасугрел, как правило, не рекомендуется из-за повышенного риска развития фатальных и внутричерепных кровотечений и неопределенной эффективности, кроме как в ситуациях повышенного риска (пациенты с сахарным диабетом или перенесенным ИМ в анамнезе), в которых его эффективность может окажется выше и его применение может быть рассмотрено. Не назначайте прасугрел пациентам, у которых не исключается экстренное КШ. Когда это возможно, следует отменить прасугрел, по крайней мере, за 7 дней до любой операции. Дополнительные факторы риска кровотечений включают массу тела <60 кг, склонность к кровотечениям, сопутствующее использование лекарств, которые увеличивают риск кровотечений (например, варфарин, гепарин, фибринолитическая терапия или хроническое употребление нестероидных противовоспалительных препаратов).

АВС – активированное время свертывания, СМС – стандартный металлический стент; КШ – коронарное шунтирование; СВЛ – стент, выделяющий лекарство; ГП – гликопротеин; в/в – внутривенно; НД – насыщающая (нагрузочная) доза; УД – уровень доказательности; ОНКС – основные неблагоприятные кардиологические события; ПД – поддерживающая доза; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИМПST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ТИА – транзиторная ишемическая атака; НФГ – нефракционированный гепарин.

Приложение 5. Отбор и перевод на ЧКВ



КШ – коронарное шунтирование; УД – уровень доказательности; ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство, ИМПST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Каждое сообщество и каждое учреждение в этом сообществе должны иметь согласованный план по ведению больных ИМПST, который включает сведения, какая больница должна принимать больных с ИМПST от служб экстренной медицинской помощи, способных обеспечить диагностические ЭКГ, лечение в изначально принявшей больнице, письменные критерии и соглашения по оперативному переводу пациентов из невыполняющих ЧКВ учреждений в ЧКВ-центры. Следует рассмотреть возможность инициирования подготовительных фармакологических режимов в кратчайшие сроки в ходе подготовки и во время передачи пациента в катетериную лабораторию. Оптимальный режим еще не установлен, хотя опубликованные исследования (см. текст для деталей) используют различные комбинации из следующих препаратов: антикоагулянт, пероральные антитромбоцитарные препараты, внутривенные антитромбоцитарные препараты.

*Время, прошедшее от начала симптомов; риск ИМПST; риски, связанные с фибринолитической терапией; время, необходимое для транспортировки в квалифицированную ЧКВ лабораторию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: практические рекомендации АКК/ААС, специальное дополнение, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, тиенопиридины, парентеральные антикоагулянты, антитромбоцитарная терапия, антагонисты гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.

Персонал Фонда Американской коллегии кардиологов
John C. Lewin, MD, Chief Executive Officer
Charlene May, Senior Director, Science and Clinical Policy
Lisa Bradfield, CAE, Associate Director, Science and Clinical Policy
Leigh Maltese, Specialist, Science and Clinical Policy
Debjani Mukherjee, MPH, Associate Director, Evidence-Based Medicine
Erin A. Barrett, Senior Specialist, Science and Clinical Policy

Американская ассоциация сердца
Nancy Brown, Chief Executive Officer
Rose Marie Robertson, MD, FACC, FAHA, Chief Science Officer
Judy Bezanson, DSN, CNS, RN, Senior Science and Medicine Advisor

Настоящая редакция рекомендаций опубликована в:
J Am Coll Cardiol Vol. 54, №23, 2009

Настоящая редакция и резюме доступны в Интернете на сайтах организаций:

the American College of Cardiology (www.acc.org)

the American Heart Association (www.americanheart.org)