

Посвящается с глубокой благодарностью
Валерию Васильевичу Кирковскому,
Ученому, Учителю, Доктору, Поэту, Другу.

НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ ИЛИ НЕСТАБИЛЬНЫЕ КОРОНАРНЫЕ СИНДРОМЫ?

Н.П. Митьковская¹, О.В. Ласкина¹, Патрик Тифи²

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь¹

Университет Западного Онтарио, Лондон, Онтарио, Канада²

E-mail: mitkovskaya1@mail.ru, laskina14@mail.ru

УДК 616.12-009.72

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, оптимальная медикаментозная терапия, чрескожные коронарные вмешательства, экстракорпоральная аутогемомангнитотерапия, ультрафиолетовая модификация крови.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Н.П. Митьковская, О.В. Ласкина, Патрик Тифи. Нестабильная стенокардия или нестабильные коронарные синдромы? Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски, 2020, Т. 4, № 2, С. 944–977.

Нестабильная стенокардия (НС) — вариант острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST), который характеризуется отсутствием биохимических критериев повреждения миокарда, изменением клинической картины стенокардиального синдрома (увеличением функционального класса стенокардии напряжения, появлением стенокардии покоя и высокой вероятности трансформации процесса в инфаркт миокарда (ИМ)). НС и сформировавшийся ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) не сопровождаются появлением патологического зубца Q, характеризуются общим сложным патогенезом, ассоциированным с прогрессирующим атеросклерозом, неокклюзирующим тромбом в области эрозии или разрыва атеросклеротической бляшки, вазоспазмом, коронарной микроциркуляторной дисфункцией или другими причинами дисбаланса между поступлением и потреблением кислорода, обуславливающими ишемию миокарда, и различаются повышением уровней маркеров некроза миокарда в крови при ИМбпST. Дифференцировать НС и ИМбпST в первые часы развития процесса, когда принимается решение о реперфузионных технологиях и медикаментозной терапии, сложно без лабораторного, а в некоторых случаях и без дополнительного обследования с визуализацией вероятной новой потери жизнеспособного миокарда, поэтому диагностика и ведение этих двух клинических состояний обычно рассматриваются в одних клинических рекомендациях.

Достаточно распространенная точка зрения о том, что риск смерти при НС значимо меньше, и пациент в меньшей степени нуждается в интенсивной стратегии, чем при верифицированном ИМбпST, представляется спорной с учетом вероятных случаев внезапной сердечной смерти ишемического генеза на догоспитальном этапе и сложностей дифференциальной диагностики этих клинических состояний. Основными факторами, способствующими диагностическим ошибкам при проведении дифференциального диагноза у пациентов с ОКСбпST, являются отсутствие

изменений электрокардиограммы и маркеров некроза миокарда при первичном осмотре, тяжесть состояния пациента, многообразие клинических атипичных проявлений и патофизиологических механизмов ишемии миокарда, наличие коморбидной патологии.

В статье рассмотрены различные механизмы развития ишемии миокарда, диагностические и лечебные инвазивные и неинвазивные технологии, улучшающие прогноз пациентов с НС.

Оптимальная тактика ведения ОКСбпST предусматривает раннюю диагностику и стратификацию риска, неотложную госпитализацию, мониторинг, применение неинвазивной и инвазивной стратегии, включающей коронарную ангиографию и реваскуляризацию, а также неотложное и длительное лечение, направленное на профилактику острых сердечно-сосудистых событий с учетом возраста, гендерных различий и коморбидной патологии. Дифференцированный подход к назначению неотложной терапии является залогом улучшения прогноза этой сложной категории пациентов.

В связи с отсутствием возможности применения у пациентов с не-обструктивным поражением коронарного русла реваскуляризирующих технологий представляется вероятным использование немедикаментозных технологий, позитивно влияющих на процессы микроциркуляции: воздействие на кровь пациента переменным магнитным полем (экстракорпоральная аутогемомангнитотерапия) или оптическим излучением ультрафиолетового диапазона (ультрафиолетовая модификация крови).

Ввиду сложности выявления механизма ишемии миокарда у каждого конкретного пациента с НС, высокой вероятности сочетания различных патофизиологических факторов в фокусе терапевтического вмешательства должно быть спасение миокарда, что диктует обоснованность и целесообразность использования всех рекомендованных и доступных методов реваскуляризации, медикаментозной и немедикаментозной терапии для уменьшения последствий ишемии миокарда.

UNSTABLE ANGINA PECTORIS OR UNSTABLE CORONARY SYNDROMES?

N.P. Mitkovskaya¹, O.V. Laskina¹, Patrick Teefy²

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus¹

Canada University of Western Ontario, London, Canada²

Key words: unstable angina pectoris, acute coronary syndrome without ST segment elevation, optimal drug therapy, percutaneous coronary interventions, extracorporeal autohemomagnetotherapy, ultraviolet blood modification.

FOR REFERENCES. N.P. Mitkovskaya, O.V. Laskina, Patrick Teefy. Unstable angina pectoris or unstable coronary syndromes?. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 2, pp. 944–977.

Unstable angina pectoris (UA) is a variant of acute coronary syndrome without ST segment elevation (NSTEMI), which is characterized by the absence of biochemical criteria for myocardial damage, a change in the clinical picture of angina pectoris (an increase in the functional class of angina pectoris, the appearance of resting angina and a high probability of transformation of the process into myocardial infarction (MI)). UA and the developed MI without ST segment elevation (NSTEMI) are not accompanied by the appearance of a pathological Q wave and are characterized by a general complex pathogenesis associated with progressive atherosclerosis, a non-occlusive thrombus in the area of erosion or rupture of an atherosclerotic plaque, vasospasm, coronary microcirculatory dysfunction or other causes of imbalance between oxygen intake and oxygen consumption resulting in myocardial ischemia, and are distinguished by increased levels of myocardial necrosis in the blood in case of NSTEMI. It is difficult to differentiate UA and NSTEMI in the first hours of the development of the process when a decision is made on reperfusion technologies and drug therapy without laboratory, and in some cases, additional examination with visualization of the probable new loss of viable myocardium, therefore, the diagnosis and management of these two clinical conditions are usually considered in the same clinical recommendations.

A fairly common point of view that the risk of death in UA is significantly lower and the patient is less in need of an intensive strategy than with verified NSTEMI, is controversial given the likely cases of sudden cardiac death of ischemic genesis at the prehospital stage and the difficulties of differential diagnosis of these clinical states. The factors contributing to diagnostic errors include severity of the patient's condition, a variety of clinical atypical manifestations

and pathophysiological mechanisms of myocardial ischemia, the presence of comorbid pathology.

The article discusses various mechanisms of the development of myocardial ischemia, diagnostic and therapeutic invasive and non-invasive technologies that improve the prognosis of patients with UA.

The optimal management tactics of NSTEMI includes early diagnosis and risk stratification, emergency hospitalization, monitoring, the use of non-invasive and invasive strategies, including coronary angiography and revascularization, as well as emergency and long-term treatment aimed at preventing acute cardiovascular events taking into account the age, gender differences and comorbid pathology. A differentiated approach to the administration of emergency therapy is the key to improving the prognosis of this high-risk category of patients.

Due to the lack of the possibility of using revascularizing technologies in patients with obstructive coronary disease, non-pharmacological technologies that positively affect microcirculation processes are likely to be used: exposure of the patient's blood to an alternating magnetic field (extracorporeal autohemomagnetotherapy) or to ultraviolet optical radiation (ultraviolet blood modification).

In view of the difficulty in identifying the mechanism of myocardial ischemia in each individual patient with UA and a high likelihood of combination of various pathophysiological factors, myocardium rescue should be in the focus of therapeutic intervention, which dictates the validity and utility of all the recommended and available methods of pharmacological and non-pharmacological therapy and revascularization to reduce the effects of myocardial ischemia.

Острый коронарный синдром (ОКС) – критический период обострения ишемической болезни сердца (ИБС), характеризующийся многими патофизиологическими механизмами, появлением или изменением клинических характеристик приступов стенокардии, развитием инфаркта миокарда (ИМ) и других осложнений, связанных с ишемией миокарда. ОКС – термин, используемый на догоспитальном этапе, в приёмных отделениях стационаров, в первые часы пребывания пациентов в реанимационных, инфарктных, терапевтических отделениях до уточнения окончательного диагноза.

Введение понятий

□ ОКС без подъёма сегмента ST (ОКСбпST), трансформирующийся в острый или повторный субэндокардиальный инфаркт миокарда (не-Q ИМ, ИМбпST) или нестабильную стенокардию (НС) [1]

и

□ ОКС с подъёмом сегмента ST (ОКСпST), трансформирующийся в острый или повторный крупноочаговый инфаркт миокарда (Q-ИМ, ИМпST) [2]

обусловлено необходимостью принятия быстрого решения о госпитализации, стратификации риска и способах патогенетически обоснованного подхода к вмешательству: реперфузионной (интервенционной, тромболитической, фармакоинтервенционной) и медикаментозной тактике [3, 4].

НС и ИМбпST не сопровождаются формированием патологического зубца Q, характеризуются общим сложным патогенезом, ассоциированным с прогрессирующим атеросклерозом, неокклюзирующим тромбом в области эрозии или разрыва атеросклеротической бляшки, вазоспазмом, коронарной микроциркуляторной дисфункцией, эмболией

коронарной артерии или с другими причинами дисбаланса между поступлением и потреблением кислорода (диссекцией коронарной артерии с или без интрамуральной гематомы, устойчивой тахикардией или выраженной брадикардией, тяжелой артериальной гипертензией (АГ), гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), дыхательной недостаточностью (ДН), тяжелой анемией, выраженной гипотензией или шоком любого генеза), обуславливающими ишемию миокарда, и различаются повышением уровней маркеров некроза миокарда в крови при ИМбпST.

Дифференцировать НС и ИМбпST в первые часы ОКС, когда принимается решение о реперфузионных технологиях и медикаментозной терапии, невозможно без лабораторного, а некоторых случаях и дополнительного обследования с визуализацией вероятной новой потери жизнеспособного миокарда, поэтому диагностика и ведение этих двух клинических состояний обычно рассматриваются в одних клинических рекомендациях. Достаточно распространенная точка зрения о том, что риск смерти и необходимость интенсивной стратегии при НС значительно меньше, чем при верифицированном ИМбпST, представляется спорной с учетом случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) ишемического генеза на догоспитальном этапе, сложностей дифференциальной диагностики этих клинических состояний и результатов GRACE UK-Belgian Study, которое продемонстрировало пятилетнюю смертность от кардиоваскулярных причин после ИМпST – 7%, после ИМбпST – 13% и после

НС – 10% [5]. Полученные в различных исследованиях результаты свидетельствуют о том, что более чем в 60% случаев ОКС развивается на фоне гемодинамически незначимого стеноза, не превышающего 50% просвета коронарной артерии (КА) и не вызывающего ишемию миокарда и стенокардию; в регистре GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) было выявлено 63% пациентов с ОКСбпST.

Нестабильная стенокардия (рубрика МКБ-10: I20.0) – ОКС, характеризующийся отсутствием биохимических критериев повреждения миокарда, изменением клинической картины стенокардиального синдрома (увеличением функционального класса стенокардии напряжения, появлением стенокардии покоя и высокой вероятности трансформации процесса в ИМ). Классификация Е.Браунвальда представляет собой наиболее подробный анализ всех патогенетических, клинических вариантов и причин НС (таблица 1) [6, 7].

К вторичной НС (А) автором отнесены случаи, когда причиной нестабильности являются экстракардиальные факторы, например:

- повышение потребности миокарда в кислороде: лихорадка, тахикардия, тиреотоксикоз, резкое и значимое превышение типичной для конкретного лица физической или эмоциональной нагрузки;
- снижение коронарного кровотока: артериальная гипотензия, аортальные пороки и сердца, сердечная недостаточность (СН);
- снижение доставки кислорода к миокарду: анемия или гипоксемия, отравления некоторыми видами ядов и газов;

Таблица 1.
Классификация
нестабильной
стенокардии (НС)
Е.Браунвальда

Варианты ↓ стенокардии	→ Причины	А – есть внешняя причина, усиливающая ишемию. Вторичная НС	В – внешней причины стенокардии нет. Первичная НС	С – возникает в течение 2-х недель после инфаркта миокарда. Постинфарктная НС
		IA	IB	IC
I – тяжелая стенокардия напряжения (впервые возникшая или прогрессирующая)		IA	IB	IC
II – стенокардия покоя в течение месяца, но не в предыдущие 48 часов, подострая стенокардия покоя		IIA	IIB	IIC
III – стенокардия покоя в предыдущие 48 часов, острая стенокардия покоя		IIIA	IIIB	IIIC

Адаптировано из: E.Braunwald Unstable angina: a classification. Circulation. 1989;80:410 – 414 [6]. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? Circulation 2013;127:2452–2457 [6].

Table 1.
Braunwald's
classification
of unstable angina (UA)

Types ↓ of UA	→ Causes	A – Develops in presence of extracardiac condition that intensifies myocardial ischemia. Secondary UA	B – Develops in absence of extracardiac condition. Primary UA	C – Develops within 2 wk after MI. Postinfarction UA
		IA	IB	IC
I – New onset of severe angina or accelerated angina; no rest pain		IA	IB	IC
II – Angina at rest within past month but not within preceding 48 hr (Angina at rest, subacute)		IIA	IIB	IIC
III – Angina at rest within 48 hr (Angina at rest, acute)		IIIA	IIIB	IIIC

Abridged from: E.Braunwald Unstable angina: a classification. Circulation. 1989;80:410 – 414 [6]. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? Circulation 2013;127:2452–2457 [6].

➤ коморбидность: мультифокальный атеросклероз, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД) и др.

Е.Браунвальд обсуждал, кроме того, возможность деления НС на группы:

□ в зависимости от того, развивается ли нестабильное течение стенокардии 1) при отсутствии лечения хронического синдрома стабильной стенокардии (СтС), 2) во время лечения хронической СтС или 3) несмотря на максимальную антиишемическую лекарственную терапию,

□ а также на группы с и без преходящих изменений интервала ST-T на электрокардиограмме (ЭКГ) во время болевого приступа (рисунок 1).

Классификация НС Е.Браунвальда [6] позволяет охарактеризовать пациентов с клинической картиной от легких до самых тяжелых состояний. В соответствии с этой классификацией состояние пациента, например,

➤ с хронической СтС, у которого без видимых причин учащаются и утяжеляются приступы стенокардии, снижается переносимость физической нагрузки, может быть обозначено как прогрессирующая первичная стенокардия (IB);

➤ с хронической СтС, у которого после кровопотери развивается выраженное усиление стенокардии, вызванной физической нагрузкой, во время возникновения болевого синдрома может быть обозначено как прогрессирующая вторичная НС (IA);

➤ с рецидивирующей стенокардией, возникшей в течение 2 недель после острого ИМ, может быть описано как постинфарктная НС (IC);

➤ со стенокардией покоя, возникшей в течение месяца, но не в предыдущие 48 часов, без видимых причин, может быть обозначено как первичная подострая НС покоя (IIB);

➤ со стенокардией покоя, возникшей в течение месяца, но не в предыдущие 48 часов, на фоне острой респираторной вирусной инфекции, может быть описано как вторичная подострая НС покоя (IIA);

➤ стенокардия покоя в течение месяца, но не в предыдущие 48 часов, после острого ИМ, может быть описана как подострая постинфарктная стенокардия покоя (IIC);

➤ со стенокардией покоя, возникшей в предыдущие 48 часов на фоне гипертонического криза, может быть обозначено как вторичная острая НС покоя (IIIA);

➤ со стенокардией покоя, возникшей в предыдущие 48 часов без видимых причин, на фоне гипертонического криза, может быть обозначено как вторичная острая НС покоя (IIIB);

➤ с рецидивирующей стенокардией покоя в течение 48 часов после острого инфаркта миокарда может быть описано как постинфарктная НС покоя (IIIC) во всех случаях с или без преходящих изменений ЭКГ.

С прогностической точки зрения классификация Е.Браунвальда обеспечивает настоятельность практического доктора в отношении высокой вероятности неблагоприятного исхода, учитывает все более типичную для современной клинической медицины коморбидность пациентов, и можно только сожалеть об ее «урезанном» применении в реальной клинической практике.

В клинической классификации НС (1984) ВКНЦ АМН СССР были выделены: впервые

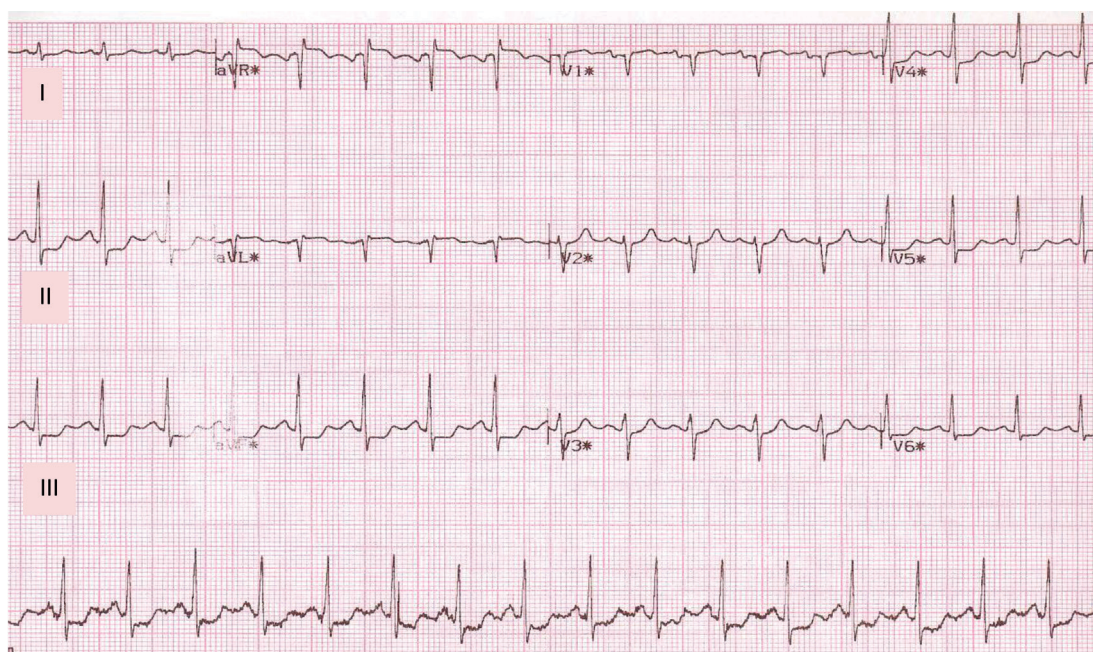


Рисунок 1.
Типичная для острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST электрокардиограмма с изменениями интервала ST-T

Figure 1.
Electrocardiogram typical for acute coronary syndrome without ST segment elevation with ST-T wave changes

возникшая стенокардия, прогрессирующая стенокардия, ранняя постинфарктная или послеоперационная стенокардия, а также подчеркивалось, что впервые возникшая стенокардия может иметь стабильное течение, а некоторые случаи безболевой ишемии миокарда (ББИМ), а также тяжелые приступы стенокардии в покое могут трактоваться как НС.

Европейское общество кардиологов (ЕОК) в 2015 году определило НС как клиническое состояние, для которого характерна ишемия миокарда без лабораторных признаков некроза кардиомиоцитов [1], и которое может быть представлено:

- длительной интенсивной загрудинной болью (20 мин) в покое;
- впервые возникшей стенокардией (de novo) класса II или III Канадского сердечно-сосудистого общества (CCS) [8];
- нестабильностью ранее установленной СтС, которая стала проявляться более частыми, тяжелыми и продолжительными приступами, увеличением на ≥ 1 класс стенокардии по классификации CCS (crescendo angina),
- постинфарктной стенокардией [1].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА НС

Типичная клиническая картина при НС воспринимается пациентами как давление, дискомфорт, тяжесть, жжение за грудиной, что ассоциируется с термином «грудная жаба» или описанием одной пациентки, которая охарактеризовала это состояние «как клубок змей на груди», пациента – «на груди тяжелая плита или горящий костер», что предполагает наличие не только физических ощущений, но и ужаса. Подавляющее большинство пациентов с **впервые возникшей стенокардией**, первоначально описывая свои жалобы, не произносят слово «боль» и только настойчивые вопросы доктора о боли создают ассоциацию новых ощущений с болевым синдромом. При **прогрессирующей НС** типично нарастание частоты, продолжительности и интенсивности приступов, уменьшение толерантности к физической нагрузке, эффективности нитроглицерина.

При ретроспективном анализе истории болезни уточнение характеристик болевого синдрома на догоспитальном этапе у пациента, поступившего в стационар с электрокардиографической картиной ОКСпСТ, иногда выясняется, что заблуждением доктора являлось убеждение, что катастрофа произошла несколько часов или дней назад, когда возник первый интенсивный приступ стенокардии. Между тем, при уточнении анамнеза становится очевидным, что в течение этого времени возникали приступы стенокардии с постепенным увеличением

продолжительности и интенсивности; к эпизодам боли во время физических нагрузок присоединились аналогичные ощущения в покое, ночью, в сочетании с удушьем, слабостью, чувством страха. Пациент не обращался за медицинской помощью, и в этом случае, низкая информированность, либо недостаточная комплаентность лица, у которого появился новый клинический синдром, либо ошибка доктора, с которым состоялся первичный медицинский контакт (ПМК), сыграли печальную роль в судьбе миокарда, так как развитию ОКСпСТ, вероятно, предшествовал период НС, и понимание механизмов и сроков трансформации ОКС в разные варианты может определить решение доктора о сроках реваскуляризации и помочь избежать ошибки в выборе тактики.

Типичной иррадиацией болевого синдрома при НС является распространение в челюсть, руку, шею; ощущения на периферии могут быть не только длительными, но и доминировать в клинической картине. Встречаются казуистические случаи: при отсутствии дискомфорта в загрудинной области у пациента возникал болевой синдром 1) в нижней челюсти, что привело к неоправданному удалению нескольких зубов; 2) в правом плечевом суставе, и пациент поступил в стационар после курса электролечения и парафинотерпии в амбулаторных условиях на зону сустава; 3) в правой кисти, и 30-летний мужчина некоторое время вызывал недоумение у лечащего доктора, который не мог объяснить ничем эту клиническую картину. Но, во всех трех клинических ситуациях была одна типичная для НС особенность: боли носили кратковременный (1–3 минуты) характер, были связаны с ходьбой и другой физической нагрузкой, их продолжительность и интенсивность нарастали, появлялись боли в покое.

Такие симптомы, как одышка, холодный пот, слабость, тошнота, рвота, боль в эпигастриальной области, аритмии или блокады сердца, синкопальные состояния, острая СН часто оказываются атипичными проявлениями нестабильного стенокардиального синдрома, которые могут трансформироваться в соответствующие атипичные варианты ИМ. Атипичные жалобы и клинические проявления чаще наблюдаются у пожилых лиц, у женщин и у пациентов с СД, ХБП, атеросклеротическим поражением периферических артерий, хроническими заболеваниями легких, деменцией и другими коморбидными состояниями. Усугубление симптомов при физическом напряжении и их облегчение при прекращении нагрузки или применении нитратов подтверждают вероятность наличия ишемии миокарда [9].

