

lation 1995 Feb 1 V 9:698–706.

10. Hansson L., Lindholm L., Ekborn T. et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension -2 study // *Lancet* 1999; 354:1751–6.

11. Philipp T., Anlauf M., Distler A., Holzgreve H., Michaelis J., Wellek S. Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study. HANE Trial Research Group // *BMJ*; 1997, V3 Issue 15: 154–9.

12. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L., Lanke J., Hedner T., Niklason A., Luomanmaki K., Dahlöf B., de Faire U., Morlin C., Karlberg B.E., Wester P.O., Björck J.E. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial // *Lancet* 1999; V 353, 9153: 611–6.

13. Estacio R.O., Schrier R.W. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial // *American Journal of Cardiology* 1998; V.82, 9B:9R14R.

14. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ* 1999 Jan 2;318(7175):29.

15. Tatti P., Pahor M., Byington R.P., Di Mauro P., Guarisco R., Strollo G., Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM // *Diabetes Care* 1998; 21, 4: 597–603.

16. Wing L.M., Reld C.M., Ryan P. et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly // *N Engl J Med* 2003; 348(7):583–92.

17. <http://www.cardiosource.com/.2885483.htm>

18. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I., Oren S., Viskoper R., Watts R.W., Cooper M.E. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study // *BMJ*; 321, 7274: 1440–1444.

Современное лечение острого коронарного синдрома без подъёмов сегмента ST на ЭКГ

Н.А. Грацианский

Центр атеросклероза НИИ
Физико-химической медицины Росздрава,
Москва

Рекомендации ВНОК по лечению больных острым коронарным синдромом без подъёмов сегмента ST

Экспертами Всероссийского общества кардиологов в соответствующих рекомендациях предложен алгоритм лечения больных острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST на ЭКГ (ОКСБПST) [1]. Основное в лечении – применение антитромботических средств, что определяется ведущим патогенетическим механизмом обострения коронарной болезни сердца – внутрисосудистым тромбозом.

Согласно этому алгоритму у больного с клинической картиной, заставляющей подозревать острый коронарный синдром, при отсутствии смещений ST вверх от изоэлектрической линии должен быть начат или продолжен аспирин (в дозе 100–325 мг) и начато введение гепарина – подкожно низкомолекулярного (НМГ) или внутривенно нефракционированного (НФГ). В тексте рекомендаций содержатся указания на предпочтительность одного из НМГ – эноксапарина – по отношению к НФГ и другим НМГ. Она определяется в отношении НФГ сведениями о несколько большей эффективности из мета-анализа сравнительных испытаний эноксапарина и НФГ, а по отношению к другим НМГ – тем, что сведений об их превосходстве над НФГ нет. Применение эноксапарина, как и других НМГ, не требует лабораторного контроля, может быть довольно длительным.

После начала терапии производится оценка риска осложнений, базирующаяся на данных как одномоментного обследования, так и наблюдения в течение 8–12 часов. Основной характеристикой риска является уровень сердечных тропонинов в

крови. При его повышении диагностируется инфаркт миокарда без подъёмов сегмента ST и констатируется, что риск развития крупноочагового инфаркта миокарда и смерти достаточно высок для оправдания более активной терапии. Кроме того, признаками повышенного риска упомянутых неблагоприятных событий являются некоторые характеристики, выявляемые при первом осмотре больного (см. таблицу) и при дальнейшем наблюдении, такие как [1, 3]:

- повторные эпизоды ишемии миокарда – либо повторяющаяся боль, либо динамика сегмента ST, особенно депрессии или преходящие подъёмы сегмента ST;
- ранняя постинфарктная стенокардия;
- повышение содержания в крови сердечных тропонинов (I или T) или МВ КФК;
- развитие гемодинамической нестабильности – гипотензия, признаки застойной сердечной недостаточности за период наблюдения;
- серьёзные нарушения ритма – повторные эпизоды желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков;
- изменения на ЭКГ, которые не позволяют оценить (выявить) отклонения сегмента ST;
- диабет.

Как уже отмечено, обнаружение признаков высокого риска подразумевает активизацию терапии, в частности добавление второго антитромботического агента с механизмом действия, отличным от механизма действия аспирина. В качестве такого агента используется клопидогрель. Ударная доза препарата, обеспечивающая быстрое начало его действия, составляет 300 мг. Параллельно, естественно, проводится симптоматическая терапия, заключающаяся преимущественно в использовании β-блокаторов (без предпочтения какого-либо препарата) и нитратов, включая их парентеральное введение.