Аритмический вариант НС может становиться причиной ВСС, абдоминальный

чаще развивается при нижней локализации ишемии миокарда, при этом возможны диагностические ошибки в пользу гастрита, эзофагита, язвенной болезни, назначаться диагностические и лечебные манипуляции по поводу предполагаемого «острого живота», опасные для жизни пациента. Астматический вариант типичен для лиц пожилого и старческого возраста, пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, СН. Цереброваскулярный вариант ассоциируется с атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга и церебральным ишемическим повреждением на фоне снижения фракции выброса (ФВ) ишемизированного миокарда, при котором сосудистая перфузия в некоторых участках мозга значительно снижается, что может приводить к развитию синкопальных состояний или, как было продемонстрировано в нашем исследовании, – инсульт-инфарктного процесса [10].

Атипичное течение НС является основной причиной диагностических ошибок, позднего оказания неотложной помощи и, следовательно, развития обширных поражений миокарда, осложнений и неблагоприятных исходов. Диагностическим ошибкам способствуют тяжесть состояния пациента, многообразие клинических атипичных проявлений и патофизиологических механизмов ишемии миокарда, отсутствие возможностей для динамического клинического, электрокардиографического, лабораторного исследований, некорректная оценка доступной информации о пациенте, особенностях и характеристиках болевого синдрома, коморбидной патологии.

НС представляет собой клинически динамическое состояние, и пациенты могут первоначально находиться в одном классе и переходить в другой по мере трансформации основного заболевания или реакции на лечение. Е.Браунвальд, например, утверждал, что пациент с новым появлением тяжелой и частой стенокардии напряжения без явного провокационного экстракардиального состояния находится в классе «прогрессирующая первичная стенокардия», IV, однако, если бы у этого пациента развился приступ стенокардии в покое, он оказался бы в классе «первичная острая НС покоя», IIIВ, а если в течение 48 часов боли не повторяются, его состояние уже может трактоваться как «первичная подострая НС покоя», IIВ.

В соответствии с рекомендациями ЕОК 2019 по хроническим коронарным синдромам (ХКС, терминология экспертов Европейского общества кардиологов) первый шаг в диагностике предполагаемой болезни коронарных сосудов заключается в оценке симптомов, клиническом исследовании и исключении НС. При этом даже на фоне верифицированного истинного стенокардиального

синдрома вероятны различные механизмы развития нестабильного течения ИБС. Европейские рекомендации по хронической коронарной болезни сердца 2013 года трактовали развитие стенокардии в связи со стенозами эпикардиальных коронарных артерий, микрососудистой дисфункцией, вазоспазмом (локальным или диффузным), сочетанием этих факторов, описывали бессимптомное течение, а также ишемическую кардиомиопатию. Рекомендации ЕОК, 2019 вызвали активную дискуссию в профессиональной среде, предложив наиболее частые «сценарии» у пациентов с подозрением на ХКС [11]:

- 1) пациенты с подозрением на ИБС и «стабильными» ангинозными симптомами и / или одышкой,
- 2) пациенты с впервые развившейся СН или дисфункцией левого желудочка и подозрением на ИБС,
- 3) бессимптомные и симптомные пациенты со стабильной клинической картиной < 1 года после ОКС или пациенты после недавней реваскуляризации,
- 4) бессимптомные и симптомные пациенты, у которых ОКС или реваскуляризация состоялась > 1 года назад,
- 5) пациенты с вазоспастической или микрососудистой стенокардией,
- 6) бессимптомные пациенты, у которых ИБС была выявлена при скрининговом обследовании.

Дискутабельными являются дублирование симптоматики в «сценариях» 1 и 2, недостаточно обоснованное разделение пациентов на «сценарии» 3 и 4 и объединение в один «сценарий» 5 пациентов с вазоспастической или микрососудистой стенокардией. Только выделение сценария 6 вселяет надежду на более внимательное отношение практических врачей к проблеме ББИМ.

Признание подобного разделения на «сценарии» стабильных ХКС (2019) предполагает высокую вероятность развития нестабильного течения коронарной патологии по одному из возможных аналогичных патофизиологических механизмов, например:

- атеротромбоз, в результате разрыва тонкого фиброзного покрытия атеросклеротической бляшки,
- усугубление хронической СН, развитие острой СН или дисфункции ЛЖ на фоне ИБС,
- возобновление стенокардии после купированного ОКС или после недавней реваскуляризации,
- вазоспазм, обусловленный снижением секреции оксида азота эндотелием и повышением чувствительности клеток гладкомышечной оболочки к катехоламинам и серотонину,
- прогрессирование ишемии или дисфункции ЛЖ на фоне микрососудистой патологии,

➤ прогрессирование ББИМ или атипичных симптомов, таких как одышка, расстройство желудка и боли в подложечной области, головокружение, обморок (часто связанные с сильной болью или аритмией), потливость и слабость, которые могут быть эквивалентом НС, особенно у молодых и пожилых людей, пациентов женского пола или страдающих коморбидной патологией и т.д. (рисунок 2) [12,4].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОКС

Разрыв атеросклеротической бляшки

Течение атеросклеротического процесса характеризуется фазами стабильности и нестабильности, внезапным изменением клинической картины, связанной с разрывом бляшки. В 1998 году Kullo I.J., et al. описали атеросклеротические бляшки (АБ), склонные к разрыву, для которых типичны определенные изменения (рисунок 3) [13, 14]:

➤ **структурные:** большое липидное ядро более 40% от всей площади АБ, характеризующееся высоким содержанием эфиров холестерина (ХС) со значительной долей полиненасыщенных жирных кислот, низкая плотность гладкомышечных клеток, сниженное содержание коллагена, истонченная фиброзная капсула (менее 65 мкм),

➤ **клеточные:** наличие хронического воспаления, повышенное содержание макрофагов и тучных клеток с усилением их активности, скопление Т-лимфоцитов вблизи места разрыва, увеличение васкуляризации, уменьшение содержания гладкомышечных клеток,

➤ **молекулярные:** секреция матриксных металлопротеиназ, повышенная выработка тканевого фактора.

В зависимости от доминирования выявленных изменений описывают липидный, воспалительно-эрозивный и дистрофически-некротический типы АБ. На рисунке 2 представлены типичные неблагоприятные харак-

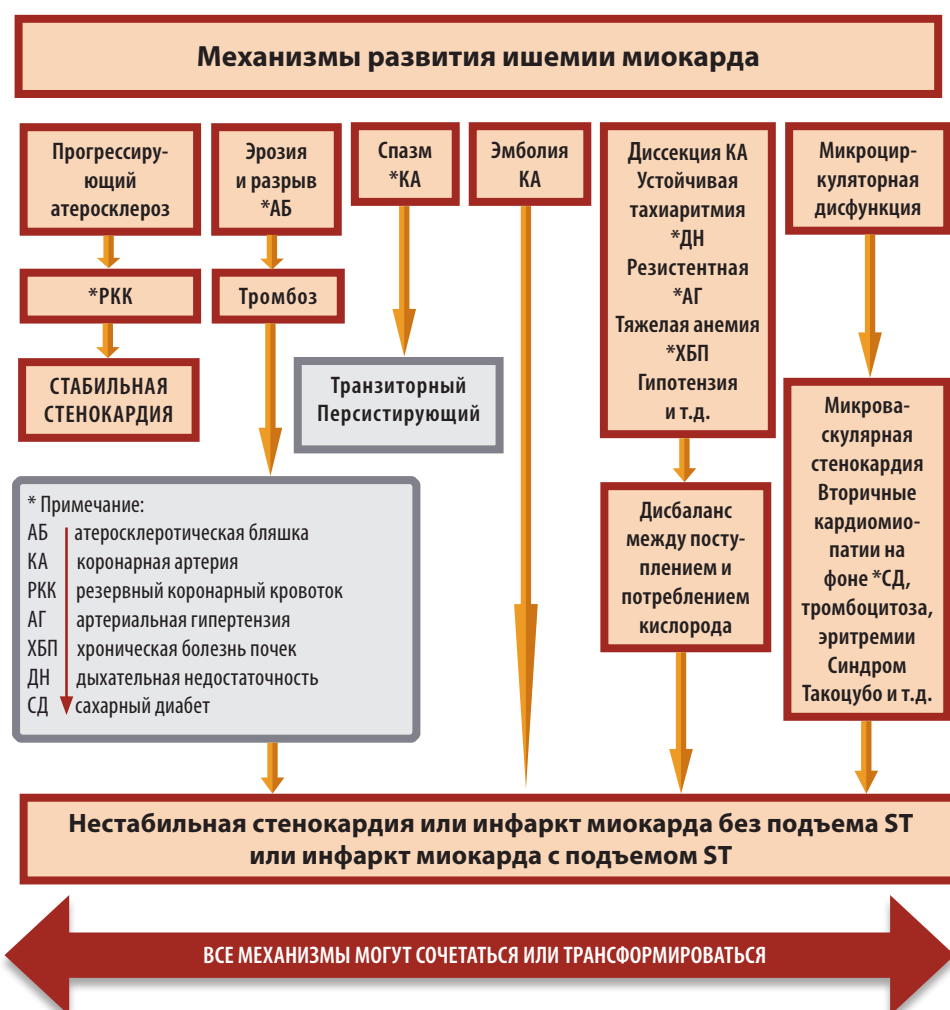


Рисунок 2.
Механизмы развития ишемии миокарда

Адаптировано с модификацией из Crea F., Camici P.G., Bairey Merz C.N. Coronary microvascular dysfunction: an update *EurHeart J.* 2014 May; 35(17):1101-11. doi:10.1093/eurheartj/ehs513 [12];

Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*, 2018, vol. 138, no. 20, pp. e618-e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617 [4].

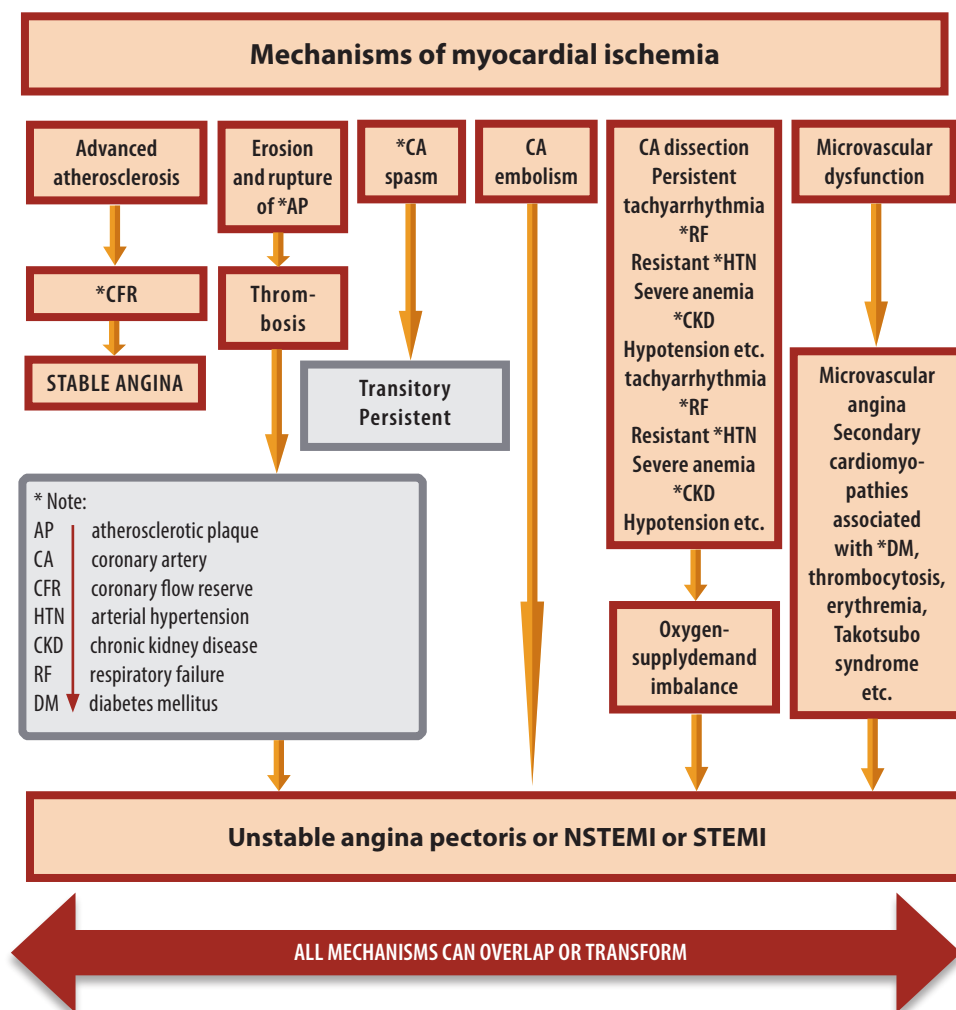


Figure 2.
Mechanisms
of myocardial ischemia

Abridged with modification from Crea F., Camici P.G., Bairey Merz C.N. Coronary microvascular dysfunction: an update *EurHeart J.* 2014 May; 35(17):1101-11. doi:10.1093/eurheartj/ehs113 [12];

Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*, 2018, vol. 138, no. 20, pp. e618-e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617 [4].

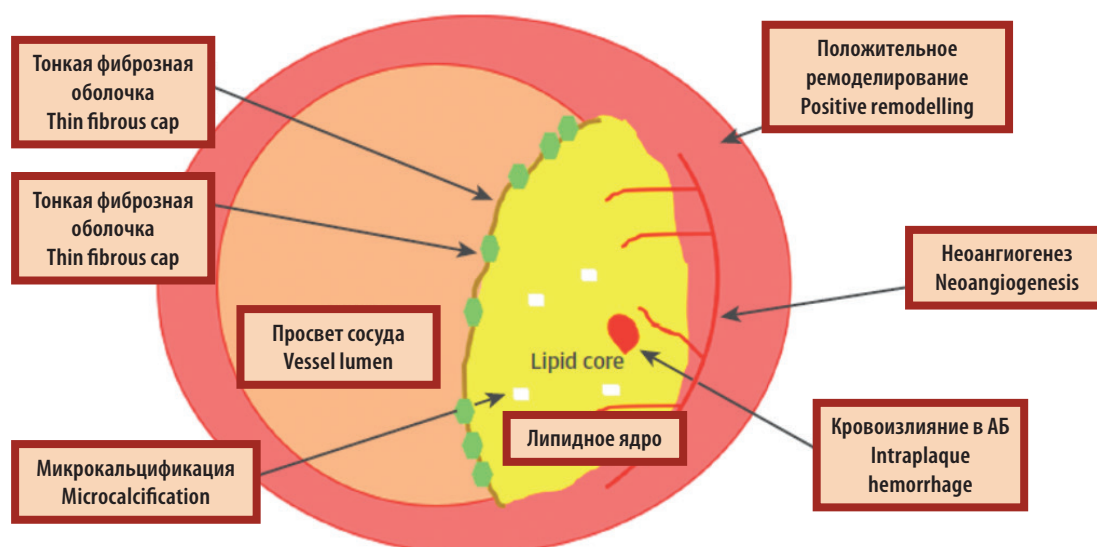


Рисунок 3.
Типичная неблагоприятная («уязвимая») атеросклеротическая бляшка (АБ)

Figure 3.
Typical adverse (“vulnerable”) atherosclerotic plaque

Адаптировано из Daghem M, Bing R, Fayad ZA, Dweck MR. Noninvasive Imaging to Assess Atherosclerotic Plaque Composition and Disease Activity: Coronary and Carotid Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Aug 9. pii: S1936-878X(19)30617-5. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.03.033 [14].

Abridged from Daghem M, Bing R, Fayad ZA, Dweck MR. Noninvasive Imaging to Assess Atherosclerotic Plaque Composition and Disease Activity: Coronary and Carotid Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Aug 9. pii: S1936-878X(19)30617-5. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.03.033 [14].

теристики «уязвимой» АБ липидного типа, включающие накопление макрофагов, большое липидное ядро, положительное ремоделирование, тонкую фиброзную оболочку и микрокальцификацию. Микрососуды внутри бляшки являются результатом ангиогенеза, вызванного гипоксией и воспалительными процессами, и могут привести к кровоизлиянию внутрь АБ, что увеличивает риск ее дестабилизации. Активный разрыв АБ ассоциирован с секрецией протеолитических энзимов макрофагами, которые могут ослабить фиброзную покрывку, а также с круговым напряжением стенки, размером и составом липидного ядра, реологическими свойствами крови и особенностями кровотока [13, 14]. Помимо разрыва одним из механизмов ОКС может быть эрозия АБ, которая чаще описывается на фоне стеноза высочайшей степени и при ВСС встречается в 40% случаев.

Воспаление и ОКС

Результаты исследований о влиянии воспалительного процесса на возникновение и прогрессирование атеросклероза свидетельствуют о том, что во многих случаях активация системного воспаления при ОКС является первичной, а не реакцией на повреждение миокарда, определяя интенсивность его прогрессирования [15].

Проведенное нами комплексное клинко-инструментальное исследование пациентов с ревматоидным артритом (РА) с системными проявлениями и средней степенью активности заболевания с включением результатов мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием коронарных артерий, стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой, ультразвукового исследования сонных артерий выявило более значимую распространенность атеросклеротического поражения артерий коронарного и каротидного бассейнов, увеличение площади коронарного кальциноза по сравнению с показателями сопоставимых по кардиоваскулярным факторам рискам лиц без РА. Показатель активности артрита DAS 28 и уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), а также возраст и цифры артериального давления (АД) обладали максимальной информативностью в детерминировании коронарного атеросклероза у пациентов с РА, что свидетельствует о значимой роли воспаления в прогрессировании атерогенеза [16].

Активность локального воспаления в сосудистой стенке может возрастать спонтанно или потенцироваться системным воспалительным процессом [17, 18]. Прогрессирование и обострение системного воспалитель-

ного процесса вмешивается в метаболизм коллагена, основной составляющей фиброзной капсулы АБ, которая обеспечивает большую часть его прочности при растяжении и повышает риск разрыва и развития острых коронарных событий. У пациентов с НС уровни вчСРБ и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А 2В, также известной как ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов, которая вырабатывается в процессе воспалительных реакций и гидролизует окисленные фосфолипиды в липопротеины низкой плотности (ЛПНП), повышены и информативны в прогнозировании кардиоваскулярного риска [19]. Прогностическое значение в отношении коронарной смерти доказано при изучении у пациентов с ОКС фактора некроза опухолей, интерлейкина-6 и других маркеров воспаления [20].

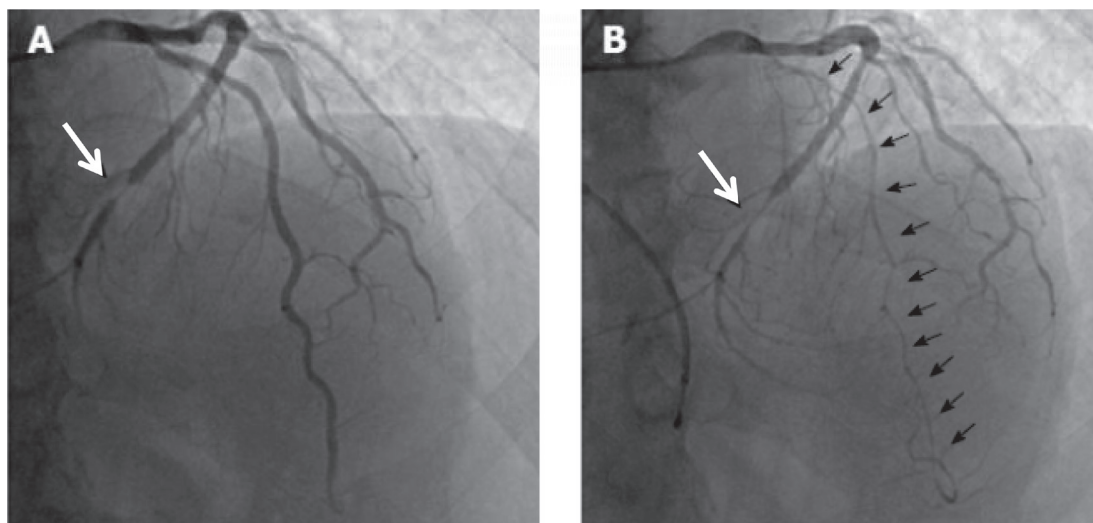
Однако, у некоторых пациентов ОКС развивается без повышения содержания в крови маркеров воспаления, возможно, в ситуациях, когда механизм развития коронарной катастрофы стремителен, либо не ассоциирован с атеросклеротическим процессом.

Прелюдия тромбоза при НС

При НС в патологический процесс вовлекаются многочисленные факторы, способствующие системной гиперкоагуляции, что приводит к развитию кровоизлияния в АБ и к положительному ремоделированию вплоть до гемодинамически значимого ограничения кровотока и развития ишемии миокарда. Кровоизлияние в разрушенную бляшку и возрастание степени стеноза сосуда являются механизмами ОКС у лиц, у которых за несколько дней или часов до обострения атеросклеротического процесса сужение просвета КА могло не достигать гемодинамически значимого уровня [21].

Вазоспазм и ишемия миокарда

Вазоспазм коронарной артерии характеризуется преходящим, внезапным сужением сегмента эпикардиальной коронарной артерии. У пациентов с гемодинамически незначимым стенозированием коронарных артерий симптомы могут появляться при физической или эмоциональной нагрузке, которая незначительно превышает потребность миокарда в кровоснабжении; при значимом стенозировании усугубление ишемии миокарда может возникать в состоянии покоя, как новый феномен, свидетельствующий о нестабильном течении ИБС, при этом появление ишемии на ЭКГ может трактоваться как проявление вазоспастической стенокардии (ВССст) [22].



Адаптировано из Teragawa H., Oshita C., Ueda T. Coronary spasm: It's common, but it's still unsolved. *World J Cardiol*, 2018, vol. 10, no. 11, pp. 201-209. doi: 10.4330/wjc.v10.i11.201 [23].
Abridged from Teragawa H., Oshita C., Ueda T. Coronary spasm: It's common, but it's still unsolved. *World J Cardiol*, 2018, vol. 10, no. 11, pp. 201-209. doi: 10.4330/wjc.v10.i11.201 [23].

Рисунок 4. Типичный случай коронарного спазма и коронарного стеноза. Пациент, у которого в течение 20 минут в состоянии покоя наблюдались боли за грудиной, сопровождающиеся холодным потоотделением, был направлен в стационар.

А: Коронароангиография выявила стеноз в дистальном сегменте огибающей коронарной артерии, которым нельзя было объяснить интенсивную загрудинную боль; В: Провокационный тест со 100 мкг ацетилхолина вызвал диффузный коронарный спазм по всей передней нисходящей коронарной артерии, сопровождавшийся типичной болью, которая была ликвидирована после инъекции нитроглицерина. Коронарный стеноз и зоны коронарного спазма обозначены стрелками (белой и черными, соответственно).

Figure 4. A representative case with coronary spasm and coronary stenosis. The patient, who had chest symptoms for 20 min at rest, accompanied with cold sweating, was admitted to the in-patient department for the evaluation of his chest symptoms.

A: Coronary angiography showed coronary stenosis at the distal segment of the left circumflex coronary artery, which cannot be considered as the cause of his chest symptoms; B: The spasm provocation test using 100 µg of acetylcholine showed diffuse coronary spasm throughout the left anterior descending coronary artery, accompanied with usual chest pain, which had been restored after nitroglycerin injection. Coronary stenosis and spastic segments were indicated by bold arrow and plain arrows, respectively.

В подавляющем большинстве случаев пациент не может определить провоцирующий фактор, так как коронарный вазоспазм обычно возникает без видимой причины. Употребление наркотических средств, курение, введение или повышение концентрации ацетилхолина, серотонина, гистамина, эргоновина, а также гипервентиляция могут стать причинами вазоспазма и развития клинической картины ВССт [23]. У пациентов с ВССт, вероятно, имеется выраженная вазоспастическая реакция на ацетилхолин (рисунок 4), а также на сосудорасширяющее действие нитратов. Существуют различные точки зрения на механизм влияния ацетилхолина на сосудистую стенку и его взаимодействие с окисью азота (NO). Возможно, в соответствии с одним из предположений, в интактных сосудах ацетилхолин способствует коронарной вазодилатации, а при наличии коронарной патологии вызывает вазоконстрикцию. Эпикардиальный вазоспазм часто ассоциируется с микрососудистой дисфункцией, что может сопровождаться увеличением риска не только НС, но и развития инфаркта миокарда [24].

Микроваскулярная стенокардия

В последние годы все больше внимания уделяется механизмам развития микроваскулярной стенокардии (МВС), для которой характерно диффузное утолщение мелких (< 500 мкм) коронарных артериол, эндотелиальная дисфункция и увеличение микрососудистого сопротивления, а также расстройства микроциркуляции, реологических свойств крови и плазмы у пациентов с ОКС (таблица 2) [24, 25].

В развитии МВС определяющую роль играет эндотелий, выделяющий вещества, которые регулируют сосудистый гомеостаз. Эндотелиальная дисфункция характеризуется нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации на фоне снижения выработки NO. Вазодилатирующие вещества, такие как, аденозин, аденозиндифосфат, аденозинмонофосфат, NO за счет расслабления гладкомышечных клеток сосудистой стенки вызывают при физической нагрузке прирост кровотока, однако, развитие микроваскулярной дисфункции нивелирует заложенные природой механизмы и сопровождается стенокардией

Таблица 2.
Классы
рекомендаций
и уровни
доказательности

Классы рекомендаций		
Классы рекомендаций	Определение	Предложения по применению
Класс I	Доказательства и/или общее соглашение, что метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества	Рекомендовано применять
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или вмешательства	
Класс IIa	Большинство доказательств/мнений говорит о пользе/эффективности	Целесообразно применять
Класс IIb	Доказательства/мнения не столь убедительны в отношении пользы/эффективности	Может быть использовано
Класс III	Доказательства и/или общее соглашение, что метод лечения или вмешательство не полезны, не эффективны, а в отдельных случаях могут быть опасны	Не рекомендуется
Уровни доказательности		
Уровень доказательности A	Данные многочисленных рандомизированных исследований или метаанализов	
Уровень доказательности B	Данные одного рандомизированных или крупных нерандомизированных исследований	
Уровень доказательности C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры	

Адаптировано из Roffi M., Collet J.-P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen K., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Euro Heart J*, vol. 37, no. 3, pp. 267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320 [1].

Table 2.
Classes
of recommendations
and levels of evidence

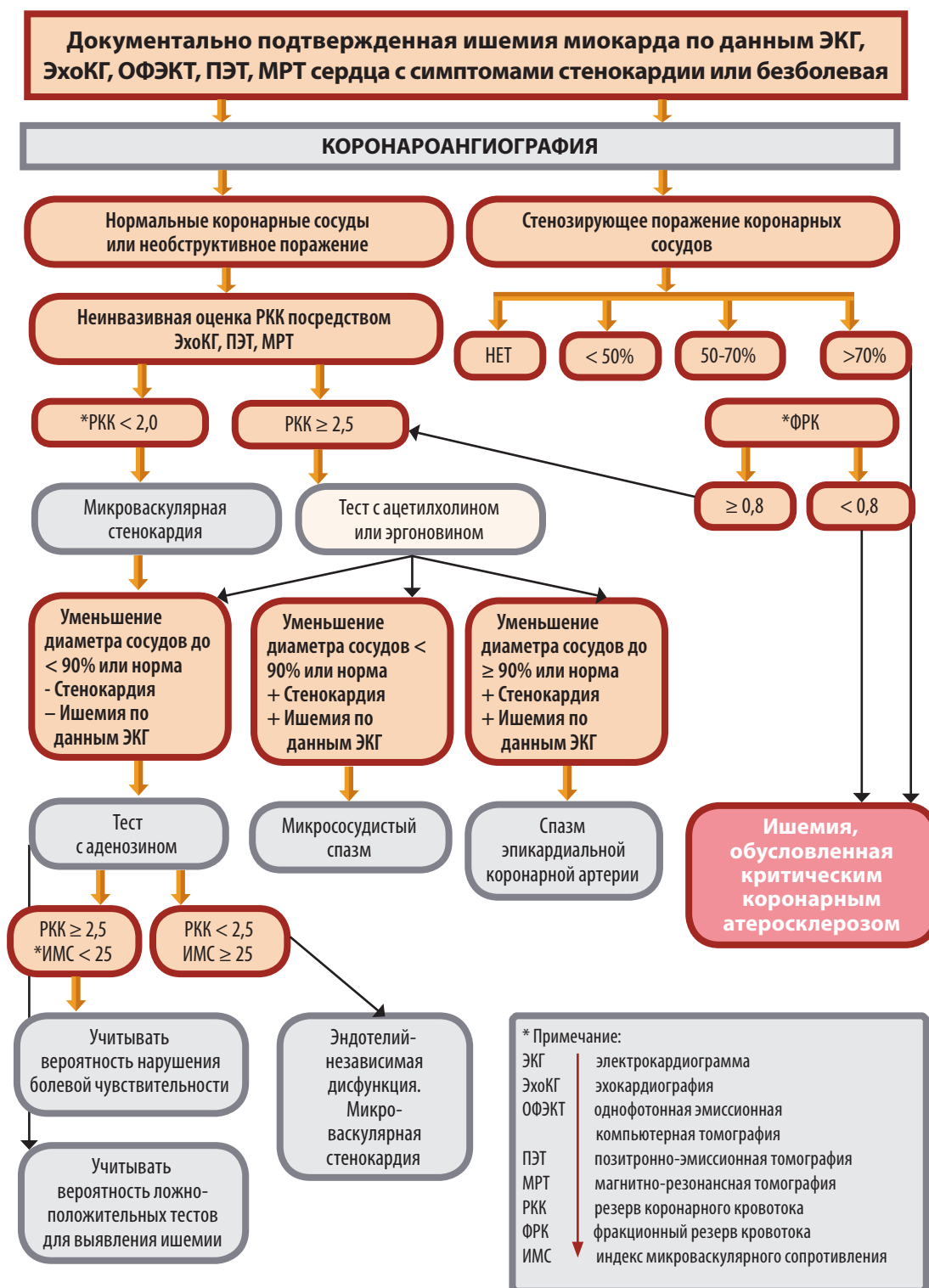
Classes of recommendations		
Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Recommended for use
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended
Levels of evidence		
Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.	
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.	
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.	

Abridged from Roffi M., Collet J.-P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen K., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Euro Heart J*, vol. 37, no. 3, pp. 267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320 [1].

при отсутствии сосудистой обструкции или вазоспазма эпикардиальной коронарной артерии (рисунок 5).

В исследовании Ford TJ et al. [24] пациенты были дифференцированы как имеющие ВССт или МВС на основании тестирования эндотелиальной и эндотелий-независимой функции КА с применением ацетилхолина и аденозина. Результаты исследований подтверждают концепцию об ассоциации ВССт и МВС с генерализованной восприимчивостью к вазоконстрикторам. При острой ишемии миокарда уровень эндотелина-1 в крови значительно повышается, провоцируя усиление вазоспазма в сосудах сопротивления

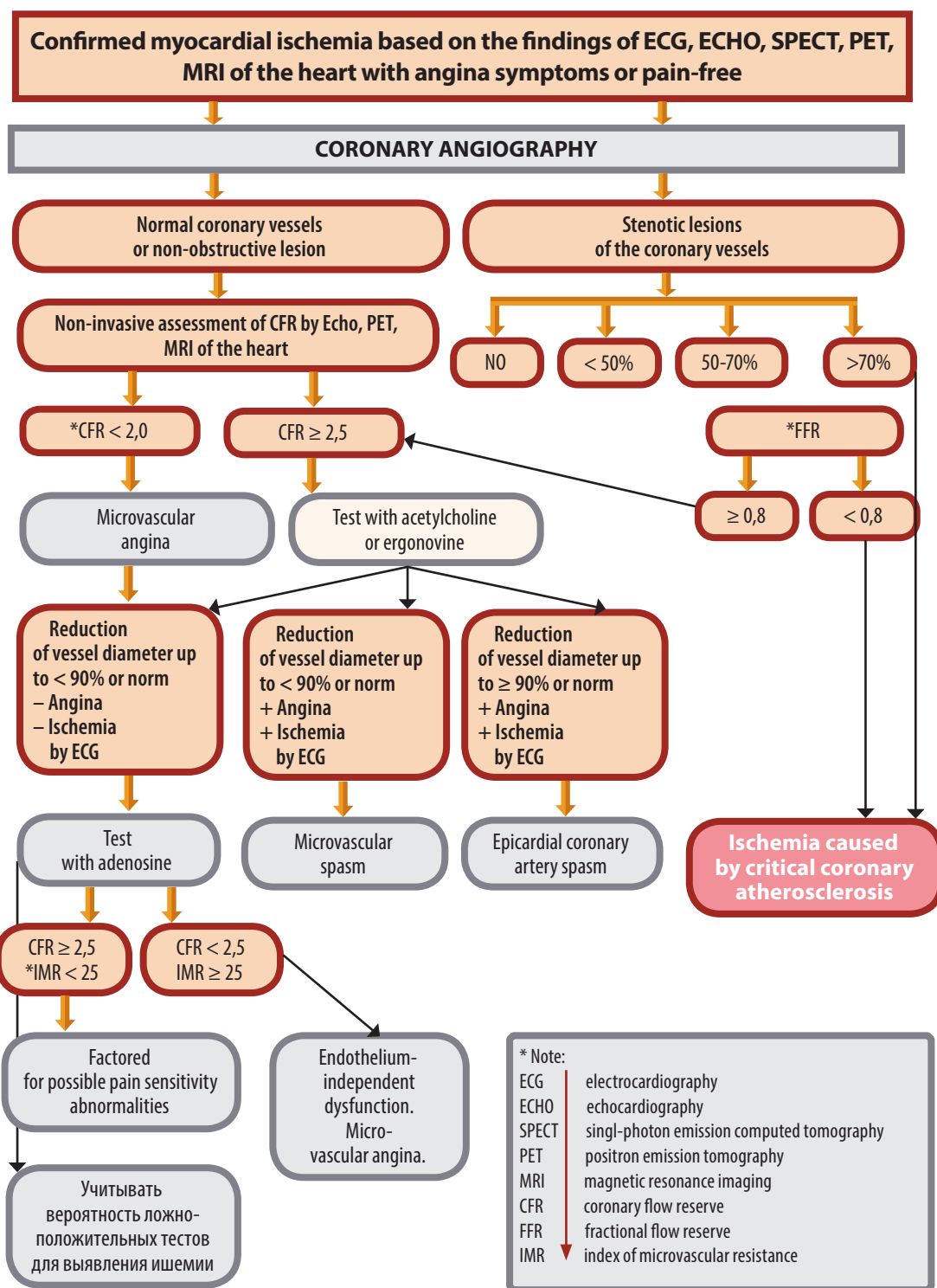
вследствие эндотелиальной дисфункции, способствующей доминированию вазоконстрикторов (эндотелина-1, тромбосана A2, реактивных форм кислорода и простагландинов) над релаксирующими факторами (оксидом азота, простациклином и эндотелиальным фактором расслабления). В основе расстройства реологических свойств крови лежат нарушения со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, агрегации эритроцитов, плазменного гемостаза, структуры эндотелия сосудистой стенки, что существенно нарушает микроциркуляцию и кровоснабжение миокарда и становится одной из причин развития МВС.



Адаптировано с модификацией из Crea F., Camici P.G., Bairey Merz C.N. Coronary microvascular dysfunction: an update *EurHeart J.* 2014, vol.35, no 17, pp 1101-1111. doi:10.1093/eurheartj/ehs513 [12].

Ford TJ, Rocchiccioli P, Good R, McEntegart M, Eteiba H, Watkins S, Shaukat A, Lindsay M, Robertson K, Hood S, Yli E, Sidik N, Harvey A, Montezano AC, Beattie E, Haddow L, Oldroyd KG, Touyz RM, Berry C. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2018 Dec 7;39(46):4086-4097. doi: 10.1093/eurheartj/ehy529 [24].

Рисунок 5. Дифференцированное ведение пациентов с верифицированной ишемией миокарда



Abridged with modification from Crea F, Camici P.G., Bairey Merz C.N. Coronary microvascular dysfunction: an update *EurHeart J.* 2014, vol.35, no 17, pp 1101-1111. doi:10.1093/eurheartj/ehs13 [12].

Ford TJ, Rocchiccioli P, Good R, McEntegart M, Eteiba H, Watkins S, Shaikat A, Lindsay M, Robertson K, Hood S, Yli E, Sidik N, Harvey A, Montezano AC, Beattie E, Haddow L, Oldroyd KG, Touyz RM, Berry C. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2018 Dec 7;39(46):4086-4097. doi: 10.1093/eurheartj/ehy529 [24].

Figure 5. Differentiated management of patients with verified myocardial ischemia

Дискомфорт в грудной клетке при МВС возникает часто и обычно провоцируется физической нагрузкой одной и той же интенсивности, сохраняется несколько минут после прекращения нагрузки, плохо или медленно реагирует на прием нитроглицерина, может напоминать картину НС вследствие дестабилизации АВ, что приводит к интервенционным диагностическим вмешательствам, в процессе которых не выявляется видимого поражения коронарного русла.

ОПТИМАЛЬНАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ОКСбпСТ предусматривает раннюю диагностику и стратификацию риска, неотложную госпитализацию, мониторинг, применение неинвазивной и инвазивной стратегии, включающей коронарную ангиографию (КАГ) и реваскуляризацию, а также неотложное и длительное лечение, направленное на профилактику острых сердечно-сосудистых событий с учетом возраста, гендерных различий и коморбидной патологии. Дифференцированный подход к неотложной организационной лечебной тактике с учетом всех жизнеугрожающих факторов является залогом улучшения прогноза этой сложной категории пациентов (IA) [26, 27].

Стратификация риска при предполагаемом ОКС

Результаты регистров НС как компонента ОКСбпСТ свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе этого клинического состояния. По данным российского независимого регистра РЕКОРД-3 сумма событий смерть, ИМ и инсульт составила 8,4% при ОКСнСТ и 15,4% при ОКСбпСТ; $p = 0,0012$ [28]. Канадский регистр ОКС зарегистрировал смертность около 10% на протяжении года среди пациентов с ОКСбпСТ [29].

Основные факторы риска атеросклероза (мужской пол, недостаточная физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем, семейная история коронарного атеросклероза, СД, гиперлипидемия, АГ, ХБП, а также предшествующее проявление ИБС, мультифокальный атеросклеротический процесс в сочетании с выраженностью ишемии, стенозирования КА, вазоспазма и микроваскулярной дисфункции, наличием коморбидных заболеваний) отягощают прогноз хронической ИБС в отношении развития НС [30, 31]. Оценка риска с использованием утвержденных показателей для оценки прогноза ОКС (IB) играет важную роль для выбора агрессивной тактики ведения с ранним инвазивным вмешательством. Степень риска может изменяться со временем в зависимости от динамики патофизиологических факторов, развития осложнений и рецидивов ишемии на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), интервенционных и кардио-

хирургических вмешательств, поэтому оценка риска является динамическим процессом.

В клинических исследованиях была подтверждена польза применения индекса риска GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), который рассчитывается с применением калькулятора (http://www.outcomes-umassmed.org/race/acs_risk/acs_risk_content.html) с использованием восьми независимых предикторов смерти в период пребывания в стационаре и спустя 6 месяцев: возраста; числа сердечных сокращений (ЧСС) – систолического артериального давления (АДс) при госпитализации; класса СН по Killip; исходной концентрации креатинина в сыворотке крови; факта остановки сердца при госпитализации; наличия отклонения сегмента ST и повышения уровня маркеров некроза миокарда. Риск по GRACE стратифицируется как низкий при < 109 баллов (смертность < 1%), средний – при 109-140 (смертность 1-3%), высокий – при > 140 баллов (смертность > 3%) [32].

Использование усовершенствованного калькулятора GRACE 2.0 позволяет прогнозировать госпитальную летальность и смертность пациентов после ОКСбпСТ через 6, 12 и 36 мес. В шкале GRACE 2.0 используется информация о возрасте пациента, показатели АДс, ЧСС, концентрации креатинина сыворотки, класс острой СН по Killip при поступлении, факт остановки сердца при госпитализации, факт повышения кардиоспецифических маркеров при поступлении и отклонения сегмента ST. Если нет данных о классе СН и значениях сывороточного креатинина модифицированная шкала GRACE 2.0 позволяет оценить риск на основании дополнительных анамнестических данных о наличии ХБП и использовании диуретиков (https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html).

Шкала риска TIMI для НС и ИМбпСТ использует семь переменных: возраст 65 лет и более, три или более факторов риска ИБС (семейная история ИБС, АГ, гиперхолестеролемиа, СД, курение), наличие верифицированной ИБС (стеноз КА более 50%), факт приема аспирина в течение последних 7 дней, тяжелые приступы стенокардии (два или более раза в течение 24 часов), изменения сегмента ST $\geq 0,5$ мм и положительный тест на маркер некроза миокарда. Калькулятор шкалы риска TIMI уступает по точности шкалам риска GRACE и GRACE 2.0. (<http://www.gracescore.org/WebSite/default.aspx?ReturnUrl=%2f>).

Предпринимаются другие попытки создания моделей прогнозирования долгосрочной смертности у пациентов с ОКС с учетом выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в зависимости от исходных рисков пациента [33].

В амбулаторной практике для оценки необходимости неотложной помощи или для срочной верификации ИБС у пациентов,

обратившихся с жалобами на боль в груди, предложена шкала Marburg Heart Score (возраст ≥ 65 лет для женщин и ≥ 55 лет для мужчин; верифицированный диагноз ИБС и/или острого нарушения мозгового кровообращения и/или атеросклеротического поражения периферических артерий в анамнезе; наличие усиления боли при нагрузках; воспроизводимость болевых ощущений при пальпации; ассоциация у пациента боли с заболеванием сердца). Шкала обладает высокой отрицательной (98%) и невысокой положительной прогностической ценностью (23%), вызывает много критических замечаний, но ее применение дополнительно к врачебной оценке увеличивает чувствительность и специфичность определения низкой вероятности ИБС.

Американские исследователи изучили результаты внедрения программы HEART с оценкой истории заболевания, ЭКГ, возраста, факторов риска и тропонина (HEART: History, ECG, Age, Risk Factors, and Troponin) у 8474 взрослых при госпитализации в отделения неотложной помощи и неинвазивном стресс-тестировании, а также результаты 30-дневных исходов (30-дневной смертности от всех причин или острого ИМ) до и после внедрения HEART. Результаты исследования свидетельствуют о повышении эффективности оказания неотложной помощи (сокращении числа госпитализаций, улучшении диагностики, а увеличении частоты ранней выписки из стационара, экономии ресурсов здравоохранения). Тем не менее, недавнее исследование, оценивающее использование системы HEART в Нидерландах, не обнаружило значительного увеличения частоты ранних выписок из стационара и сообщило о 2%-м уровне больших кардиальных событий (MACE – Major Adverse Cardiac Events) среди пациентов с низким риском, что может быть связано с ключевыми различиями между показателями HEART, применяемыми разными авторами, но сама идея представляет большой научно практический и экономический интерес [34, 35].

Оценка риска кровотечений

Антитромботическая терапия и инвазивные стратегии являются ключевыми методами лечения ОКСбпST, однако способствуют повышению риска кровотечений, оценка которого важна для выбора оптимального соотношения между необходимостью устранения ишемии и угрозой спонтанных, либо связанных с лечением кровотечений. В результате выполнения программы CRUSADE был разработан индекс риска кровотечений в группе пациентов с ОКСбпST, включающий восемь независимых исходных предикто-

ров риска массивного кровотечения в период госпитализации после чрескожного коронарного вмешательства: ЧСС, АДс, гематокрит, клиренс креатинина, пол, симптомы СН при первичном осмотре, наличие заболевания сосудов, СД. (<http://www.crusadebleedingscore.org/> (IIBB)). Не доказана значимость шкалы CRUSADE у пациентов, получавших только медикаментозную терапию, в том числе оральные антикоагулянты.

При развитии кровотечения его тяжесть оценивается по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium): тип 0 – отсутствие кровотечений; тип 1 – незначительные кровотечения, не требующие дополнительного обследования, госпитализации или лечебных мероприятий; тип 2 (малые) – любые явные признаки кровотечения, не удовлетворяющие критериям типов 3-5; тип 3 (большие), среди которых выделены тип 3а – внутричерепные кровоизлияния (не включающие микрокровоизлияния, включающие спинальные кровоизлияния) и тип 3б – любые трансфузии, выполненные по поводу подтвержденного кровотечения со снижением уровня гемоглобина на 3-5 г/дл; тип 4 – кровотечения, ассоциированные с кардиогенным шоком; тип 5 (фатальные) – кровотечения, приведшие к смерти пациента при отсутствии других возможных причин [36].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

В соответствии с рекомендациями ЕОК пациенты с НС должны находиться в обычной палате без мониторинга ритма или готовиться к выписке [1]. Трудно согласиться с этой позицией, учитывая необходимость клинической стабилизации пациента с НС с последующим установлением коронарной или некоронарной причины болевого синдрома. За эпизодом НС с отсутствием изменений на ЭКГ даже с клиническим этапом стабилизации может стоять многососудистое поражение коронарного русла и даже критический стеноз ствола левой КА с последующим рецидивом нестабильного течения ИБС с развитием обширного ИМ или ВСС. В связи с этим, этап НС требует организационной, диагностической и лечебной тактики, соответствующей ИМбпST, вплоть до документированного доказательства стабилизации процесса, либо принятия решения о выполнении КАГ [37].