Возможно и дальнейшее усиление антитромботической терапии присоединением внутривенной инфузии третьего антитромботического агента –

Таблица. Оценка риска неблагоприятных событий – смерти, (ре)инфаркта миокарда, повторной тяжёлой ишемии, требующей инвазивного вмешательства, – у больных ОКСБП ST – I (Система TIMI). Основана на данных исследования TIMI 11B

Показатели	Риск, баллы
Возраст старше 65 лет	1
Более 3 коронарных ФР	1
Стеноз(ы) КА на выполненной ранее КАГ	1
Наличие смещений сегмента ST	1
Более 2 приступов стенокардии в предшествующие 24 часа	1
Применение аспирина в последние 7 дней	1
Повышение уровня(ей) «сердечных маркеров»	1
Максимальное число баллов	7

препарата группы антагонистов гликопротеинов ПВ/ПИА (эптифибатид, тирофибан). Последнее в Российских рекомендациях «опционально», что отражало отсутствие убедительных данных об эффективности этих средств в схеме лечения, не включающей чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ).

При достижении стабилизации состояния применение эноксапарина может быть прекращено. Целесообразна быстрая активизация больного и выполнение обследования для оценки лёгкости провокации ишемии и выявления показаний к плановому инвазивному лечению.

Если признаки высокого риска сохраняются или появляются, возникает потребность в инвазивном лечении, которому предшествует ангиографическое исследование коронарных артерий. Если в лечебном учреждении отсутствуют возможности для такого обследования и последующего вмешательства, рекомендации ВНОК предусматривают перевод в учреждение, имеющее такие возможности.

У больного, получающего эноксапарин, ЧКВ может быть выполнено без перехода на НФГ. Соответствующий алгоритм, предложенный J. Montalescot и соавт., включён в рекомендации ВНОК. Однако некоторые инвазивные кардиологи, особенно в США, предпочитают при осуществлении ЧКВ использовать НФГ. Другой проблемой, связанной с инвазивным лечением, является необходимость прекращения приёма клопидогреля за несколько дней до операции коронарного шунтирования. В случае «коронарной анатомии», определяющей выбор именно хирургического вмешательства, терапия клопидогрелем может привести к задержке выполнения операции или к применению метода, не обеспечивающего в этой ситуации полной реваскуляризации (т. е. ЧКВ).

После стабилизации состояния, независимо от метода её достижения, приступают к осуществлению вторичной профилактики, к которой, в частности, относится применение статинов. Считается важным, чтобы оно было начато в период госпитализации больного. Согласно действующим Российским рекомендациям целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности должен быть не выше 2,6 ммоль/л. Что касается выбора препарата, то в серьёзных испытаниях, начинавшихся довольно рано по отношению к моменту развития ОКС, изучался аторвастатин.

К обязательным мерам вторичной профилактики относится дальнейший постоянный приём аспирина, сопровождающийся приёмом клопидогреля в дозе 75 мг/сут не менее трёх месяцев (желательно до истечения 12 месяцев) после возникновения ОКС.

У больных, перенёсших ОКСБПСТ, очевидно целесообразно использование одного из ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (хотя объективных подтверждений такой необходимости именно у этого контингента больных нет).

Некоторые новые сведения о результатах лечения ОКСБПСТ

Со времени выпуска рекомендаций ВНОК (и действующих документов Европейского кардиологического общества и Американских Ассоциации сердца и Коллегии Кардиологов [2, 3]) выполнено несколько исследований, результаты которых дают основания к обсуждению целесообразности пересмотра некоторых положений существующих рекомендаций.

ОASIS 5: Фондапаринукс и клиническое значение кровотечений

К таким исследованиям, прежде всего, относится сравнительное испытание эффективности и без-

опасности эноксапарина и фондапаринукса при ОКСБПСТ OASIS-5 [4]. Фондапаринукс – антитромботическое средство, которое избирательно ингибирует фактор Ха, играющий центральную роль в образовании тромбина. Важной для практики характеристикой препарата является возможность однократного введения в сутки.

По влиянию на первичную конечную точку испытания (смерть от любой причины, инфаркт миокарда, рефрактерная ишемия за 9 дней) эффективность обоих лекарств в OASIS-5 оказалась одинаковой, но применение фондапаринукса сопровождалось меньшим числом крупных кровотечений за тот же период времени [4]. В первые 30 дней в группе больных, получавших фондапаринукс, оказалось достоверно меньшим, чем в группе эноксапарина, число случаев смерти (соответственно 295 и 352, $p = 0,02$), и за 180 дней – случаев смерти, суммы случаев смерти и инфарктов миокарда, суммы случаев смерти, инфарктов миокарда и инсультов [5]. Исследователи связывают такой результат с неблагоприятными последствиями избытка кровотечений у леченных эноксапарином.