При первом медицинском контакте необходимо оценить показатели, в значительной степени определяющие прогноз острой кардиологической патологии, ЧСС, систолическое, диастолическое и пульсовое АД, степень их снижения и класс СН по классификации Killip.

Электрокардиография

ЭКГ покоя в 12 отведениях должна быть выполнена во время или сразу после приступа стенокардии, при подозрении на нестабильное течение ИБС (IC) и проанализирована квалифицированным врачом в течение первых 10 минут (IB) [1]. Если стандартные отведения неинформативны, но подозревается продолжающаяся ишемия, показана запись дополнительных отведений ЭКГ (V3R, V4R, V7–V9) и по Небу (IC). На ЭКГ при НС могут определяться депрессия сегмента ST, транзиторный подъем сегмента ST или инверсия зубца Т, что в сочетании с клинической картиной с высокой вероятностью свидетельствует о развивающемся ОКС. ЭКГ может не иметь отклонений, особенно если регистрация осуществлялась в период отсутствия у пациента болевого синдрома или его аналогов. Если начальная ЭКГ не является информативной при предполагаемой НС (исходная ЭКГ может быть нормальной вплоть до развития ОКСспST), следует проводить мониторинг ЭКГ для выявления ишемических изменений, контроля ритма сердца, а также для оценки динамики должны быть получены и проанализированы предыдущие ЭКГ. Депрессия сегмента ST или инверсия зубцов Т после исчезновения болевого синдрома может подвергаться обратному развитию, но подобная динамика с высокой степенью вероятности предполагает ишемию миокарда и связана с высоким риском ВСС.

Значительные трудности для дифференциальной диагностики создают многочисленные коморбидные клинические состояния, сопровождающиеся изменением конечной части желудочкового комплекса ЭКГ, протекающие без поражения коронарного русла: тахикардии, СН, кардиомиопатия Такоцубо, АГ, СД, ожирение, ДН, миокардиты, аортальный стеноз, расслаивающая аневризма аорты, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), легочная гипертензия, дисфункция почек, инфаркт мозга (ОНМК) или кровоизлияние в мозг, гипо- или гиперфункция щитовидной железы, инфильтративные заболевания, ушиб сердца, миокардиальная интоксикация лекарственными препаратами и многие другие. Эквивалентом стенокардиального синдрома у пациентов с ББИМ, вазоспазмом и ишемией некоронарного генеза могут быть жизнеугрожающие аритмии, в связи с чем у некоторых пациентов показано мониторинг ЭКГ [38].

Биохимические маркеры повреждения миокарда

Уровни тропонинов (Т) в крови являются наиболее чувствительными и специфичными маркерами повреждения кардиомиоцитов; у всех пациентов с клиническими

проявлениями ОКС рекомендуется определять уровень кардиального Т с помощью высокочувствительных анализов и получить результаты в течение 60 мин (IA). Внедрение определения высокочувствительного тропонина (вчТ) привело к увеличению случаев диагностики ИМбпST и, соответственно, снижению установления диагноза НС [39–41]. С точки зрения рекомендаций ЕОК тяжесть и продолжительность ишемии при НС недостаточны для развития некроза кардиомиоцитов [4]. В Четвертом универсальном определении ИМ (ЕОК, 2018) обозначено понятие острого повреждения миокарда, которое характеризуется динамикой (повышением и/или снижением) концентрации вчТ в крови, как минимум однократно превышающей 99-ю перцентиль верхней референсной границы у пациентов без исходного повышения уровня вчТ в крови [8].

Высокочувствительные тесты позволяют выявить наноуровень Т в крови пациентов, а также у здоровых лиц, на основании чего установлены верхние референтные значения 99-й перцентили концентрации Т в крови (upper Reference Level – URL), при котором у 99 из 100 здоровых лиц выявляется отрицательный и только у 1 из 100 – ложноположительный результат. Высокочувствительный тропонин (вчТ) имеет более узкое «негативное окно» (1 час), отрицательное прогностическое значение, поэтому должен определяться у всех пациентов с предполагаемым ОКС, так как снижает долю выявляемых случаев НС за счет улучшения диагностики ИМбпST [39]. Нормальный результат при первом определении вчТ и отсутствие значимой динамики через 1 час позволяет исключить ОКСбпST с чувствительностью, достигающей 100%, а повышение при повторном определении, превышающее 99-ю перцентиль от нормального значения, свидетельствует о повреждении миокарда и при наличии соответствующей клинической картины позволяет дифференцировать ИМбпST и НС. Дополнительное определение уровня вчТ через 3–6 часа показано, если первые два измерения не являются диагностически значимыми на фоне клинически нестабильного течения процесса (IC), если же при серийных измерениях выявляются стойкие высокие концентрации вчТ, это может стать основой в дифференциальной диагностике с неишемическими повреждениями миокарда [40–43]. При отрицательном вчТ и исключении ОКСбпST пациент может быть далее подвергнут диагностическим тестам для уточнения риска ИБС, либо выписан из стационара.

Помимо вчТ диагностическую значимость имеют Креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ) и копептин – стабильный С-концевой фрагмент – предшественник аргинин-вазопрес-

сина. Определение уровня КФК-МВ полезно для оценки давности развития ИМ и подтверждения рецидива в связи с его быстрой динамикой; копептина, уровень которого повышается сразу после интенсивной стенокардиальной боли и снижается к 10 часу от начала ИМ, – для уточнения уровня эндогенного стресса при повреждении миокарда. ЕОК рекомендует для исключения ИМбпST в ранние сроки применение одновременно вчТ и копептина, отрицательные значения которых позволяют надежно исключить некроз миокарда.

Уровень вчТ иногда повышается при различных заболеваниях сердца и других органов в условиях неишемического повреждения миокарда, в подавляющем большинстве случаев это не сопровождается типичной для некроза миокарда динамикой («подъем-снижение»). Основными причинами повышения вчТ могут быть

- коронарные: прогрессирующий стенозирующий коронарный атеросклероз, коронарный спазм, диссекция коронарной артерии;
- кардиальные: тахикардии, миокардиты, перикардиты, травма (контузия) сердца, аортальный стеноз, синдром Такоцубо, гипо- или гиперфункция щитовидной железы, кардиомиопатии, инфильтративные заболевания (амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз, системный склероз), СН, постоперационные состояния: чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование (КШ), после которых допустимо трехкратное и пятикратное, соответственно, превышение уровня 99-й перцентили, а также абляция, кардиоверсия, эндомиокардиальная биопсия;
- сосудистые: АГ, ОНМК или кровоизлияние в мозг;
- легочные: острая ДН, расслаивающая аневризма аорты, ТЭЛА, тяжелая легочная гипертензия, плеврит;
- желудочно-кишечные: острые язвы, панкреатит, холецистит, мезентериальный тромбоз;
- другие: сепсис, миозит, герпес зостер, боль в грудном отделе позвоночника, амилоидоз, цирроз печени, ХБП, ожоговая болезнь, рабдомиолиз, тяжелая гипотензия, шок, интенсивная физическая нагрузка, некардиохирургические вмешательства, воздействие токсичных для миокарда препаратов или отравление.

Другие анализы крови

При госпитализации пациента с ОКС должны быть исследованы общий анализ крови, включая уровень гемоглобина (IB), креатинин и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (IA), липидограмма (включая

ХС ЛПНП) (IA), выполнен скрининг СД 2 типа: определены тощаковая гликемия, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), проведен тест на толерантность к глюкозе при сомнительных результатах первых двух тестов (IB), исследована функция щитовидной железы (при подозрении на заболевания щитовидной железы) (IC).

Визуализирующие технологии с оценкой коронарных артерий – коронароангиография с оценкой фракционного резерва кровотока, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием коронарных артерий и МСКТ – оценка коронарного кальция.

Коронарная ангиография

Стратификация риска при НС должна быть выполнена как можно раньше для определения показаний и сроков проведения инвазивного вмешательства (рисунок 6). В течение ближайших 2 часов выполняется неотложное инвазивное вмешательство у пациентов высокого риска с восстановленной сердечной деятельностью после асистолии, если ЭКГ не подтверждает ОКСпST, но имеется высокая вероятность развивающегося ИМ, у пациентов с нестабильностью гемодинамики или клинических симптомов (рефрактерной стенокардии, наличием желудочковых аритмий, тяжелой СН, рецидивирующей боли в грудной клетке, митральной регургитации тяжелой степени) независимо от результатов ЭКГ или анализа биомаркеров (рисунок 6).

Ранняя инвазивная стратегия (< 24 часов) рекомендуется при GRACE score > 140 или по крайней мере при одном из критериев высокого риска (повышение уровня вчТ, типичное для ИМ, динамические изменения ST-T (симптомные или безболевые) [1]. Инвазивная стратегия в пределах 72 часов после первого контакта с медицинским персоналом показана у пациентов с одним из критериев умеренного риска: СД, ХБП (уровень клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73м², нарушение функции ЛЖ (ФВ < 40%), ранняя постинфарктная стенокардия, недавнее ЧКВ, предшествующее КШ, GRACE risk score > 109 и < 140 или возобновляющиеся симптомы или доказанная ишемия при неинвазивной визуализации.

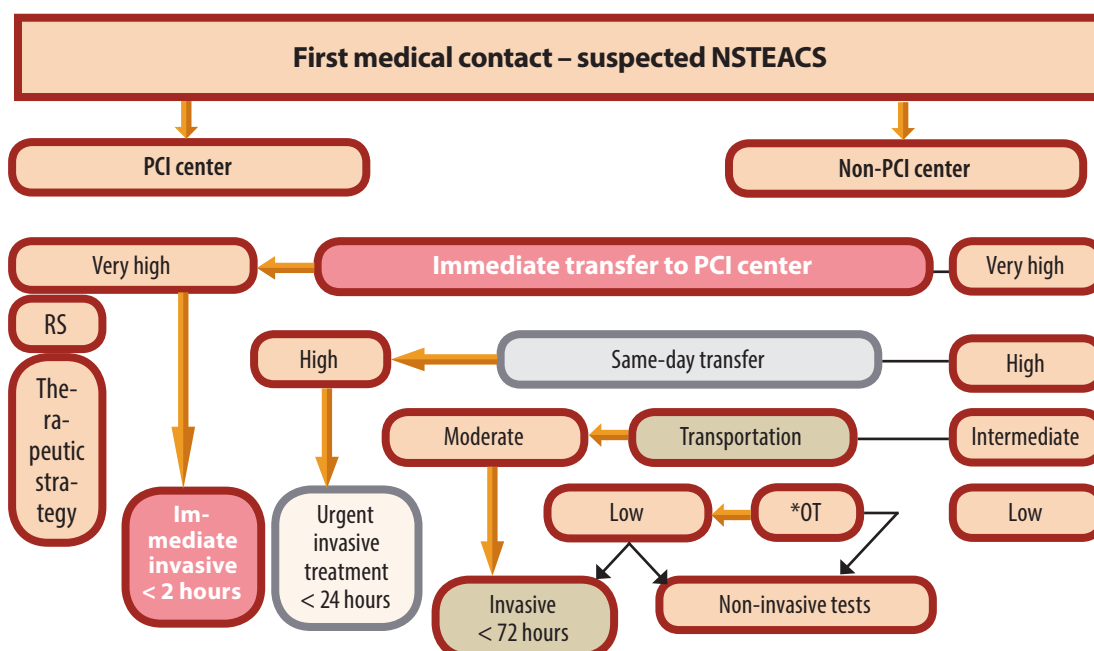
При выявлении коронарного атеросклероза с целью определения вероятности и выраженности ишемии миокарда должна быть доступной и использоваться для оценки стенозов до реваскуляризации за исключением очень высокой степени стеноза (> 90% в диаметре) инвазивная функциональная оценка фракционного резерва кровотока (ФРК) – метод инвазивной функциональ-



* Примечание: CP – стратификация риска, ТН – транспортировка необязательна.

Адаптировано из Roffi M., Carlo P., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen K., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Euro Heart J*, vol. 37, no. 3, pp. 267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320. [1]

Рисунок 6. Стратегия лечения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема интервала ST (ОКС6nST)



* Notes: NSTEM-ACS – acute coronary syndrome without ST segment elevation, RS – risk stratification, OT – transportation is optional

Abridged from Roffi M., Carlo P., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen K., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Euro Heart J*, vol. 37, no. 3, pp. 267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.

Figure 6. Therapeutic strategy in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation (NSTEMACS)

ной оценки кровотока, используемый при КАГ, заключающийся в определении отношения давления в КА дистальнее к давлению проксимальнее стеноза [44, 45].

КАГ не всегда позволяет визуализировать вазоспазм или предположить патологию микроциркуляторного русла, диаметр сосудов которого не более 12 мкм, тогда как разрешающая способность коронарной ангиографии составляет 0,5 мм. Наиболее информативен для оценки и дифференциальной диагностики вазоспазма и микровазкулярной дисфункции показатель **резерва коронарного кровотока** (РКК), который определяется по степени увеличения кровотока при максимальной коронарной вазодилатации по сравнению с состоянием покоя при применении инвазивных и неинвазивных технологий (рисунок 5).

Для оценки микровазкулярной функции применяется измерение показателей коронарного кровотока (КК, мл/мин) – объема крови, протекающего по коронарному руслу за единицу времени; миокардиального кровотока (МК, мл/мин/г) – объема крови, протекающего по коронарному руслу за единицу времени на единицу массы сердца; РКК – отношения КК или МК на фоне максимальной вазодилатации к исходному КК или МК; индекса микровазкулярного сопротивления (ИМС), который представляет собой произведение дистального коронарного давления и среднего времени кровотока, измеренного при помощи комбинированного датчика давления и температуры.

Для оценки РКК используют неинвазивные (контрастную эхокардиографию миокарда, МСКТ, МРТ, ОКТ и ПЭТ с введением вазодилататоров) и инвазивные методы, в том числе интракоронарные доплеровские датчики. Отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий в сочетании с низким РКК предполагает наличие микроциркуляторной дисфункции. Внутрикоронарное введение ацетилхолина является методом для выявления эндотелий-зависимой микровазкулярной дисфункции, которую диагностируют при появлении признаков и симптомов ишемии миокарда в отсутствие спазма эпикардиальных коронарных сосудов. Появление типичных жалоб и ишемических изменений на ЭКГ (подъем или депрессия сегмента ST на 1 мм или более, либо высокие зубцы T в двух смежных отведениях) являются клиническими маркерами микровазкулярной дисфункции.

При отрицательном тесте с интракоронарным введением ацетилхолина (отсутствие вазоспазма и признаков ишемии миокарда) на следующем этапе исключают эндотелий-независимую микровазкулярную дисфункцию при помощи аденозина или дипиридамола. Неадекватное увеличение коронарного

кровотока при внутрикоронарном введении аденозина свидетельствует об эндотелий-независимой микровазкулярной дисфункции, которая является патофизиологическим механизмом стенокардии напряжения у пациентов с МВС.

Предикторами нарушения РКК при МВС являются курение, СД, высокий уровень аполипопротеина В и липопротеинов низкой плотности, сывороточной мочевой кислоты, низкий уровень аполипопротеина А и липопротеинов высокой плотности. Хроническая микровазкулярная дисфункция на фоне снижения ФРК приводит к позднему интерстициальному или периваскулярному фиброзу, которые вызывают нарушение диастолической функции миокарда.

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) – метод визуализации и оценки структуры АБ, рекомендованный ЕОК в качестве дополнительного метода во время выполнения ЧКВ при сложных атеросклеротических поражениях, к которым относят бифуркационные поражения КА с крупным диаметром боковой ветви, поражения ствола левой КА. По данным ФГБУ «НЦССХ им. А. Н. Бакулева» МЗ РФ показатели ВСУЗИ в 32,1% случаев привели к изменению тактики ЧКВ, в том числе в 25% случаев при выполнении ЧКВ ствола левой КА.

С целью подтверждения или исключения ОКСбпСТ примерно у 10–20% пациентов требуется применение дополнительных неинвазивных визуализирующих методов диагностики для принятия решения о выполнении КАГ(IA) в интервале до 24 или 72 часов о начала нестабильной клинической картины [44].

Эхокардиография (ЭхоКГ) информативна при клиническом подозрении на ОКС, особенно при нормальной или сомнительной ЭКГ при исходных изменениях конечной части желудочкового комплекса, наличии старой блокады левой ветви пучка Гиса, в случае выявления локального гипо-акинеза миокарда (IC) [44], который может нивелироваться после нормализации кровотока. Трансторакальная ЭхоКГ должна быть доступна круглосуточно в отделениях или палатах интенсивной терапии и реанимации (ОИТР или ПИТ), тем не менее, выполнение ЭхоКГ не должно задерживать проведение КАГ, если к проведению инвазивной технологии имеются показания.

Нарушение продольной деформации ЛЖ в состоянии покоя на фоне гемодинамически значимого коронарного стеноза может не определяться при оценке сократимости в В-режиме ЭхоКГ, но с высокой чувствительностью и специфичностью определяется при применении **спекл-трекинг эхокардиографии** (СТЭхоКГ) [46, 47]. При этой технологии каждому участку ткани миокарда соот-

ветствует индивидуальный оттенок серого цвета, создавая уникальную акустическую картину (speckle pattern) сердечной мышцы, изменения которой отслеживаются с помощью программного обеспечения в течение сердечного цикла с формированием графиков и диаграмм смещения тканей миокарда, глобальной и региональной деформации ЛЖ и ее скорости. СТЭхоКГ позволяет более точно оценивать движения отдельных участков миокарда (стрейн, %) в продольной, циркулярной и радиальной плоскостях, соответственно определяя продольный, циркулярный и радиальный стрейн.

В течение сердечного цикла в субэндокардиальном и субэпикардиальном слоях миокарда движения происходят спиралевидно в противоположных направлениях, а в среднем слое – циркулярно, обеспечивая ротацию базальной части по часовой стрелке, против – верхушечной. Во время систолы происходит укорочение миокарда в продольном и циркулярном направлении (отрицательное значение стрейна) и утолщение в радиальном (положительное значение стрейна). Скорость систолического стрейна в продольном и циркулярном направлениях имеет отрицательное значение, радиальном – положительное и, наоборот, – при диастолическом стрейне. Скручивание, которое представляет собой разницу между систолическим вращением верхушки и основания ЛЖ, отнесенное к расстоянию между плоскостями основания и верхушки сердца, определяется как градиент скручивания, обратный процесс представляется как диастолическое раскручивание ЛЖ.

D'Andrea и соавт. у 70 пациентов, перенесших КАГ по поводу НС, проводили СТЭхоКГ до и через 24 часа после ЧКВ. Деформация во всех сегментах ЛЖ была усреднена для получения значения глобальной продольной деформации (ГПД). Через 6 месяцев после вмешательства отрицательное ремоделирование ЛЖ определялось как отсутствие улучшения функции ЛЖ с увеличением конечного диастолического объема ЛЖ $\geq 15\%$. С помощью многофакторного анализа авторы определили мощные независимые предикторы негативного ремоделирования ЛЖ при последующем наблюдении: СД, пик тропонина I после ЧКВ и отсутствие улучшения ГПД после инвазивного вмешательства и установили, что стрейн $\leq 12\%$ с чувствительностью и специфичностью 84,8% и 87,8%, соответственно, предсказывает увеличение негативного ремоделирования миокарда в течение 6 месяцев после ОКСбпСТ, что подтверждает прогностическое значение СТЭхоКГ у пациентов с ОКСбпСТ [47-49].

Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием КА рассматривается в качестве альтернативы инвазив-

ной ангиографии для исключения ОКС при низкой или промежуточной вероятности ИБС и при неубедительных изменениях уровня Т и/или ЭКГ (IIaA) [50-52]. МСКТ без контрастирования позволяет оценить величину и плотность кальцифицированного участка КА с оценкой по методу Агатстона и Volume-130 кальциевого индекса (КИ), который ассоциируется с тяжестью коронарного атеросклероза и его осложнений. МСКТ не рекомендуется при обширной коронарной кальцификации, нерегулярном сердечном ритме, значительном ожирении, невозможности сотрудничать с помощью команд задержки дыхания или любых других условиях вероятного сомнительного качества изображения.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – метод внутрисосудистой визуализации КА, эффективный в диагностике «уязвимой» АБ, распознавании структуры бляшки при ОКС. Проведенные исследования с применением ОКТ у пациентов с ОКСспST позволили установить, что пациенты с эрозией АБ с клинической картиной НС моложе, чем пациенты с разрывом бляшки, у них чаще выявлялась тонкая фиброзная капсула, макрофагальная инфильтрация, кристаллы холестерина и больший угол липидного ядра. ОКТ эффективна для прижизненной диагностики «уязвимой» АБ, оценки риска тромбоза КА и мониторинга стентирования (рисунок 7) [53-56].

Магнитнорезонансная томография (МРТ)

Значимость МРТ в диагностике ОКС с необструктивным коронарным атеросклерозом обусловлена возможностью описывать основные патофизиологические процессы в миокарде: отек, гиперемию и фиброз и дифференцировать ишемию и воспалительный процесс в миокарде. Локальное усиление на T2-взвешенных изображениях типично для отека миокарда при ишемическом повреждении с формированием очага некроза, соответствующего бассейну кровоснабжения ассоциированной с ишемией КА. Накопление контрастного препарата в позднюю фазу контрастирования, локализованное субэндокардиально или трансмурально, позволяет оценить объем некротизированного миокарда и дифференцировать его с миокардитом, при котором фиброз миокарда чаще локализуется интрамурально или субэпикардиально [57].

МРТ коронарных артерий с контрастным усилением гадолинием или оксидом железа или без введения контраста с применением дополнительных катушек позволяет оценить нестабильность АБ, выявить ишемию

Рисунок 7.
(А) Изображение, полученное при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании (ВСУЗИ) перед выполнением атерэктомии. (D) Изображение, полученное при оптической когерентной томографии (ОКТ). (B, E) Область ткани, удаленная с помощью направленной коронарной атерэктомии (желтая пунктирная линия) на изображениях ВСУЗИ и ОКТ. (C, F) Изображения ВСУЗИ и ОКТ после удаления ткани при направленной коронарной атерэктомии. (G) Образцы патологических находок при направленной коронарной атерэктомии

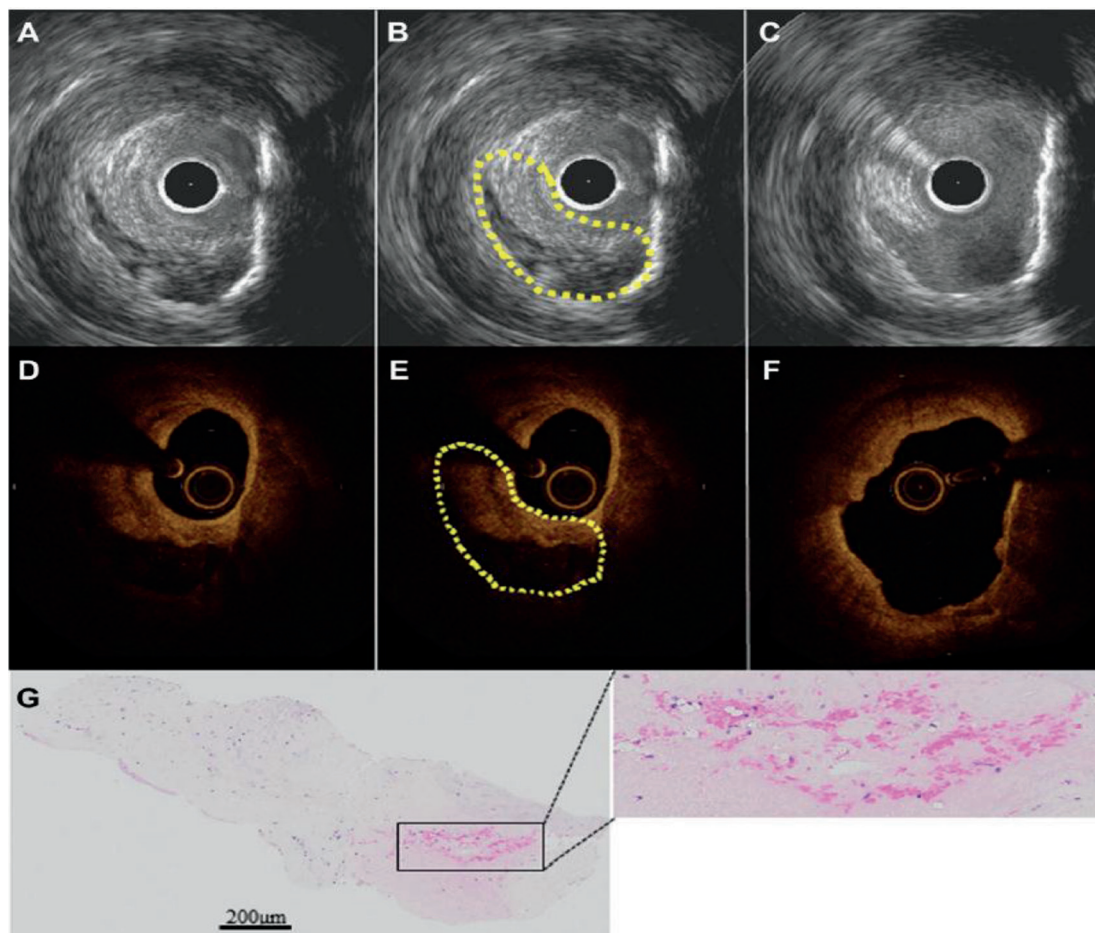


Figure 7.
(A) Pre-procedural 60-MHz intravascular ultrasound (IVUS) image. (B, E) Area of tissue removed by directional coronary atherectomy (DCA) (yellow broken line) on IVUS and optical coherence tomographic (OCT) images. (C, F) Images on IVUS and OCT imaging after tissue removal by DCA. (D) Pre-procedural OCT image. (G) Pathological findings of the specimen by DCA

Адаптировано из: Hoshino M, Yonetsu T, Yuki Y, Inoue K, Kanaji Y, Usui E, Lee T, Kakuta T. Optical Coherence Tomographic Features of Unstable Coronary Lesions Corresponding to Histopathological Intraplate Hemorrhage Evaluated by Directional Coronary Atherectomy Specimens. JACC Cardiovasc Interv. 2018 Jul 23;11(14):1414-1415. doi: 10.1016/j.jcin.2018.04.013 [56].

Abridged from: Hoshino M, Yonetsu T, Yuki Y, Inoue K, Kanaji Y, Usui E, Lee T, Kakuta T. Optical Coherence Tomographic Features of Unstable Coronary Lesions Corresponding to Histopathological Intraplate Hemorrhage Evaluated by Directional Coronary Atherectomy Specimens. JACC Cardiovasc Interv. 2018 Jul 23;11(14):1414-1415. doi: 10.1016/j.jcin.2018.04.013 [56].

миокарда, сосудистый спазм и тромбоемболию КА. В исследовании Oshita A. у пациентов с НС при выполнении неконтрастной Т1-взвешенной магнитно-резонансной визуализации с оценкой морфологии бляшки с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования установлена взаимосвязь между желтым цветом бляшки и ее нестабильностью, положительным remodelированием и высоким риском разрыва и тромбоза (89% против 25% у пациентов с АБ без интенсивного желтого окрашивания) (рисунок 8) [58]. МРТ коронарных артерий без контрастирования позволяет с минимальной нагрузкой для пациента с НС получить информацию об «уязвимости» АБ, прогнозировать замедленный и невосстановленный коронарный кровоток при ЧКВ, особенно у пациентов с высоким риском: с СД, постинфарктным кардиосклерозом или ХБП, а также обосновать усиление фармакологических или других видов вмешательств, которые могут спо-

собствовать стабилизации «уязвимых» АБ и предотвратить развитие ОКС.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является технологией, которая позволяет оценить не только коронарный кровоток, но и метаболизм миокарда с чувствительностью (87-90%) и специфичностью (78-100%). Исследования, выполненные с применением гибридных технологий на современном ПЭТ/КТ сканере с количественной оценкой миокардиального кровотока и коронарного резерва, позволяют проводить диагностику коронарного атеросклероза в случае многососудистого поражения с минимальной лучевой нагрузкой и с максимальной, ассоциированной с уровнем инвазивной коронарографии с измерением ФРК, функциональной оценкой гемодинамической значимости установленных ранее коронарных стенозов для принятия решения о необходимости реваскуляризации.

Рентгенография органов грудной клетки должна быть выполнена при поступле-

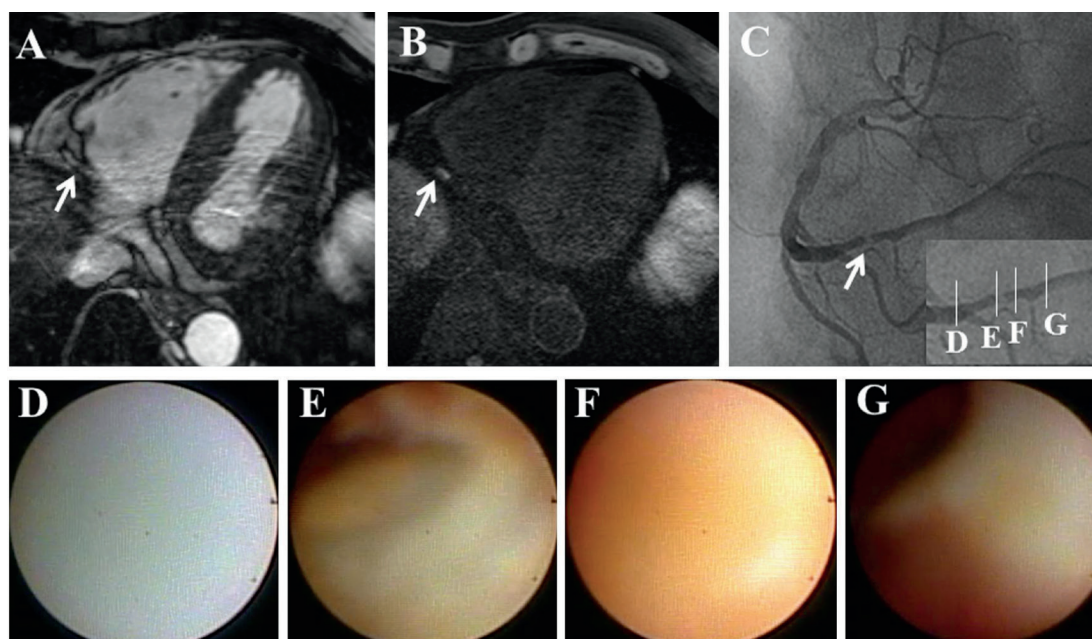


Рисунок 8. Типичный случай выявления «уязвимой» атеросклеротической бляшки (АБ) при T1-взвешенной неконтрастной магнитно-резонансной (МР) визуализации с оценкой морфологии бляшки с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ). (А) Коронарная магнитно-резонансная ангиография сердца выявила дистальный стеноз (обозначен стрелкой) в правой коронарной артерии (ПКА). (В) На T1-взвешенном изображении определяется сигнал высокой интенсивности в соответствующей области (обозначен стрелкой). (С) Коронароангиография подтвердила тяжелый органический стеноз ПКА. ВСУЗИ выявила наличие белого и желтого налета 1 степени при поражении «неуязвимых» АБ (D и G), а также смешанного тромба в просвете сосуда (E) и блестящего желтого налета (F) на «уязвимой» АБ.

Адаптировано из: Oshita A, Kawakami H, Miyoshi T, Seike F, Matsuoka H. J Cardiol. Characterization of high-intensity plaques on noncontrast T1-weighted magnetic resonance imaging by coronary angiography. 2017 Dec;70(6):520-523. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.04.009. Epub 2017 Jun 2. PMID: 28583314 [58].

Abridged from: Oshita A, Kawakami H, Miyoshi T, Seike F, Matsuoka H. J Cardiol. Characterization of high-intensity plaques on noncontrast T1-weighted magnetic resonance imaging by coronary angiography. 2017 Dec;70(6):520-523. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.04.009. Epub 2017 Jun 2. PMID: 28583314 [58].

нии в стационар и затем по показаниям в динамике для дифференциальной диагностики, оценки рентгенологических изменений, особенно у пациентов с прогрессирующей СН.

УЗ исследование каротидных артерий следует рассматривать для выявления АБ у пациентов с подозрением на мультифокальный атеросклероз в отсутствие ранее подтвержденного атеросклеротического поражения артериального русла (IIa C) при предполагаемом ОКС для определения объема вмешательства и интенсивности антитромботической и гиполипидемической терапии.

ОПТИМАЛЬНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

На догоспитальный этап у пациентов с предполагаемым ОКСбпСТ должны быть выполнены: оценка жалоб, анамнеза, объективных данных, оценка болевого синдрома в грудной клетке и его эквивалентов, контроль показателей гемодинамики (АД, ЧСС), регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях; запись дополнительных отведений (V_{7-9} , VR_{3-4}) при нижней локализации инфаркта миокарда и всех неясных ЭКГ картинах; вызов бригады скорой медицинской помощи (СМП) с указанием причины вызова – «ОКС», запрет самостоятельных передвижений, применение нитроглицерина, ацетилсалициловой кислоты (АСК), второго антиагреганта, антикоагулянта, бета-блокатора, ингибитора анги-

отензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА), статина [59, 60].

Тактика лечения пациентов с ОКСбпСТ на госпитальном этапе направлена на своевременную стратификацию риска с соблюдением сроков проведения инвазивной стратегии, с учетом выполненной на амбулаторном этапе медикаментозной терапии и необходимости ее продолжения для улучшения прогноза (таблица 2).

При ОКСбпСТ отсутствуют рандомизированные данные применения **кислородотерапии**, а некоторые исследования не продемонстрировали никаких ее преимуществ и возможного вреда. Ингаляция кислорода не должна назначаться в рутинном порядке, ее следует проводить только у пациентов с одышкой или снижением насыщения крови кислородом (SaO_2) < 95%.

Пероральное применение глицерилатри-нитрата (**Нитроглицерина**) в сочетании с АСК показано для уменьшения симптомов стенокардии: Нитроглицерин 0,5 мг под язык / спрей при АДс > 90 мм рт. ст. и АСК разжевывать – нет эффекта через 5 минут – Нитроглицерин 0,5 мг под язык / спрей при АДс > 90 мм рт. ст. – нет эффекта через 5 минут – Нитроглицерин 0,5 мг под язык / спрей при АДс > 90 мм рт. ст. – нет эффекта через 5 минут введение наркотических анальгетиков.

Введение наркотических анальгетиков при некупирующемся нитратами болевым синдроме, преимущественно морфина гидрохлорида 3-10 мг с разведением 1 мл 1% рас-

Figure 8. A representative case of high-intensity plaque (HIP) lesion on T1-weighted imaging (T1WI) assessed for plaque morphology on angiography. (A) Whole-heart coronary magnetic resonance angiography showed severe stenosis (indicated by the arrow) in the distal right coronary artery. (B) A high-intensity signal on T1WI is visible in the corresponding area (indicated by the arrow). (C) Coronary angiography image showed severe organic stenosis in the right coronary artery. Angioscopy showed white and grade 1 yellow plaque at the non-culprit lesion (D and G), as well as, intraluminal mixed thrombus (E) and glistening yellow plaque (F) at the HIP lesion.

твора в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида осуществляется дробно внутривенно с 5-минутными интервалами или инфузوماتом в зависимости от выраженности болевого синдрома до полного устранения болевого синдрома под контролем АД и ЧСС.

Остановка сердечной деятельности

Весь медицинский и парамедицинский персонал, работающий с пациентом с вероятным ОКС, должен быть обучен работе с дефибриллятором и реанимационным мероприятиям [2]. Эта позиция международных экспертов ориентирована на максимальное приближение эффективной помощи к пациенту с ВСС.

Реваскуляризация

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях, посвященных сравнению клинической эффективности рутинного применения инвазивной и консервативной тактики при НС, а также в ряде мета-анализов, изучающих ранние и долгосрочные исходы, были получены противоречивые результаты. S.R. Mehta et al. показали преимущество рутинной (то есть для всех пациентов с НС) в сравнении с селективной (по показаниям) ЧКВ, но авторы отмечают сложность этого анализа в связи с переходом пациентов из одной группы в другую уже после рандомизации [61]. В процессе оценки влияния рутинного применения КАГ на смертность при НС Vögrin S. et al. проанализировали ведение 33901 пациентов ОКСбпСТ с выполненной и не выполненной КАГ и реваскуляризацией во время первой госпитализации. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности выполнения КАГ у пациентов с НС при госпитализации и до 2 месяцев после выписки из стационара [62]. ЕОК рекомендует при проведении ЧКВ у пациентов с ОКСбпСТ отдавать предпочтение применению радиального доступа и стентов с лекарственным покрытием [1].

В сложных случаях решение должно приниматься группой специалистов, включающей практикующих кардиологов, специалистов по интервенционным технологиям и кардиохирургов [63, 64]. HEART TEAM (кардиологическая команда, включающая кардиологов, рентгенэндоваскулярных хирургов, кардиохирургов, перфузиологов, анестезиологов-реаниматологов, специалистов в области визуализирующих, лабораторных технологий и коморбидных состояний) должна оценивать индивидуальные риски ишемии и кровотечения, а также определять сроки выполнения КШ у пациентов с гемодинамической нестабильностью, продолжа-

ющейся ишемией миокарда или очень высоким анатомическим риском коронарного атеросклероза независимо от медикаментозного ведения в до- и послеоперационном периоде. Необходимость и эффективность работы HEART TEAM, которая значительно снижала риск ошибок у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и коморбидной патологией, изучалась сотрудниками коллектива кафедры кардиологии и внутренних болезней БГМУ в течение последних 20 лет в университетских клиниках Японии и Канады.

У пациентов с многососудистым поражением могут применяться различные стратегии реваскуляризации: первоначально ЧКВ на сосудах, ассоциированном с ОКС, и последующее ЧКВ на других сосудах, требующих вмешательства, в плановом порядке, гибридная реваскуляризация – ЧКВ на сосудах, ассоциированном с ОКС, с последующей хирургической реваскуляризацией остальных КА или только КШ [65, 66]. Стратегия реваскуляризации должна быть основана на клиническом статусе с учетом тяжести заболевания и ангиографических характеристик (SYNTAX score) в соответствии с локальным протоколом [67-72]. Если показано выполнение КШ, сроки вмешательства определяются степенью риска, гемодинамической нестабильностью пациента, анатомией коронарных сосудов. Результаты программы ACTION-Registry GWTG (Acute Coronary Treatment and Interventional Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines) показали, что у пациентов с ИМбпСТ с сохраняющейся на фоне ОМТ высокой степенью риска по шкале SYNTAX, учитывающей особенности коронарного русла и его поражения (<http://www.rnoik.ru/files/syntax/>), КШ должно выполняться как можно раньше, при этом периоперационный риск выше при тяжелой, а также при постинфарктной стенокардии [73, 74].

Если КАГ не выявила возможности реваскуляризации в связи с умеренной или минимальной степенью атеросклеротических поражений и/или микроваскулярной дисфункцией, уменьшение проявлений стенокардии должно быть достигнуто усилением медикаментозной терапии и применением немедикаментозных технологий.

Консервативная стратегия

При отсутствии рецидивов боли в груди, симптомов СН, динамических изменений ЭКГ и повышения уровня вЧТ клиническая ситуация может трактоваться как исход НС в стабильную ИБС с проведением при наличии показаний нагрузочного теста для оценки индуцируемой ишемии.

Антитромботическая терапия

Активация и последующая агрегация тромбоцитов играют ключевую роль в патофизиологии ОКС. Следовательно, после диагностики ОКСбпСТ необходимо как можно раньше начать антитромбоцитарную терапию, чтобы снизить риск прогрессирования или повторного развития ишемии. Для ингибирования тромбоцитов могут применяться три класса лекарственных препаратов, обладающих различными механизмами действия: ацетилсалициловая кислота, ингибиторы тромбоцитарных P2Y₁₂-рецепторов (тикагрелор, прасутрел, клопидогрел) и ингибиторы гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (тирофибан, эптифибатид и абциксимаб) [75-76].

Пациенты с НС должны получать двойную антиагрегантную терапию, комбинацию двух антитромбоцитарных средств – АСК, эффективность которой в снижении неблагоприятных кардиоваскулярных событий более чем на 40% доказана в многочисленных исследованиях, начиная с нагрузочной дозы 150-300 без оболочки (разжевать), или внутривенно – 150 мг, с последующей поддерживающей дозой 75 мг/сут ежедневно длительно (IA) и ингибитора P2Y₁₂-рецепторов, который должен быть назначен дополнительно к АСК как только диагноз установлен (IA) [77]:

➤ **Тикагрелор** в нагрузочной дозе 180 мг и поддерживающей 90 мг два раза в день, включая пациентов, предварительно получавших клопидогрел, который должен быть отменен, когда назначается тикагрелор, если нет противопоказаний (IB) [78];

➤ **Прасутрел** в нагрузочной дозе 60 мг и поддерживающей 10 мг рекомендуется пациентам, у которых нет противопоказаний к ЧКВ и не показан, когда коронарная анатомия неизвестна [79];

➤ **Клопидогрел** в нагрузочной дозе 600 мг с последующим приемом 75 мг показан пациентам, которые не могут получить Тикагрелор или Прасутрел или нуждаются в приеме оральных антикоагулянтов (IIaC) [77].

Результаты проведенного нами генетического исследования пациентов с рецидивирующими коронарными событиями (рецидива инфаркта миокарда, рецидивирующей ишемии, ранней постинфарктной стенокардии) показали, что в группе пациентов с рецидивирующими коронарными событиями (РКС) наблюдался более высокий удельный вес пациентов с носительством полиморфных аллелей гена *ABCB1* (генотип *ST* или *TT*) и гена *CYP2C19* (*1/*2, *1/*3, *1/*4) с функциональным снижением метаболизма клопидогрела по сравнению с группой без РКС; развитие тромбоза стента (40,6% па-

циентов течение 28 дней от развития ОКС) и увеличение случаев смерти пациентов в остром и подостром периодах ИМ ассоциировались с носительством полиморфных аллелей гена *CYP2C19* (*1/*2, *1/*3, *1/*4) с функциональным снижением метаболизма клопидогрела, носительством комбинации полиморфных аллелей *CYP2C19* и *ABCB1* [79].

При невозможности применения тикагрелора или прасутрела в отдельных случаях у пациентов без высокого риска кровотечения может быть рассмотрено увеличение дозы клопидогрела в течение первых 7 дней после ЧКВ, основанное на тестировании функционального состояния тромбоцитов.

Кангрелор в дозе 30 мкг/кг в виде болюса или инфузии 4 мкг/кг/мин продемонстрировал в исследованиях высокоэффективное ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов сразу после внутривенного болюсного введения и полное восстановление функции тромбоцитов в течение 1-2 часов после прекращения инфузии и может быть назначен пациентам, ранее не принимавшим ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, которым проводится ЧКВ, с учетом соотношения риска ишемических осложнений и кровотечений (IIbA).

Генотипирование и/или тестирование функционального состояния тромбоцитов целесообразно в отдельных случаях, когда используется клопидогрел. Пациентам с ОКС, которые хорошо переносят двойную антиагрегантную терапию (ДАП), при отсутствии кровотечений может быть рекомендовано ее продолжение более 12 месяцев (IIbA) с учетом шкал риска, предлагаемых ЕОК (IIbA): <https://www.mdcalc.com/dual-antiplatelet-therapy-dapt-score>.

Назначение ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов на более короткий период (6 месяцев) может быть рекомендовано пациентам после имплантации покрытого стента нового поколения, имеющим высокий риск кровотечения (IIbA). Прерывание ДАТ, особенно в течение первого месяца после стентирования, сопровождается риском тромбоза стента.

У некоторых пациентов с ОКСбпСТ при высоком риске ИМ во время ЧКВ может потребоваться тройная антиагрегантная терапия с добавлением **блокаторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов** (блокаторов GPIIb/IIIa), являющихся антитромбоцитарными препаратами для внутривенного введения, применяемыми дополнительно к пероральной ДАП у пациентов с известной коронарной анатомией как лекарственные средства (ЛС) спасения при развитии тромботических осложнений (IIaC):

➤ **Абциксимаб** в дозе 0,25 мг/кг внутривенно болюсно с последующей инфузией 0,125 мг/кг/минуту (максимум 10 мг/мин);

➤ **Эптифибатид** в дозе 180 мг/кг внутривенно болюсно, инфузия 2,0 мг/кг/мин;

➤ **Тирофибан** в дозе 10-25 мг/кг внутривенно болюсно с последующей инфузией 0,15 мг/кг/мин.

Решение **об отмене ДАП перед КШ** с целью профилактики периперационного кровотечения должно приниматься после тщательной оценки рисков у пациента. При принятии решения о проведении КШ возможно продолжение приема низких доз АСК, невзирая на предстоящее вмешательство при отсутствии высокого риска кровотечения, а в случае отмены возобновление приема через 6-24 часа после операции при отсутствии продолжающегося кровотечения. Если на фоне применения ингибиторов P2Y₁₂ планируется оперативное вмешательство, за 5 дней до операции прекращается применение тикагрелора или клопидогрела и за 7 дней – prasugrela, которые назначаются после КШ как только это становится безопасным (IIaC).

Антиагрегантная терапия при неотложных внесердечных хирургических вмешательствах

Неотложные внесердечные хирургические вмешательства должны проводиться в стационарах, имеющих круглосуточную ангиографическую службу, обеспечивающую необходимую экстренную помощь немедленно в случае возникновения периперационного ИМ. ДАТ должна продолжаться соответственно, как минимум 1 и 3 месяца после имплантации голометаллических стентов и нового поколения стентов с лекарственным покрытием. Если прерывание ДАТ необходимо во время неотложного оперативного вмешательства, целесообразно возвращение к приему АСК в максимально ранние сроки, так как низкомолекулярные гепарины не доказали эффективность при применении в качестве замены ДАТ для профилактики тромбоза стентов (IIbC). При хирургических вмешательствах с низким и умеренным риском кровотечений HEART TEAM рекомендуется рассмотреть вопрос о возможности хирургического вмешательства на ДАТ.