Единственной клинической проблемой при применении фондапаринукса оказалось существенное относительное увеличение (относительный риск 3,59) небольшой по абсолютной величине частоты тромбозов катетеров при проведении ЧКВ (8 на 3104 и 29 на 3135 больных соответственно в группах эноксапарина и фондапаринукса). Отчасти это могло объясняться более частым переходом на нефракционированный гепарин (НФГ) во время ЧКВ в группе эноксапарина. На основании данных предварительного анализа в протокол испытания была внесена поправка, предусматривающая введение НФГ во время ЧКВ. После коррекции протокола и внедрения рутинного применения НФГ перед ЧКВ различие между группами по частоте тромбозов сохранилось (существенное относительное, но очень малое абсолютное – соответственно 0,2 % у рандомизированных к эноксапарину и 0,7 % – у рандомизированных к фондапаринуксу) [4].

Данные OASIS-5 позволяют рассматривать применение фондапаринукса как потенциально предпочтительное антитромботическое вмешательство при ОКСБПСТ, особенно в случаях, когда в ближайшее время не предполагается выполнение ЧКВ. С другой стороны, они явились стимулом к более серьёзному отношению к кровотечениям. Вероятность возникновения этого, как выяснилось в OASIS-5, прогностически неблагоприятного осложнения при ОКСБПСТ постоянно возрастает в связи с всё большей активностью антитромботической терапии и всё более широким внедрением инвазивного лечения, которое требует агрессивного антитромботического сопровождения.

Роль кровотечений как фактора, повышающего риск смерти больных ОКСБПСТ, подтвердилась метаанализом данных от 34 146 больных из других испытаний (OASIS-2, CURE) и регистра OASIS [5]. При интерпретации результата нужно учесть, что более половины включённых в анализ больных взяты из исследований, где повышенный риск кровотечений был критерием исключения. Согласно этому метаанализу смертность больных, перенесших крупное кровотечение, была большей не только в первые 30 дней, но и в последующие 5 месяцев.

Приведённые выше данные OASIS-5 и мета-анализа J.W. Eikelboom дали основание C.W. Hamm и P. Bassand на конгрессе Европейского кардиологического общества 2006 г. заявить о появлении «новой концепции» лечения ОКСБПСТ, согласно которой при выборе вмешательств должен учитываться риск кровотечений [6].

Информация о препарате

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) у больных, подвергающихся «большим» ортопедическим операциям нижних конечностей, таким как операции по замещению коленного сустава, операции по замещению тазобедренного сустава, при переломе костей тазобедренного сустава, включая длительную профилактику в послеоперационном периоде.

Профилактика ВТЭО у пациентов, подвергающихся операциям на брюшной полости и имеющих риски тромбозомболических осложнений. Профилактика ВТЭ у пациентов с высоким риском таких осложнений, которым показан длительный постельный режим в период острой фазы заболевания. Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозомболии лёгочной артерии (ТЭЛА).

Лечение острого коронарного синдрома, выраженного как: нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST, с целью предотвращения сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или рефрактерной ишемии; инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST с целью предотвращения смерти, повторного инфаркта миокарда у пациентов, получающих тромболитическую терапию, или пациентов, первоначально не получавших реперфузионной терапии.

АРИКСТРА (ГлаксоСмитКляйн)

Фондапаринукс натрия

Раствор для п/к введения (1 шприц) 2,5 мг

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ/ИНФАРКТА МИОКАРДА БЕЗ ПОДЪЁМА СЕГМЕНТА ST

Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг подкожно, однократно в сутки. Лечение следует начинать как можно раньше после установления диагноза и продолжать в течение 8 дней или до выписки пациента. Для минимизации риска кровотечения плановое ЧКВ должно проводиться по возможности не ранее чем через 24 часа после введения последней дозы фондапаринукса. Если ЧКВ проводится менее чем через 6 часов после введения последней дозы Арикстры, следует уменьшить дозу нефракционированных гепаринов (если применимо). Время возобновления введения Арикстры после удаления катетера должно определяться на основании клинического состояния пациента. В клинических исследованиях лечение фондапаринуксом возобновлялось не ранее чем через 2 часа после удаления катетера. У пациентов, подвергнутых аортокоронарному шунтированию (АКШ), при возможности фондапаринукс не назначают в течение 24 часов до операции и 48 часов после АКШ.