ЕОК рекомендует назначение **ингибитора протонной помпы** (предпочтительно не омепразола) в комбинации с ДАТ у пациентов с наличием в анамнезе язвенной болезни, желудочно-кишечного кровотечения, постоянного приема антикоагулянтной терапии, нестероидных противовоспалительных и глюкокортикостероидных ЛС или двух и более из следующих факторов: возраст ≥ 65 лет, диспепсия, гастро-эзофагально-рефлюксная болезнь, хроническое употребление алкоголя (IB).

Антикоагулянтная терапия в дополнение к ингибированию тромбоцитов по-

сле подтверждения диагноза снижает частоту ишемических событий у пациентов с ОКСбпСТ и рекомендуется всем пациентам с ОКСбпСТ в дополнение к ДАТ (IB). Выбор антикоагулянта должен происходить с учетом соотношения ишемического риска, риска кровотечений и профиля эффективности / безопасности выбранного ЛС [1]:

➤ **Фондапаринукс** в дозе 2,5 мг подкожно ежедневно рекомендован как антикоагулянт у пациентов с наиболее предпочтительным профилем эффективности / безопасности. На фоне применения фондапаринукса в ходе ЧКВ показано болюсное введение 70-85 МЕ/кг нефракционированного гепарина (НФГ) (IB) [1];

➤ **Эноксапарин** натрия в дозе 1 мг/кг вводится 2 раза в сутки подкожно, если фондапаринукс недоступен и должен вводиться при ЧКВ, если последнее введение перед вмешательством состоялось более чем за 8 часов. У пациентов в возрасте >75 лет доза должна быть снижена до 0,75 мг/кг 2 раза в сутки (IB);

➤ **Нефракционированный гепарин** в дозе 70-100 МЕ/кг внутривенно (максимум 4000 МЕ или 50-70 МЕ/кг при комбинации с ингибиторами GP IIb/IIIa) с последующей инфузией в дозе 12-15 МЕ/кг/ч (максимум 1000 МЕ/ч) рекомендуется у пациентов в процессе ЧКВ, не получивших ранее никаких антикоагулянтов (IB) с оптимальным целевым значением АЧТВ для коррекции поддерживающей дозы в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы (50-75 сек);

➤ **Бивалирудин** в дозе 0,75 мг/кг внутривенно болюсно и 1 мг/кг/ч в течение 4 часов после процедуры рекомендован как альтернатива нефракционированному гепарину и блокаторам GPIIb/IIIa во время ЧКВ (IA);

➤ **Ривароксабан** в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки может быть назначен пациентам с ОКСбпСТ без наличия инсульта / ТИА в анамнезе, имеющим высокий ишемический риск и низкий риск кровотечений, после прекращения парентеральной антикоагулянтной терапии в дополнение к АСК и клопидогрелю на протяжении 1 года (IIbB).

Смена гепаринов (нефракционированного и низкомолекулярных) не рекомендуется [1]. Введение антикоагулянтов может быть остановлено в течение 24 ч после инвазивной процедуры.

Статины

В различных исследованиях оценивали наличие немедленного эффекта статинов при ОКС и эффективность применения ЛС в высоких дозах сравнительно со средними. Несколько ангиографических исследований эффектов липидснижающей терапии позво-

ляют предположить, что улучшение клинического исхода не обязательно сопровождается регрессией атеросклероза, а может быть связано с обратным развитием эндотелиальной дисфункции, уменьшением проявлений воспаления в АВ, снижением активности протромботических факторов. Рекомендовано стартовать интенсивную терапию статинами (например, **аторвастатин** 40-80 мг однократно вечером, **розувастатин** 20-40 мг однократно вечером) как можно раньше (на амбулаторном этапе, в ОИТР или ПИТ) и продолжать неопределенно долго (IA) под контролем липидограммы с исследованием триглицеролов, аполипопротеина В, липопротеина (а), КФК и аланинаминотрансферазы, со снижением с учетом очень высокого кардиоваскулярного риска на $\geq 50\%$ исходного показателя ХС ЛПНП и достижением его уровня $< 1,4$ ммоль/л (IA). При недостижении целевого показателя ХС ЛПНП дополнительно к статину добавляется Эзетимиб (IB) и при дальнейшем недостаточном эффекте – ингибитор PCSK9 [80-85].

Антиишемическая терапия

Внутривенное введение **нитратов** показано у пациентов с рецидивирующей стенокардией и/или признаками СН: 10 мл 0,1% раствора разведенные в 100 мл 0,9% (обычно не более 200 мкг/мин) раствора натрия хлорида вводят под постоянным контролем ЧСС и АД с соблюдением осторожности при снижении АДс < 90 мм рт. ст. (IC). В условиях тщательного мониторинга АД дозу нитратов следует титровать пока симптомы стенокардии и АГ не будут купированы.

Применение бета-блокаторов при НС показано и является обязательным у пациентов с дисфункцией ЛЖ, если отсутствуют противопоказания (брадикардия или нарушения АВ-проводимости, декомпенсированная СН $\geq$ Killip III, стойкая гипотензия, наличие в анамнезе бронхиальной астмы) (IB) [1,86]. У пациентов с ОКС бета-блокаторы уменьшают риск реинфаркта или фибрилляции желудочков, но увеличивает риск кардиогенного шока особенно в течение первого дня. Если вероятность возникновения побочных эффектов высокая при коморбидном заболевании или дисфункции ЛЖ, в первые сутки предпочтение отдают ЛС короткого действия. При внутривенном введении бета-блокаторов при тяжелой АГ или тахикардии у пациентов со стабильной гемодинамикой (СН $<$ Killip III) необходим контроль функции жизненно важных органов и мониторинг ЭКГ с последующим переходом на пероральное применение с достижением целевой ЧСС 60 ударов в ми-

нуту. Убедительных данных о том, что определенное ЛС группы бета-блокаторов более эффективен при НС, нет, в связи с этим:

➤ **Метопролола сукцинат** или метопролола тартрат вводят внутривенно по 5 мг с интервалом 5 минут (максимальная доза 15 мг) под контролем ЧСС и АВ-проводимости с последующим переходом на пероральное применение с учетом короткодействующих форм (12,5-50 мг 3-4 раза в день, целевая суточная доза 50-200 мг/сут);

➤ **Бисопролол** с учетом его метаболической нейтральности и эффективности у лиц с гиперсимпатикотонией – стартовая доза 1,25 мг, целевая суточная доза 10 мг/сут;

➤ **Карведилол** с учетом его блокирующего эффекта на альфа₁-, бета₁- и бета₂-адренорецепторы и эффективности у пациентов с хронической СН – стартовая доза 3,125 мг, с осторожным увеличением дозы каждые 3-10 дней с достижением целевой суточной 25-50 мг;

➤ **Небиволол** с учетом вазодилатирующих свойств стартовая доза 1,25-2,5 мг, целевая суточная – 5-10 мг.

иАПФ с осторожным титрованием дозы назначаются в первые 24 часа у пациентов с левожелудочковой дисфункцией (ФВ $< 40\%$), СН, СД и передним ИМ (IA), предпочтительно:

➤ **Периндоприл** – стартовая доза 1-2 мг, целевая доза 4-8 мг 1 раз в день;

➤ **Рамиприл** – стартовая доза 1,25-2,5 мг, целевая доза 5-10 мг 1 раз в день.

БРА назначаются как альтернатива иАПФ (IA):

➤ **Кандесартан** в стартовой дозе 4-8 мг с достижением целевой дозы 32 мг 1 раз в день;

➤ **Валсартан** в стартовой дозе 20-40 мг с достижением целевой дозы 160 мг 2 раза в день;

➤ **Лозартан** в стартовой дозе 25-50 мг с достижением целевой дозы 50-100 мг 1 раз в день.

Результаты изучения эффективности сакубитрила/валсартана у пациентов с хронической СН со сниженной ФВ (исследование PARADIGM-HF) свидетельствуют о пользе инициации терапии сакубитрилом/валсартаном в ранние сроки после эпизода декомпенсации ХСН, которая может происходить у пациентов с ОКС на фоне СН.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (AMR), предпочтительно Эплеренон, при его отсутствии Спиролактон, назначаются у пациентов, которые уже получают ингибиторы АПФ и бета-блокаторы, с левожелудочковой дисфункцией, СН с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, СД, при отсутствии ХБП и гиперкалиемии (IA).

Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

Результаты метаанализа эффектов БКК у пациентов с НС свидетельствуют о том, что эти препараты не предотвращают развития острого ИМ и не снижают смертность, но в комбинации с другими антиишемическими ЛС обеспечивают уменьшение выраженности симптомов у пациентов, которые уже получают нитраты и бета-блокаторы [1]:

➤ **Недигидропиридиновые (дилтиазем или верапамил)** назначаются при невозможности использования бета-блокаторов, отсутствии СН, тяжелых нарушений АВ-проводимости и функции синусового узла с учетом их отрицательного ино-хронотропного и антиаритмического эффекта;

➤ **Дигидропиридиновые (амлодипин, фелодипин)** селективно блокируют кальциевые каналы в кровеносных сосудах, не замедляют АВ-проводимость, в меньшей степени, чем недигидропиридиновые БКК снижают сократительную способность миокарда.

Блокаторы кальциевых каналов рекомендуются у пациентов с вазоспастической стенокардией (IIaB). При НС противопоказано применение короткодействующих производных дигидропиридина.

Лечение микроваскулярной стенокардии

Лечение МВС следует проводить с учетом доминантных механизмов микроциркуляторной дисфункции. У пациентов с РКК < 2,0 или IMR ≥ 25 и отрицательным провокационным тестом с ацетилхолином показаны бета-блокаторы, антиагреганты, иАПФ, статины, здоровый образ жизни и потеря веса. В исследовании CorMiCa продемонстрирована эффективность индивидуальной стратегии диагностики и лечения у пациентов с МВС. Пациентам с изменениями на ЭКГ и стенокардией в ответ на тест с ацетилхолином, но без тяжелой эпикардальной вазоконстрикции с вероятным микрососудистым спазмом могут назначаться БКК.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

ЛС, применяемые для лечения НС, не всегда обеспечивают достаточный эффект, а инвазивные и хирургические технологии не всегда являются доступными или возможными, в связи с чем разрабатываются дополнительные методы воздействия на особенности коронарного кровотока для включения в комплексную терапию пациентов с острыми формами ИБС.

В соответствии с рекомендациями ESC усиленная наружная контрпульсация (IIaB), чрескожная электрическая нейростимуляция (IIbC), спинальная нейростимуляция (IIbB) рекомендованы для устранения симптомов у пациентов с рефрактерной стенокардией к ОМТ и неэффективностью или противопоказаниями к реваскуляризации.

Экстракорпоральная аутогемоманнитотерапия

Обзор научной литературы, посвященной изучению влияния электромагнитных полей (ЭМП), свидетельствует о том, что не было достигнуто единого мнения о том, как влияет длительное или кратковременное воздействие на сердце. Авторы показали, что ЭМП, производимые на частотах сотовых телефонов, не влияют на сердечно-сосудистую систему, а различия между результатами исследований могут быть связаны с компенсаторной реакцией, развиваемой организмом с течением времени. При большей силе ЭМП или кратковременном воздействии способность организма развивать механизмы компенсации снижается, а вероятность воздействия на сердце увеличивается [87]. Авторы отмечают, что ишемии миокарда согласно результатам некоторых исследований можно успешно лечить с помощью ЭМП [88].

В настоящее время полностью не изучен механизм воздействия ЭМП на организм человека при различных заболеваниях, однако активно изучаются эффекты его влияния на организм в целом, а также на кровь и ее компоненты (эритроциты, тромбоциты). В медицинской литературе появился ряд сообщений о непосредственном воздействии переменного магнитного поля (ПемП) или так называемой экстракорпоральной аутогемоманнитотерапии (ЭАГМТ) на кровь при различных заболеваниях и патологических состояниях. Предложен ряд гипотез первичного механизма действия магнитного поля (МП) [89].

Прямое влияние: химическая поляризация электронов и ядер, изменение ориентации молекул и макромолекул, колебания и вращения макромолекул и их комплексов, а также проницаемости мембран, следствием которых могут быть резонансные явления или разогрев субстрата (особенно при высоких частотах). В экспериментальных исследованиях доказано, что ПемП увеличивает проницаемость клеточных мембран, что может быть связано с подвижностью клеточных рецепторов. Возможна переориентация молекул ДНК и РНК, поляризация боковых цепей белковых молекул, что вызывает разрыв водородных связей, изменение зоны гидратации молекул и может значительно повлиять на ход биологических процессов в организме.

Опосредованное влияние: изменение свойств воды и водных растворов, содержащихся внутри живых организмов с образованием молекулярных ассоциатов вокруг ионов Ca^{2+} , которые создают дефицит свободных, активных ионов Ca^{2+} во внеклеточной жидкости, заставляя Ca^{2+} покидать клетки, что, в свою очередь, влияет на целый ряд внутриклеточных процессов [90].

Действие ПеМП в большинстве случаев строго дифференцировано, т.е. зависит не только от параметров МП, условий воздействия, но и от исходного состояния клеток и организма в целом. Во многих случаях ПеМП одних и тех же параметров не оказывало влияния на клетки здоровых доноров, но значительно изменяло метаболизм «больных» клеток или клеток, на которые оказал воздействие какой-либо патологический агент, нередко нормализуя измененный параметр. Наиболее биологически активным и безопасным является действие низкочастотного (до 50 Гц) низкоинтенсивного (до 100 мВт) ПеМП.

Различными исследованиями доказано воздействие ПеМП на тромбоцитарное звено системы гемостаза (снижение скорости и степени агрегации), на реологические свойства крови (снижение вязкости крови), на липидный обмен (снижение уровня холестерина), а также на структурно-функциональную характеристику эритроцитов (увеличение способности эритроцитов к деформации), что приводит к улучшению процессов микроциркуляции. Кроме того, воздействие ПеМП приводит к активации лизиса сгустка, образованного в сосудистом русле (укорачивается время эуглобулинового фибринолиза). К предполагаемым механизмам влияния ПеМП на организм относятся воздействие его на плазматическую мембрану с изменением ее структуры и функции, на макромолекулы с изменением их ориентации в пространстве, а также влияние через химические реакции, протекающие по свободно-радикальному механизму [91, 92].

Результаты изучения нами характера лечебного действия ЭАГМТ у пациентов с ревматоидным артритом [93] позволили установить позитивное влияние на функциональное состояние лимфоцитов, увеличение Т-лимфоцитов и Т-супрессоров, нормализацию активности некоторых показателей внутриклеточного метаболизма лимфоцитов (кислая фосфатаза, фермент антиоксидантной системы супероксиддисмутаза) [94]; повышение электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ) и нормализацию некоторых реологических показателей; улучшение локальной сократимости миокарда.

При воздействии ПеМП на кровь пациентов с ИБС отмечалось снижение уровня ги-

перкоагуляционного состояния по тестам, затрагивающим практически все фазы свёртывания крови: увеличение исходно укороченного активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ), уменьшение величины протромбинового индекса (ПТИ), увеличение тромбинового времени при снижении концентрации РКМФ. Более того, помимо уменьшения степени выраженности гиперкоагуляционного состояния отмечалось усиление фибринолитического потенциала (укорочение времени эуглобулинзависимого фибринолиза, снижение концентрации фибриногена и повышение количества продуктов деградации фибриногена) [95].

Выраженный эффект ПеМП оказывает и на агрегацию эритроцитов, уменьшая количество как малых, так и больших эритроцитарных агрегатов, вероятно, посредством влияния на плотность электрического заряда на поверхности клетки и толщину двойного электрического слоя. Снижение вязкости и гемостатического потенциала крови улучшает ее реологические свойства и ведет к улучшению микроциркуляции. Показано, что применение ЭАГМТ приводит к уменьшению показателей перекисного окисления липидов, снижению протромбинового индекса и увеличению АЧТВ в группе пациентов с ОКСбпST, выявлена тенденция к снижению уровня холестерина, повышению уровня липопротеидов высокой плотности, снижению индекса атерогенности. Отмечено статистически достоверное увеличение поверхностного заряда клетки уже после 1-й процедуры ЭАГМТ, сохраняющееся после проведения всего курса, что свидетельствует об улучшении жизнедеятельности клетки, ее газообмена, а также о положительном влиянии на физико-химические свойства мембран [95, 96].

Таким образом, на сегодняшний день можно говорить о том, что в большинстве случаев ЭАГМТ способствует восстановлению исходно сниженных клеточных характеристик до субнормальных и даже нормальных значений, не нарушая основных процессов жизнедеятельности клеток крови пациентов. Однако, несмотря на длительное использование магнитотерапии в лечебной практике, имеются сообщения лишь о единичных случаях ее включения в экстракорпоральный контур. На сегодняшний день показаниями к проведению ЭАГМТ являются ИБС, ишемическая болезнь мозга, сахарный диабет, вибрационная болезнь, облитерирующие поражения артерий верхних и нижних конечностей, острый панкреатит, миеломная болезнь.

В исследовании эффективности ЭАГМТ у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом изучена динамика цитокинов в зави-

симости от вида проводимой терапии, при проспективном наблюдении установлена степень ассоциации комбинированной терапии (медикаментозная терапия + ЭАГМТ) и молекулярно-генетических маркеров с прогнозом. Установлено уменьшение частоты приступов стенокардии и объективных признаков повторной ишемии миокарда при 3-летнем наблюдении в группе пациентов, получавших стандартную медикаментозную терапию в сочетании с экстракорпоральной аутогемоманнитотерапией [94-96].

Ультрафиолетовая модификация крови

Ультрафиолетовая модификация крови (УФМК) – метод, в основе которого лежит воздействие на кровь оптического излучения ультрафиолетового диапазона с последующим введением ее в организм. Фотодеструктивные изменения внешнего примембранного слоя клеток крови дают начало изменению функционального состояния и свойств клеток крови и поступлению в кровяное русло биологически активных веществ; происходит также активация мононуклеарных клеток, гранулоцитов и тромбоцитов, изменяются реологические и защитные свойства крови, снижается вязкость крови, улучшается микроциркуляция и снабжение тканей кислородом [97].

Лечебный эффект УФМК связан с воздействием ультрафиолетовых лучей на мембраны клеток крови с повышением деформируемости их мембраны, снижением агрегационных и улучшением реологических свойств, изменением ЭФПЭ, улучшением их транспортной функции, повышением фагоцитарной активности, выделением бактерицидных белков, реакциями, возникающими в результате возвращения облученной крови в организм и смешивания ее с остальным объемом циркулирующей крови. Перечисленные механизмы создают бактерицидный и противовоспалительный эффект, улучшают микроциркуляцию и обмен веществ, уменьшают гипоксемию и гипоксию тканей [98, 99].

Основными показаниями к применению УФМК являются нарушения микроциркуляции, что может обосновывать ее применение у пациентов с микроваскулярной стенокардией, у лиц с коморбидными состояниями: длительно протекающими и хроническими сопутствующими воспалительными процессами, сопровождающимися гипоксемией, гипоксией тканей и интоксикацией, интеркуррентной инфекцией, состоянием иммунодефицита, торможением процессов регенерации при наличии трофических изменений кожных покровов.

Вторичная профилактика и долгосрочный прогноз

«Если желаешь спастись от катастрофы или разрешить проблему, то лучше всего заранее предотвратить их появление в своей жизни. И тогда не будет трудностей...»

Лао-Цзюнь

Исследования COURAGE, RITA-3, BARI-2 показали, что от 1/4 до 1/3 пациентов по-прежнему страдают стенокардией после реваскуляризации. Более высокая частота повторных событий у пациентов с ОКСбпST по сравнению с пациентами, перенесшими ОКСнST, объясняется старшим возрастом, более распространенным поражением коронарных сосудов и более высокой частотой коморбидных заболеваний [100-102]. Это определяет необходимость активного выявления пациентов с высокой степенью риска, а также активного использования методов вторичной профилактики у данной категории пациентов.

В ходе госпитализации пациента с НС должна быть начата вторичная профилактика (таблица 3). Результаты исследования COMPASS свидетельствуют об эффективности комбинации ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и стандартной терапии АСК по снижению риска наступления ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 24% по сравнению с монотерапией АСК у пациентов высокого риска, например, с мультифокальным поражением артерий, ИМ в анамнезе, СД или ХБП.

Пациентов с ОКСбпST рекомендуется выписывать при условии клинической стабилизации, реализации персонифицированной стратегии лечения, завершения стратификации риска неблагоприятного исхода. Стратификация риска должна осуществляться с применением **стресс-тестов с визуализацией** с помощью ОФЭКТ, МРТ, ПЭТ сердца (таблица 4).

Стресс-ЭхоКГ позволяет при ухудшении сократимости на фоне стресс-теста (нагрузки на велоэргометре, тредмиле, при введении добутамина, дипиридамола, выполнении чреспищеводной электрокардиостимуляции) при посегментном анализе состояния миокарда на разных этапах исследования с расчетом интегрального индекса нарушения локальной сократимости получить информацию, свидетельствующую о наличии ишемии миокарда [103, 104]. Для нивелирования трудностей визуализации у лиц с ожирением, эмфиземой легких, кифосколиозом применяются контрастная стресс-ЭхоКГ и тканевая доплерография.

МРТ сердца с нагрузкой может рассматриваться в качестве альтернативного

Здоровый образ жизни (отказ от курения, регулярная физическая нагрузка, здоровая диета)	пожизненно
АСК	пожизненно
P2Y12 ингибиторы	в течение 12 месяцев и более
Бета-блокаторы	рекомендуются у всех пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка (ФВ < 40 %)
Ингибиторы АПФ / БРА	показаны при снижении ФВ менее 40%, при СД, АГ или СН, если нет противопоказаний
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	показаны при снижении функции левого желудочка (ФВ < 35%) и/или при СД и/или СН без значительной почечной дисфункции или гиперкалиемии
Статины	титровать до достижения целевых уровней ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л
Коррекция АД	достижение диастолического АД < 90 мм рт. ст., < 85 мм рт. ст. у пациентов с СД

* П р и м е ч а н и е: ФВ – фракция выброса, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, СН – сердечная недостаточность, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, АД – артериальное давление.

Адаптировано из: Roffi M., Carlo P., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen S., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Euro Heart J*, vol. 37, no. 3, pp. 267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.[1].

Таблица 3.
Долговременные рекомендации после острого коронарного синдрома без подъема ST (ОКСбпСТ)

Healthy lifestyle (quitting of smoking, regular physical exercise, healthy diet)	For life
ASA	For life
P2Y12 inhibitors	For 12 months and more
Beta-blockers	recommended for all patients with reduced systolic function of left ventricle (EF < 40 %)
ACE / ARB inhibitors	recommended in case of EF lower than 40%, DM, HTN or CF, if there no contraindications
Mineralocorticoid receptor antagonists	recommended in case of reduced left ventricle function (EF < 35%) and/or in case of DM and/or CCF without significant kidney dysfunction or hyperkalemia
Statins	titrate until the target levels of LDL cholesterol are reached < 1,4 mmol/l
BP correction	achieving diastolic BP < 90 mm Hg, < 85 mm Hg in patients with DM

* N o t e: EF – ejection fraction, DM – diabetes mellitus, HTN – hypertension, CCF – congestive cardiac failure, LDL – low-density lipoprotein, BP – blood pressure.

Abridged from: Roffi M., Carlo P., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen S., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Euro Heart J*, vol. 37, no. 3, pp. 267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.[1].

Table 3.
Long-term recommendations after acute coronary syndrome without ST segment elevation (NSTEMI-ACS)

Нагрузочные ЭКГ тесты	Сердечно-сосудистая смертность > 3% в год по тредмил-шкале Дьюка
SPECT или PET перфузионное исследование	Зона ишемии ≥ 10% миокарда левого желудочка
Стресс-эхокардиография	≥ 3 из 16 сегментов со стресс-индуцированной гипо- или акинезией
MPT	≥ 2 из 16 сегментов со стресс-индуцированными дефектами перфузии или ≥ 3 сегментов с добутами-индуцированной дисфункцией миокарда
КТ-ангиография или КАГ	Трехсосудистое поражение с проксимальными стенозами, стволовое поражение, поражение *ПМЖВ
Инвазивные функциональные исследования	*ФРК ≤ 0,8, МРК ≤ 0,89

* П р и м е ч а н и е: MPT – магнитно-резонансная томография, КАГ – коронароангиография, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ФРК – фракционный резерв кровотока, МРК – моментальный резерв кровотока.

Адаптировано с модификациями из Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuiisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, vol. 41, no. 3, pp. 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425 [11].

Таблица 4.
Критерии высокого риска у пациентов с хроническими коронарными синдромами

Load ECG tests	Cardiovascular mortality > 3% per year on the Duke treadmill scale
SPECT or PET perfusion testing	Area of ischemia ≥ 10% of left ventricle myocardium
Stress echocardiography	≥ 3 out of 16 segments with stress-induced hypokinesia or akinesia
MRI	≥ 2 of 16 segments with stress-induced perfusion defects or ≥ 3 segments with dobutamine-induced myocardial dysfunction
CT angiography or CAG	Three-vessel lesion with proximal stenosis, stem lesion, *AIB lesion
Invasive functional studies	*FFR ≤ 0.8, iFR ≤ 0.89

* N o t e: MRI – magnetic resonance imaging, CAG – coronary angiography, AIB – anterior interventricular branch, FFR – fractional flow reserve, iFR – instant flow reserve.

Abridged with modifications from Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuiisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, vol. 41, no. 3, pp. 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425 [11].

Table 4.
High risk criteria for patients with chronic coronary syndromes

диагностического метода у лиц с проблемами визуализации сердца при ЭхоКГ и основана на тех же принципах, что и стресс-ЭхоКГ, но имеет хорошую воспроизводимость и качественное пространственное разрешение. Исследование перфузии миокарда у пациентов с предполагаемой МВС с использованием стресс-МРТ с ацетилхолином, эргоновином или аденозином позволяет определить субэндокардиальные дефекты перфузии, индуцируемые вследствие коронарного обкрадывания, в областях миокарда с нарушением микроциркуляции.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда проводится с введением радиофармпрепаратов (РФП), ^{201}Tl -хлорида и диагностических комплексов, меченных $^{99\text{mTc}}$, которые включаются в кардиомиоциты пропорционально метаболизму и коронарному кровотоку. Двухдневный протокол ОФЭКТ с $^{99\text{mTc}}$ позволяет получать изображения хорошего качества с минимальной лучевой нагрузкой. Первым выполняется нагрузочное исследование (STRESS) с физической нагрузкой и/или с фармакологическими препаратами, вызывающими коронарную гиперемию (дипиридамол, аденозин) и с адренергическими препаратами (добутамин, арбутамин), увеличивающими потребность миокарда в кислороде. При выявлении зон миокарда со сниженным включением радиофармпрепарата (дефектов перфузии) исследование в покое (REST) выполняется на следующий день. Для оценки риска развития ИМ и ВСС и уточнения показаний к проведению КАГ осуществляется подсчет суммарной балльной оценки: суммарный стресс-счет (summed stress score, SSS – сумма баллов во всех сегментах, полученная при проведении стрессовой нагрузки). При нормальной миокардиальной перфузии выполнение ОФЭКТ в покое может не проводиться.

Стресс-ПЭТ/КТ – метод, который позволяет выполнять одновременную анатоми-

ческую и функциональную оценку стенозов коронарных артерий. При первичной МСКТ-ангиографии достигается качественная визуализация коронарных стенозов, которая дополняется перфузионным сканированием на фоне нагрузки для диагностики зон риска ишемии миокарда, позволяющим делать более точные выводы о гемодинамической значимости стенозов.

Оценка эффективности лечения

Пациент с ОКС без подъема сегмента ST, который был госпитализирован в ранние сроки после появления симптомов, с незначительным или умеренным повышением уровня тропонина, нормальной функцией ЛЖ и однососудистым порождением, успешно ликвидированным при ЧКВ, может быть выписан на следующий день.

Об эффективном лечении НС свидетельствует исчезновение ишемии миокарда, предотвращение ИМ или его рецидива при постинфарктной стенокардии, отсутствие тяжелых осложнений и смертельного исхода, снижение риска новых эпизодов обострения ИБС и осложнений атеросклероза в других сосудах бассейнах.

Ввиду сложности выявления ведущего механизма ишемии миокарда у каждого конкретного пациента с НС в фокусе терапевтического вмешательства должен быть миокард, что диктует обоснованность и целесообразность использования всех рекомендованных и доступных методов медикаментозной и немедикаментозной терапии и реваскуляризации для уменьшения последствий ишемии миокарда.

Источник финансирования: работа выполнена на инициативной основе.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, способного повлиять на результаты исследования или их трактовку.

REFERENCES

- Roffi M., Carlo P., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen S., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Euro Heart J*, vol. 37, no. 3, pp. 267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevanov J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2018, vol. 39, no. 2, pp. 119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Chen C.C., Chiu I.M., Cheng F.J., Wu K.H., Li C.J. The impact of prolonged waiting time for coronary care unit admission on patients with non ST-elevation acute

coronary syndrome. *Am J Emerg Med*, 2017, vol. 35, no. 8, pp. 1078-1081. doi: 10.1016/j.ajem.2017.02.049.

- Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*, 2018, vol. 138, no. 20, pp. e618-e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
- Fox K.A., Carruthers K.F., Dunbar D.R., Graham C., Manning J.R., De Raedt H., Buysschaert I., Lambrechts D., Van de Werf F. Underestimated and unrecognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*, 2010, vol. 31, no. 22, pp. 2755-2764. doi: 10.1093/eurheartj/ehq326.
- Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation*, 1989, vol. 80, no. 2, pp. 410-414. doi: 10.1161/01.cir.80.2.410.
- Braunwald E., Morrow D.A. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation*, 2013, vol. 127, no. 24, pp. 2452-2457. doi: 10.1161/circulationaha.113.001258.
- Newby L.K., Jesse R.L., Babb J.D., Christenson R.H., De Fer T.M., Diamond G.A., Fesmire F.M., Geraci S.A., Gersh B.J., Larsen G.C., Kaul S., McKay C.R., Philippides G.J., Weintraub W.S. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*, 2012, vol. 60, no. 23, pp. 2427-2463.

9. Haasenritter J, Donner-Banzhoff N, Bösner S. Chest pain for coronary heart disease in general practice: clinical judgement and a clinical decision rule. *Br J Gen Pract*, 2015, vol. 65, no. 640, pp. e748-e753. doi: 10.3399/bjgp15X687385.
10. Mitkovskaya N.P., Gerasimenok D.S., Kartun L.V., Mansurov V.A., Balysh E.M., Zhuk A.V. Zerebrovaskulyarnye ishemicheskie oslozhneniya krupnookhagovogo infarkta miokarda [Cerebrovascular ischemic complications of large focal myocardial infarction]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2012, no. 5(24), pp. 64-76. (in Russian).
11. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cusset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsson T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, vol. 41, no. 3, pp. 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
12. Crea F., Camici P.G., Bairey Merz C.N. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*, 2014, vol. 35, no. 17, pp. 1101-1111. doi: 10.1093/eurheartj/ehz513.
13. Kullo I.J., Edwards W.D., Schwartz R.S. Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications. *Ann Intern Med*, 1998, vol. 129, no. 12, pp. 1050-1060.
14. Daghem M., Bing R., Fayad Z.A., Dweck M.R. Noninvasive Imaging to Assess Atherosclerotic Plaque Composition and Disease Activity: Coronary and Carotid Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, vol. 9, pp. S1936-S1948. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.03.033.
15. Bohula E.A., Giugliano R.P., Leiter L.A., Verma S., Park J.G., Sever P.S., Pineda A.L., Honarpour N., Wang H., Murphy S.A., Keech A., Pedersen T.R., Sabatine M.S. Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial. *Circulation*, 2018, vol. 138, no. 2, pp. 131-140. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034032.
16. Mitkovskaya N.P., Avdey L.L., Oganova E.G., Kurak T.A., Molochnikov M.G., Il'ina T.V., Shkrebnaya E.I., Kot Zh.N. Ateroskleroz u pacientov s revmatoidnym artritom: rol' nekotorykh pokazateley vospaleniya i endotelial'noy disfunkcii [Atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: the role of some indicators of inflammation and endothelial dysfunction]. *Lechebnoe delo*, 2011, no. 3 (19), pp. 34-39. (in Russian).
17. Kamińska J., Koper O.M., Siedlecka-Czykier E., Matowicka-Karna J., Bychowski J., Kemon H. Saudi The utility of inflammation and platelet biomarkers in patients with acute coronary syndromes. *J Biol Sci*, 2018, vol. 25, no. 7, pp. 1263-1271. doi: 10.1016/j.sjbs.2016.10.015.
18. Taglieri N., Nanni C., Ghetti G., Bonfiglioli R., Saia F., Reggiani M.L.B., Lima G.M., Marco V., Prati F., Fanti S., Rapezzi C. Relation between thoracic aortic inflammation and features of plaque vulnerability in the coronary tree in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. An FDG-positron emission tomography and optical coherence tomography study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, vol. 44, no. 11, pp. 1878-1887. doi: 10.1007/s00259-017-3747-8.
19. Yang F., Ma L., Zhang L., Wang Y., Zhao C., Zhu W., Liang W., Liu Q. Association between serum lipoprotein-associated phospholipase A2, ischemic modified albumin and acute coronary syndrome: a cross-sectional study. *Heart Vessels*, 2019, vol. 34, no. 10, pp. 1608-1614. doi: 10.1007/s00380-019-01403-3.
20. Carlsson A.C., Ruge T., Kjoller E., Hilden J., Kolmos H.J., Sajadieh A., Kastrup J., Jensen G.B., Larsson A., Nowak C., Jakobsen J.C., Winkel P., Gluud C., Årnlöv J. 10-Year Associations Between Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease: A CLARICOR (Effect of Clarithromycin on Mortality and Morbidity in Patients With Ischemic Heart Disease) Trial Substudy. *J Am Heart Assoc*, 2018, vol. 7, no. 9, pp. e008299. doi: 10.1161/JAHA.117.008299.
21. Badimon L., Padro T., Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2012, vol. 1, no. 1, pp. 60-74. doi: 10.1177/2048872612441582.
22. Picard F., Sayah N., Spagnoli V., Adjedj J., Varenne O. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis*, 2019, vol. 112, no. 1, pp. 44-55. doi: 10.1016/j.acvd.2018.08.002.
23. Teragawa H., Oshita C., Ueda T. Coronary spasm: It's common, but it's still unsolved. *World J Cardiol*, 2018, vol. 10, no. 11, pp. 201-209. doi: 10.4330/wjcv.10.11.201.
24. Ford T.J., Rocchiccioli P., Good R., McEntegart M., Eteiba H., Watkins S., Shaikat A., Lindsay M., Robertson K., Hood S., Yli E., Sidik N., Harvey A., Montezano A.C., Beattie E., Haddow L., Oldroyd K.G., Touyz R.M., Berry C. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina. *Eur Heart J*, 2018, vol. 39, no. 46, pp. 4086-4097. doi: 10.1093/eurheartj/ehy529.
25. Yang N., Su Y.F., Li W.W., Wang S.S., Zhao C.Q., Wang B.Y., Liu H., Guo M., Han W. Microcirculation function assessed by adenosine triphosphate stress myocardial contrast echocardiography and prognosis in patients with nonobstructive coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)*, 2019, vol. 98, no. 27, pp. e15990.
26. Barstow C., Rice M., McDwitt J.D. Acute Coronary Syndrome: Diagnostic Evaluation. *Am Fam Physician*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 170-177.
27. Zheng W., Wang J., Xu F., Zheng J., Zhang H., Ma J., Wang G., Wang H., Chew D.P., Chen Y. Evaluation and management of patients with acute chest pain in China (EMPACT): protocol for a prospective, multicentre registry study. *BMJ Open*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. e017872. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017872.
28. Erlich A.D., Rudakova D., Sukmanova D., Bocharova A., Bubnova E., Rogachyeva K., Gatal'skiy K., Maksakova E., Frolova F., Bessonova A., Nechaeva D., Pavli-chenko O., Tanana O., Charitonova Ya., Vyalova I., Lisochenko A., Panin A., Naumchik A., Fomin Yu., Saverova Yu., et al. 12-mesyachnye ischody u pacientov s ostrym koronarnym sindromom, vkluchennykh v rossiyskiy registr REKORD-3 [12-month outcomes in patients with acute coronary syndrome included in the Russian RECORD-3 registry]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*, 2018, no. 3(155), pp. 23-30. doi: 10.15829/1560-4071-2018-3-23. (in Russian).
29. Nguyen T.N., Abramson B.L., Galluzzi A., Tan M., Yan A.T., Goodman S.G.; Canadian GRACE Investigators. Temporal trends and referral factors for cardiac rehabilitation post-acute coronary syndrome in Ontario: insights from the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events. *Can J Cardiol*, 2013, vol. 29, no. 12, pp. 1604-1609. doi: 10.1016/j.cjca.2013.10.002.
30. Mitkovskaya N.P. Kardiogenyy shok pri ostrym infarkte miokarda – poteri i dostizheniya [Cardiogenic shock in acute myocardial infarction – losses and achievements]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiologicheskiye riski*, 2017, vol. 1, no. 1, pp. 6-20. (in Russian).
31. Mitkovskaya N.P. Ostraya serdechnaya nedostatochnost': epidemiologiya, faktory riska, prognoz, diagnostika, lechenie i profilaktika [Acute heart failure: epidemiology, risk factors, prognosis, diagnosis, treatment and prevention]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiologicheskiye riski*, 2018, vol. 2, no. 1, pp. 140-162. (in Russian).
32. D'Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Moretti C., Bollati M., Omedè P., Sciuto F., Presutti D.G., Modena M.G., Gasparini M., Reed M.J., Sheiban I., Gaita F. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials*, 2012, vol. 33, no. 3, pp. 507-514. doi: 10.1016/j.cct.2012.01.001.
33. Liu Y., Yao Y., Tang X.F., Xu N., Jiang P., Jiang L., Zhao X.Y., Chen J., Yang Y.J., Gao R.L., Xu B., Yuan J.Q. Evaluation of a novel score for predicting 2-year outcomes in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *J Chin Med Assoc*, 2019, vol. 82, no. 8, pp. 616-622. doi: 10.1097/JCMA.000000000000124.
34. Sharp A.L., Baeker A.S., Shen E., Redberg R., Lee M.S., Ferencik M., Natsui S., Zheng C., Kavatkar A., Gould M.K., Sun B.C. Effect of a HEART Care Pathway on Chest Pain Management Within an Integrated Health System. *Ann Emerg Med*, 2019, vol. 74, no. 2, pp. 171-180. doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.01.007.
35. Mahler S.A., Lenoir K.M., Wells B.J., Burke G.L., Duncan P.W., Case L.D., Herrington D.M., Diaz-Garelli J.F., Futrell W.M., Hiestand B.C., Miller C.D. Safely Identifying Emergency Department Patients With Acute Chest Pain for Early Discharge. *Circulation*, 2018, vol. 138, no. 22, pp. 2456-2468. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036528.
36. Vranckx P., Harvey D.W., Huang Z., Mahaffey K.W., Armstrong P.W., Van de Werf F., Moliterno D.J., Wallentin L., Held C., Aylward P.E., Cornel J.H., Bode C., Huber K., Nicolau J.C., Ruzyllo W., Harrington R.A., Tricoci P. Validation of BARC Bleeding Criteria in Patients With Acute Coronary Syndromes: The TRACER Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2016, vol. 67, no. 18, pp. 2135-2144. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.056.
37. Pollack C.V., Amin A., Wang T., Deitelzweig S., Cohe M., Slatery D., Fanikos J., Dilascia C., Tudor R., Kaatz S. Contemporary NSTEMI management: the role of the hospitalist. *Hosp Pract*, 2020, vol. 48, no. 1, pp. 1-11. doi: 10.1080/21548331.2020.1701329.
38. Firoozabadi R., Gregg R.E., Babaeizadeh S. Intelligent use of advanced capabilities of diagnostic ECG algorithms in a monitoring environment. *J Electrocardiol*, 2017, vol. 50, no. 5, pp. 615-619. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.04.013.
39. Amann M., Gaiser F., Schwenk S.I., Rahimi F., Schmitz R., Mashayekhi K., Ferenc M., Neumann F.J., Valina C.M., Hochholzer W. Evaluation of a 1-hour troponin algorithm for diagnosing myocardial infarction in high-risk patients admitted to a chest pain unit: the prospective FAST-MI cohort study. *BMJ Open*, 2019, vol. 9, no. 11, pp. e032124. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032124.
40. Reichlin T., Twerenbold R., Reiter M., Steuer S., Bassetti S., Balmelli C., Winkler K., Kurz S., Stelzig C., Freese M., Drexler B., Haaf P., Zellweger C., Osswald S., Mueller C. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med*, 2012, vol. 125, no. 12, pp. 1205-1213, e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.07.015.
41. Yao W., Gao Y., Wan Z. Serum Metabolomics Profiling to Identify Biomarkers for Unstable Angina. *Biomed Res Int*, 2017, pp. 7657306. doi: 10.1155/2017/7657306.
42. Dadkhah S., Almuwaqqat Z., Sulaiman S., Husein H., Nguyen Q., Ali S., Taskesen T. Sensitive Troponin I and Stress Testing in the Emergency Department for the Early Management of Chest Pain Using 2-Hour Protocol. *Crit Pathw Cardiol*, 2017, vol. 16, no. 3, pp. 89-92. doi: 10.1097/HPC.0000000000000115.
43. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Glob Heart*, 2018, vol. 13, no. 4, pp. 305-338. doi: 10.1016/j.gheart.2018.08.004.
44. Elfaraway A., Hassan M., Nagy M., ElGindy A., Elmahdy M.F. Impact of fractional flow reserve on decision-making in daily clinical practice: A single center experience in Egypt. *Egypt Heart J*, 2018, vol. 70, no. 3, pp. 161-165. doi: 10.1016/j.ehj.2017.12.007.

45. Van Belle E., Baptista S.B., Raposo L., Henderson J., Rioufol G., Santos L., Pouillot C., Ramos R., Cuisset T., Calé R., Teiger E., Jorge E., Belle L., Machado C., Barreau D., Costa M., Hansen M., Oliveira E., Besnard C., Costa J., Dallongeville J., Pipa J., Sideris G., Fonseca N., Bretelle C., Guardado J., Lhoest N., Silva B., Barnay P., Sousa M.J., Leborgne L., Silva J.C., Vincent F., Rodrigues A., Seca L., Fernandes R., Dupouy P.; PRIME-FFR Study Group. Impact of Routine Fractional Flow Reserve on Management Decision and 1-Year Clinical Outcome of Patients With Acute Coronary Syndromes: PRIME-FFR (Insights From the POST-IT [Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease] and R3F [French FFR Registry] Integrated Multicenter Registries - Implementation of FFR [Fractional Flow Reserve] in Routine Practice). *Circ Cardiovasc Interv*, 2017, vol. 10, no. 6, pp. e004296. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004296.
46. Miller C.D., Stoppra J.P., Mahler S.A., Case L.D., Vasu S., Bell R.A., Hundley W.G. ACES (Accelerated Chest Pain Evaluation With Stress Imaging) Protocols Eliminate Testing Disparities in Patients With Chest Pain. *Crit Pathw Cardiol*, 2019, vol. 18, no. 1, pp. 5-9. doi: 10.1097/HPC.0000000000000161.
47. Cai Z., Dai J., Wu D., Qiu J., Ma J., Li G., Zhu W., Lei H., Huang W., Zhang H., Xu L. The value of 3-dimensional longitudinal strain in the evaluation of complex coronary lesions in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patient. *Medicine (Baltimore)*, 2016, vol. 95, no. 39, pp. e4667. doi: 10.1097/MD.00000000000004667.
48. Nesukay E.G., Danilenko A.A. Rol spekl-treking echokardiografi v diagnostike i lechenii serdechno-sosudistichykh zabolovaniy [Role of speckle tracking echocardiography in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases]. *Arterialnaya gipertenziya (Kiev)*, 2018, no. 2(58), pp. 33-43. doi: 10.22141/2224-1485.2.58.2018.131064. (in Russian).
49. D'Andrea A., Cocchia R., Caso P., Riegler L., Scarafie R., Salerno G., Golia E., Di Salvo G., Calabrò P., Bigazzi M.C., Liccardo B., Esposito N., Cuomo S., Bossone E., Russo M.G., Calabrò R. Global longitudinal speckle tracking strain is predictive of left ventricular remodeling after coronary angioplasty in patients with recent non-ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 2011, vol. 153, no. 2, pp. 185-191.
50. Durand E., Bauer F., Mansencal N., Azarine A., Diebold B., Hagege A., Perdrix L., Gilard M., Jobic Y., Eltchaninoff H., Bensalah M., Dubourg B., Caudron J., Niarra R., Chatellier G., Dacher J.N., Mousseaux E. Head-to-head comparison of the diagnostic performance of coronary computed tomography angiography and dobutamine-stress echocardiography in the evaluation of acute chest pain with normal ECG findings and negative troponin tests: A prospective multicenter study. *Int J Cardiol*, 2017, vol. 15, no. 241, pp. 463-469. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.129.
51. Hollander J.E., Than M., Mueller C. State-of-the-Art Evaluation of Emergency Department Patients Presenting With Potential Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, 2016, vol. 134, no. 7, pp. 547-564. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021886.
52. Budoff M.J., Mayrhofer T., Ferencik M., Bittner D., Lee K.L., Lu M.T., Coles A., Jang J., Krishnam M., Douglas P.S., Hoffmann U.; PROMISE Investigators. Prognostic Value of Coronary Artery Calcium in the PROMISE Study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation*, 2017, vol. 136, no. 21, pp. 1993-2005. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030578.
53. Takamura K., Fujimoto S., Kondo T., Hiki M., Kawaguchi Y., Kato E., Daida H. Incremental Prognostic Value of Coronary Computed Tomography Angiography: High-Risk Plaque Characteristics in Asymptomatic Patients. *J Atheroscler Thromb*, 2017, vol. 24, no. 11, pp. 1174-1185. doi: 10.5551/jat.39115.
54. Søgaard M.H., Linde J.J., Kühl J.T., Kelbæk H., Hove J.D., Fornitz G.G., Jørgensen T.B.S., Heitmann M., Kragelund C., Hansen T.F., Abdulla J., Engstrøm T., Jensen J.S., Wiegandt Y.T., Høfsten D.E., Køber L.V., Køfoed K.F. Value of Myocardial Perfusion Assessment With Coronary Computed Tomography Angiography in Patients With Recent Acute-Onset Chest Pain. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, vol. 11, no. 11, pp. 611-621. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.09.022.
55. Holm N.R., Andreasen L.N., Walsh S., Kajander O.A., Witt N., Eek C., Knaapen P., Koltowski L., Gutiérrez-Chico J.L., Burzotta F., Kockman J., Ormiston J., Santos-Pardo I., Laanmets P., Mylotte D., Madsen M., Hjort J., Kumsars I., Råmunddal T., Christiansen E.H. Rational and design of the European randomized Optical Coherence Tomography Optimized Bifurcation Event Reduction Trial (OCTOBER). *Am Heart J*, 2018, vol. 205, pp. 97-109. doi: 10.1016/j.ahj.2018.08.003.
56. Hoshino M., Yonetsu T., Yuki Y., Inoue K., Kanaji Y., Usui E., Lee T., Kakuta T. Optical Coherence Tomographic Features of Unstable Coronary Lesions Corresponding to Histopathological Intraplaque Hemorrhage Evaluated by Directional Coronary Atherectomy Specimens. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, vol. 11, no. 14, pp. 1414-1415. doi: 10.1016/j.jcin.2018.04.013.
57. Saremi F. Cardiac MR Imaging in Acute Coronary Syndrome: Application and Image Interpretation. *Radiology*, 2017, vol. 282, no. 1, pp. 17-32. doi: 10.1148/radiol.2016152849.
58. Oshita A., Kawakami H., Miyoshi T., Seike F., Matsuoka H. Characterization of high-intensity plaques on noncontrast T1-weighted magnetic resonance imaging by coronary angioscopy. *J Cardiol*, 2017, vol. 70, no. 6, pp. 520-523. doi: 10.1016/j.jcc.2017.04.009.
59. Balla C., Pavesini R., Ferrari R. Treatment of Angina: Where Are We? *Cardiology*, 2018, vol. 140, no. 1, pp. 52-67. doi: 10.1159/000487936.
60. Mehta S.R., Wood D.A., Storey R.F., Mehran R., Bainey K.R., Nguyen H., Meeks B., Di Pasquale G., López-Sendón J., Faxon D.P., Mauri L., Rao S.V., Feldman L., Steg P.G., Avezum Á., Sheth T., Pinilla-Echeverri N., Moreno R., Campo G., Wrigley B., Kedev S., Sutton A., Oliver R., Rodés-Cabau J., Stankovic G., Welsh R., Lavi S., Cantor W.J., Wang J., Nakamya J., Bangdiwala S.I., Cairns J.A.; COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2019, vol. 381, no. 15, pp. 1411-1421. doi: 10.1056/NEJMoa1907775.
61. Vogrin S., Harper R., Paratz E., MacIsaac A., Burchell J., Smith B., Scott A., Yong J., Sundararajan V. Comparative Effectiveness of Routine Invasive Coronary Angiography for Managing Unstable Angina. *Ann Intern Med*, 2017, vol. 166, no. 11, pp. 783-791. doi: 10.7326/M16-2420.
62. Prejean S.P., Din M., Reyes E., Hage F.G. Guidelines in review: Comparison of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes and the 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *J Nucl Cardiol*, 2018, vol. 25, no. 3, pp. 769-776. doi: 10.1007/s12350-017-1137-z.
63. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.-P., Falk V., Head S.J., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2019, vol. 40, no. 2, pp. 87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
64. Køfoed K.F., Kelbæk H., Hansen P.R., Torp-Pedersen C., Høfsten D., Kløvgård L., Holmvang L., Helqvist S., Jørgensen E., Galatius S., Pedersen F., Bang L., Saunamäki K., Clemmensen P., Linde J.J., Heitmann M., Nielsen W.O., Raymond I.E., Kristiansen O.P., Svendsen I.H., Bech J., Vall-Lamora D.M.H., Kragelund C., Hansen T.F., Hove D.J., Jørgensen T., Fornitz G.G., Steffensen R., Jurlander B., Abdulla J., Lyngbæk S., Elming H., Therkelsen S.K., Abildgaard U., Jensen J.S., Gislason G., Køber L.V., Engstrøm T. Early Versus Standard Care Invasive Examination and Treatment of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation*, 2018, vol. 138, no. 24, pp. 2741-2750. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037152.
65. De Backer O., Lønborg J., Helqvist S., Warnøe J., Kløvgård L., Holmvang L., Pedersen F., Tilsted H.H., Raungaard B., Jørgensen E., Køber L., Høfsten D.E., Kelbæk H., Engstrøm T. Characterisation of lesions undergoing ischaemia-driven revascularisation after complete revascularisation versus culprit lesion only in patients with STEMI and multivessel disease: a DANAMI-3-PRIMULTI substudy. *EuroIntervention*, 2019, vol. 15, no. 2, pp. 172-179. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00766.
66. Price M.J., Saito S., Shlofmitz R.A., Spriggs D.J., Attubato M., McLaurin B., Almonacid P.A., Brar S., Liu M., Moe E., Mehran R. First Report of the Resolute Onyx 2.0-mm Zotarolimus-Eluting Stent for the Treatment of Coronary Lesions With Very Small Reference Vessel Diameter. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, vol. 10, no. 14, pp. 1381-1388. doi: 10.1016/j.jcin.2017.05.004.
67. Wijeyesundera H.C., Sidhu M.S., Bennell M.C., Qiu F., Ko D.T., Knudsen M.L., Tu J.V., Boden W.E. Predictors of Initial Revascularization Versus Medical Therapy Alone in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome Undergoing an Invasive Strategy. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, vol. 9, no. 7, pp. e003592. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003592.
68. Bakır A.O., Doğan Y., Şarlı B., Şahin Ö., Demirci E., Akpek M., Özkan E., Arınc H., Sağlam H. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D levels and the SYNTAX score in patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol*, 2017, vol. 17, no. 4, pp. 293-297. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6977.
69. Iwańczyk S., Hiczkiewicz J., Araszkiewicz A., Łanocha M., Adamczak D., Faron W., Grajek S., Lesiak M. Evaluation of bioresorbable vascular scaffolds in acute coronary syndrome: A two-center, one-year follow-up analysis. *Cardiol J*, 2018, vol. 25, no. 4, pp. 479-486. doi: 10.5603/CJ.a2017.0131.
70. Kobayashi Y., Lønborg J., Jong A., Nishi T., De Bruyne B., Høfsten D.E., Kelbæk H., Layland J., Nam C.W., Pijls N.H.J., Tonino P.A.L., Warnøe J., Oldroyd K.G., Berry C., Engstrøm T., Fearon W.F.; DANAMI-3-PRIMULTI, FAME, and FAMOUS-NSTEMI Study Investigators. Prognostic Value of the Residual SYNTAX Score After Functionally Complete Revascularization in ACS. *J Am Coll Cardiol*, 2018, vol. 72, no. 12, pp. 1321-1329. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.069.
71. Liakopoulos O.J., Schlachtenberger G., Wendt D., Choi Y.H., Slottosch I., Welp H., Schiller W., Martens S., Welz A., Neuhaus M., Jakob H., Wahlers T., Thielmann M. Early Clinical Outcomes of Surgical Myocardial Revascularization for Acute Coronary Syndromes Complicated by Cardiogenic Shock: A Report From the North-Rhine-Westphalia Surgical Myocardial Infarction Registry. *J Am Heart Assoc*, 2019, vol. 8, no. 10, pp. e012049. doi: 10.1161/JAHA.119.012049.
72. Bueno H., de Graeff P., Richard-Lordereau I., Emmerich J., Fox K.A., Friedman C.P., Gaudin C., El-Gazayerly A., Goldman S., Hemmrich M., Henderson R.A., Himmelmann A., Irs A., Jackson N., James S.K., Katus H.A., Laslop A., Laws I., Mehran R., Ong S., Prasad K., Roffi M., Rosano G.M., Rose M., Sinnaeve P.R., Stough W.G., Thygesen K., Van de Werf F., Varin C., Verheugt F.W., de los Angeles Alonso García M. Report of the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table regulatory workshop update of the evaluation of new agents for the treatment of acute coronary syndrome: Executive summary. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2016, Jun 29, pp. 2048872616649859.
73. Li Y.H., Wang Y.C., Wang Y.C., Liu J.C., Lee C.H., Chen C.C., Hsieh I.C., Kuo F.Y., Huang W.C., Sung S.H., Chiu C.Z., Hsu J.C., Jen S.L., Hwang J.J., Lin J.L. 2018 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology, Taiwan Society of Emergency Medicine and Taiwan Society of Cardiovascular Interventions for the management of non

- ST-segment elevation acute coronary syndrome. Writing Group of 2018 Taiwan Guidelines for the Management of Non ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Formos Med Assoc*, 2018, vol. 117, no. 9, pp. 766-790. doi: 10.1016/j.jfma.2018.06.002.
74. Jukema J.W., Lettino M., Widimsky P., Danchin N., Bardaji A., Barrabes J.A., Cequier A., Claeys M.J., De Luca L., Dörler J., Erlinge D., Erne P., Goldstein P., Koul S.M., Lemesle G., Lüscher T.F., Matter C.M., Montalescot G., Radovanovic D., Lopez-Sendón J., Tousek P., Weidinger F., Weston C.F., Zaman A., Zeymer U.; PIRAEUS group. Contemporary registries on P2Y12 inhibitors in patients with acute coronary syndromes in Europe: overview and methodological considerations. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2015, vol. 1, no. 4, pp. 232-44. doi: 10.1093/ehjcvp/pvv024.
 75. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.-P., Costa F., Jeppsson A., Jüni P., Kastrati A., Kolh P., Mauri L., Montalescot G., Neumann F.-J., Petricevic M., Roffi M., Steg P.G., Windecker S., Zamorano J.L., Levine G.N. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2018, vol. 39, no. 3, pp. 213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
 76. Cui M., Tu C.C., Chen E.Z., Wang X.L., Tan S.C., Chen C. A Cost-Effectiveness Analysis of Clopidogrel for Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome in China. *Adv Ther*, 2016, vol. 33, no. 9, pp. 1600-1611. doi: 10.1007/s12325-016-0375-9.
 77. Schüpke S., Neumann F.J., Menichelli M., Mayer K., Bernlochner I., Wöhrle J., Richardt G., Liebetrau C., Witzensbichler B., Antoniucci D., Akin I., Bott-Flügel L., Fischer M., Landmesser U., Katus H.A., Sibbing D., Seyfarth M., Janisch M., Boncompagni D., Hilz R., Rottbauer W., Okrojek R., Möllmann H., Hochholzer W., Migliorini A., Casse S., Mollo P., Xhepa E., Kufner S., Strehle A., Leggewie S., Allali A., Ndrepepa G., Schühlen H., Angiolillo D.J., Hamm C.W., Hafelmeier A., Tölg R., Trenk D., Schunkert H., Laugwitz K.L., Kastrati A.; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2019, vol. 381, no. 16, pp. 1524-1534. doi: 10.1056/NEJMoa1908973.
 78. Silvain J., Rakowski T., Lattuca B., Liu Z., Bolognese L., Goldstein P., Hamm C., Tanguay J.F., Ten Berg J., Widimsky P., Miller D., Portal J.J., Collet J.P., Vicaut E., Montalescot G., Dudek D.; ACCOAST Investigators. Interval From Initiation of Prasugrel to Coronary Angiography in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2019, vol. 73, no. 8, pp. 906-914. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.055.
 79. Mitkovskaya N.P., Abelskaya I.S., Zhuravkov M.A., Galizkaya S.S., Statkevich T.V., Postoyalko A.S., Medvedev D.G., Bosyakov S.M., Yablonskiy O.L. Prognostic value of reindiviruyuschich koronarnykh sobytiy u pacientov s OKS pod'emom segmenta ST posle effektivnoy endovaskulyarnoy reperfuzii [Prediction of recurrent coronary events in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome after effective endovascular reperfusion]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2016, no. 1(44), pp. 32-44. (in Russian).
 80. Sliva J., Charalambous C., Bultas J., Karetová D. A new strategy for the treatment of atherothrombosis - inhibition of inflammation. *Physiol Res*, 2019, vol. 68, suppl 1, pp. S17-S30. doi: 10.33549/physiolres.934327.
 81. Bonaca M.P., Nault P., Giugliano R.P., Keech A.C., Pineda A.L., Kanevsky E., Kuder J., Murphy S.A., Jukema J.W., Lewis B.S., Tokgozoglu L., Somaratne R., Sever P.S., Pedersen T.R., Sabatine M.S. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*, 2018, vol. 137, no. 4, pp. 338-350. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235.
 82. Japaridze L., Sadunishvili M. The short-term effect of atorvastatin plus ezetimibe therapy versus atorvastatin monotherapy on clinical outcome in acute coronary syndrome patients by gender. *Kardiol Pol*, 2017, vol. 75, no. 8, pp. 770-778. doi: 10.5603/KP.a2017.0074.
 83. Giugliano R.P., Pedersen T.R., Park J.G., De Ferrari G.M., Gaciong Z.A., Ceska R., Toth K., Gouni-Berthold I., Lopez-Miranda J., Schiele F., Mach F., Ott B.R., Kanevsky E., Pineda A.L., Somaratne R., Wasserman S.M., Keech A.C., Sever P.S., Sabatine M.S.; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolucumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*, 2017, vol. 390, no. 10106, pp. 1962-1971. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0.
 84. Karpov Yu.A. Ingibitory PCSK9 v uluchshenii prognoza u pacientov posle ostrogo koronarnogo sindroma: dannye issledovaniya ODYSSEY OUTCOMES. *Razional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2018, no. 14(6), pp. 922-934. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934. (in Russian).
 85. Schwartz G.G., Ballantyne C.M., Barter P.J., Kallend D., Leiter L.A., Leitersdorf E., McMurray J.J.V., Nicholls S.J., Olsson A.G., Shah P.K., Tardif J.C., Kittelson J. Association of Lipoprotein(a) With Risk of Recurrent Ischemic Events Following Acute Coronary Syndrome: Analysis of the dal-Outcomes Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 2018, vol. 3, no. 2, pp. 164-168. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3833.
 86. Pavasini R., Camici P.G., Crea F., Danchin N., Fox K., Manolis A.J., Marzilli M., Rosano G.M.C., Lopez-Sendon J.L., Pinto F., Balla C., Ferrari R. Anti-anginal drugs: Systematic review and clinical implications. *Int J Cardiol*, 2019, vol. 283, pp. 55-63.
 87. Qiang F., Seedahmed S.M., Jiayong Y., Hui L. An Investigation on the Effect of Extremely Low Frequency Pulsed Electromagnetic Fields on Human Electrocardiograms (ECGs). *Int J Environ Res Public Health*, 2016, vol. 13, no. 11, pp. E1171. DOI: 10.3390/ijerph13111171.
 88. Elmas O. Effects of electromagnetic field exposure on the heart: a systematic review. *Toxicol Ind Health*, 2016, vol. 32, no. 1, pp. 76-82. doi: 10.1177/0748233713498444.
 89. Elshawi A.M., Hamada H.A., Mosaad D., Ragab I.M.A., Koura G.M., Alrawaili S.M. Effect of pulsed electromagnetic field on nonspecific low back pain patients: a randomized controlled trial. *Toxicol Ind Health*, 2016, vol. 32, no. 1, pp. 76-82. doi: 10.1177/0748233713498444.
 90. Hannemann P., Göttgens K.W., van Wely B.J., Kolkman K.A., Werre A.J., Poeze M., Brink P.R. Pulsed Electromagnetic Fields in the treatment of fresh scaphoid fractures. A multicenter, prospective, double blind, placebo controlled, randomized trial. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011, vol. 6, no. 12, pp. 90. doi: 10.1186/1471-2474-12-90.
 91. Advranti P., Nicoletti S., Setti S., Ampollini A., de Girolamo L. Effect of pulsed electromagnetic field therapy in patients undergoing total knee arthroplasty: a randomised controlled trial. *Int Orthop*, 2014, vol. 38, no. 2, pp. 397-403. doi: 10.1007/s00264-013-2216-7.
 92. Moretti B., Notarnicola A., Moretti S., De Terlizzi F., Pesce V., Patella V. I-ONE therapy in patients undergoing total knee arthroplasty: a prospective, randomized and controlled study. *BMC Musculoskelet Disord*, 2012, vol. 6, no. 13, pp. 88. doi: 10.1186/1471-2474-13-88.
 93. Mitkovskaya N.P. *Metody ekstrakorporal'noy korrekzii gomeostaza i intensivnoy medikamentoznoy terapii sistemnykh zabolevaniy soedini-tel'noy tkani* [Methods of extracorporeal correction of homeostasis and intensive drug therapy of systemic diseases of the connective tissue]. Izd. 2-e pererab. i dop. Minsk, 2004. 260 s. (in Russian).
 94. Kirkovsky V., Mansurov V., Mitkovskaya N., Moukharskaya J. Biological physics aspects of rheological properties of blood after the influence of low-frequency magnetic field. *4th International Conference on Biological Physics*. Kyoto, Japan, 2001, pp. 88.
 95. Golyshko V.S., Snezhizkiy V.A. Vliyaniye ekstrakorporal'noy autogemomagnitoterapii na dinamiku zitokinov v kompleksnom lechenii ostrogo infarkta miokarda [The influence of extracorporeal autogemomagnitotherapy on the dynamics of cytokines in complex treatment of acute myocardial infarction]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2012, no. 4(40), pp. 39-41. (in Russian).
 96. Laskina O.V., Kirkovskiy V.V., Levin V.I., Mitkovskaya N.P. Ekstrakorporalnaya autogemomagnitoterapiya v kompleksnom lechenii pa-zientov s ostrym koronarnym sindromom bez podema segmenta ST [Extracorporeal autogemomagnitotherapy in the complex treatment of patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 497-499. (in Russian).
 97. Hamblin M.R. Ultraviolet Irradiation of Blood: "The Cure That Time Forgot"? *Adv Exp Med Biol*, 2017, vol. 996, pp. 295-309. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_25.
 98. Wu X., Hu X., Hamblin M.R. Ultraviolet blood irradiation: Is it time to remember "the cure that time forgot"? *J Photochem Photobiol B*, 2016, vol. 157, pp. 89-96. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.02.007.
 99. Zaleskaya G.A., Laskina O.V. Regul'yatornoe vliyaniye nizkointensivnogo opti-cheskogo izlucheniya na oksigenaziyu obluhaemoy krovi i metabolicheskie pro-zessy [Regulatory Effect of Low-Intensity Optical Radiation on Oxygenation of Blood Irradiated In Vivo and Metabolic Processes]. *Zhurnal prikladnoy spektroskopii*, 2016, vol. 83, no. 1, pp. 81-88. (in Russian).
 100. Lattuca B., Kerneis M., Zeitouni M., Cayla G., Guedeney P., Collet J.P., Montalescot G., Silvain J. Elderly Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Patient-Centered Approach. *Drugs Aging*, 2019, vol. 36, no. 6, pp. 531-539. doi: 10.1007/s40266-019-00663-y.
 101. Usta C., Bedel A. Update on pharmacological treatment of acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation myocardial infarction in the elderly. *J Geriatr Cardiol*, 2017, vol. 14, no. 7, pp. 457-464. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.07.005.
 102. Fanaroff A.C., Roe M.T., Clare R.M., Lokhnygina Y., Navar A.M., Giugliano R.P., Wiviott S.D., Tershakovec A.M., Braunwald E., Blazing M.A. Competing Risks of Cardiovascular Versus Noncardiovascular Death During Long-Term Follow-Up After Acute Coronary Syndromes. *J Am Heart Assoc*, 2017, vol. 6, no. 9, pp. e005840. doi: 10.1161/JAHA.117.005840.
 103. Del Castillo S.V., Ladislao A.A., Sánchez G.V., Onandia Gandarias J.J., de Bobadilla C.F.Á., Sánchez R.I., Zaldumbide I.E. Influence of Cardiovascular Risk in the Prediction and Timing of Cardiac Events After Exercise Echocardiogram Testing Without Ischemia. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017, vol. 70, no. 9, pp. 736-743. doi: 10.1016/j.rec.2016.11.040.
 104. Kuzmina, N.M., Maksimov, N.I. High-technological medical aid in acute coronary syndrome in the Udmurt Republic. *Avicenna Bull.*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 37-41.



ЕЩЁ 736 МАМИНЫХ ИСТОРИЙ

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

Защищая то, что действительно имеет значение

По данным исследования COMPASS добавление Ксарелто® 2,5 мг 2 р/день к терапии АСК у пациентов с хронической ИБС способствует^{1,*}:

↓ 26%

снижению риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта^{1,*}

↓ 23%

снижению риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС^{1,*}

↓ 44%

снижению риска инсульта^{1,*}



Ацетилсалициловая кислота
75–100 мг 1 раз/день



Ксарелто®
2,5 мг 2 раза/день

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений^{1,*}

Пациент на фотографии не является реальным пациентом.

1. Эйкельбум Дж. В., Коннолли С. Дж., Бош Дж. И др. «Применение ривароксабана в комбинации с аспирином или без него у пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании» Ланцет 2017; 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

*В сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой

Имеются противопоказания и побочные действия. Безопасность и эффективность Ксарелто® при лечении беременных женщин не установлена. Противопоказан во время кормления грудью. Не рекомендуется к применению у детей и подростков младше 18 лет. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Ксарелто® 2,5 мг (КЛС № 7 от 29.07.2019) г. Рег. уд. МЗ РБ ЛС № 10273/14/16/19 от 29.07.2019



За дополнительной информацией, а также если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество продукции компании Байер, обратитесь, пожалуйста, по адресу:

ООО «Байер ВР»

220089, Минск, пр-т Дзержинского, 57, 14 эт.

Тел.: +375(17) 239-54-20.

Факс +375(17) 336-12-36

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО.

Информация носит рекламный характер.

Для использования среди профессионалов здравоохранения.