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Побочное действие, Противопоказания, Беременность и лактация, Особые указания, Передозировка, Лекарственное взаимодействие – см. в инструкции по применению препарата.

Клопидогрель – нагрузочная доза. «Тройная антитромбоцитарная комбинация» при ЧКВ

В последние годы предпринимаются многочисленные попытки оптимизировать антитромботическое сопровождение ЧКВ. Относятся они и к процедурам, выполняемым при ОКСБПST. Изучаемыми вариантами антитромботических вмешательств являются более высокая нагрузочная доза клопидогреля (600 и 900 мг), применение альтернативного антитромбина – бивалорудина. Кроме того, важным представлялся ответ на вопрос о целесообразности использования ингибитора гликопротеинов IIb/IIIa совместно с повышенной нагрузочной дозой клопидогреля и аспирином. Ответ оказался положительным на основании результатов испытания ISAR-REACT-2, в котором тройная антитромбоцитарная комбинация оказалась более эффективной у больных высокого риска [7]. Сведения о бивалорудине пока практического интереса не представляют в связи с отсутствием препарата в России.

В Руководство Европейского кардиологического общества по ЧКВ 2005 г. уже внесена рекомендация перед срочным вмешательством у больных ОКСБПST использовать нагрузочную дозу 600 мг клопидогреля [8]. Материала для однозначного ответа на вопрос о целесообразности увеличения первой дозы клопидогреля в случаях отсутствия перспективы инвазивного лечения проведённые испытания не дали. Тем не менее сведения о более быстром наступлении однократного эффекта доз 600 и 900 мг (по сравнению со стандартными 300 мг) и об отсутствии при этом увеличения риска крупных кровотечений существуют [9]. Однако этих сведений недостаточно для изменения существующих рекомендаций в отношении неинвазивно лечённых больных, пока базирующихся на клинических данных CURE.

Инвазивное лечение

Сложности интерпретации результатов сравнительных испытаний ранней инвазивной и ранней консервативной стратегий лечения ОКС БПST и их экстраполяции на российские условия заключаются в том, что в последнее время в действительности сопоставлялись две инвазивные стратегии: одна – «как можно раньше практически для всех», другая – «сразу при возникновении показа-

ний» (что для России является также «ранней инвазивной стратегией»). Лучшим обозначением для этих стратегий является обозначение, использованное в испытании ICTUS: «ранняя инвазивная» и «селективная инвазивная» [10].

Согласно мета-анализу выполненных к 2005 г. сравнительных испытаний инвазивных стратегий лечения ОКСБПST разной степени агрессивности, действительно «ранняя» инвазивная стратегия дала несколько худшие непосредственные результаты. Её преимущество выявилось только при длительном наблюдении [11]. Причём убедительным это преимущество оказалось у больных более высокого риска – с повышенным уровнем сердечных тропонинов (т. е. инфарктом миокарда БПST) [11]. То, что ранняя инвазивная стратегия более эффективна именно у больных высокого риска, подтверждено и отдалёнными результатами испытания FRISC-II [12]. Таким образом, у больных низкого риска (т. е. без повышения тропонинов) срочное применение инвазивного лечения представляется необоснованным.

Однако при анализе результатов лечения однородных больных с повышенным уровнем тропонина Т в испытании ICTUS ранняя инвазивная стратегия не имела преимуществ по сравнению с селективной инвазивной [10]. В ICTUS эти два подхода характеризует следующий факт. В период исходной госпитализации ангиография выполнена у 98 и 53 %, процедура реваскуляризации – у 76 и 40 % больных соответственно в группах ранней и селективной инвазивной стратегии. Высказывается предположение, что таким образом в группе селективной стратегии процедуры реваскуляризации были выполнены у всех, «кому это действительно было нужно». Иначе говоря, при лечении больных, имеющих лабораторный признак высокого риска – повышенный уровень сердечного тропонина, дополнительная ориентация на клинические признаки позволяет выбрать оптимальную стратегию.

Накапливающиеся данные о результатах инвазивного лечения ОКСБПST разной степени агрессивности не опровергли правильности положений Рекомендаций ВНОК. Рекомендуемая ими стратегия практически эквивалентна «селективно инвазивной» для учреждений, имеющих возможности к её осуществлению.

арикстра®

фондапаринукс

предсказуемый
антикоагулянтный эффект

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН
И ТРОМБОЭМБОЛИИ

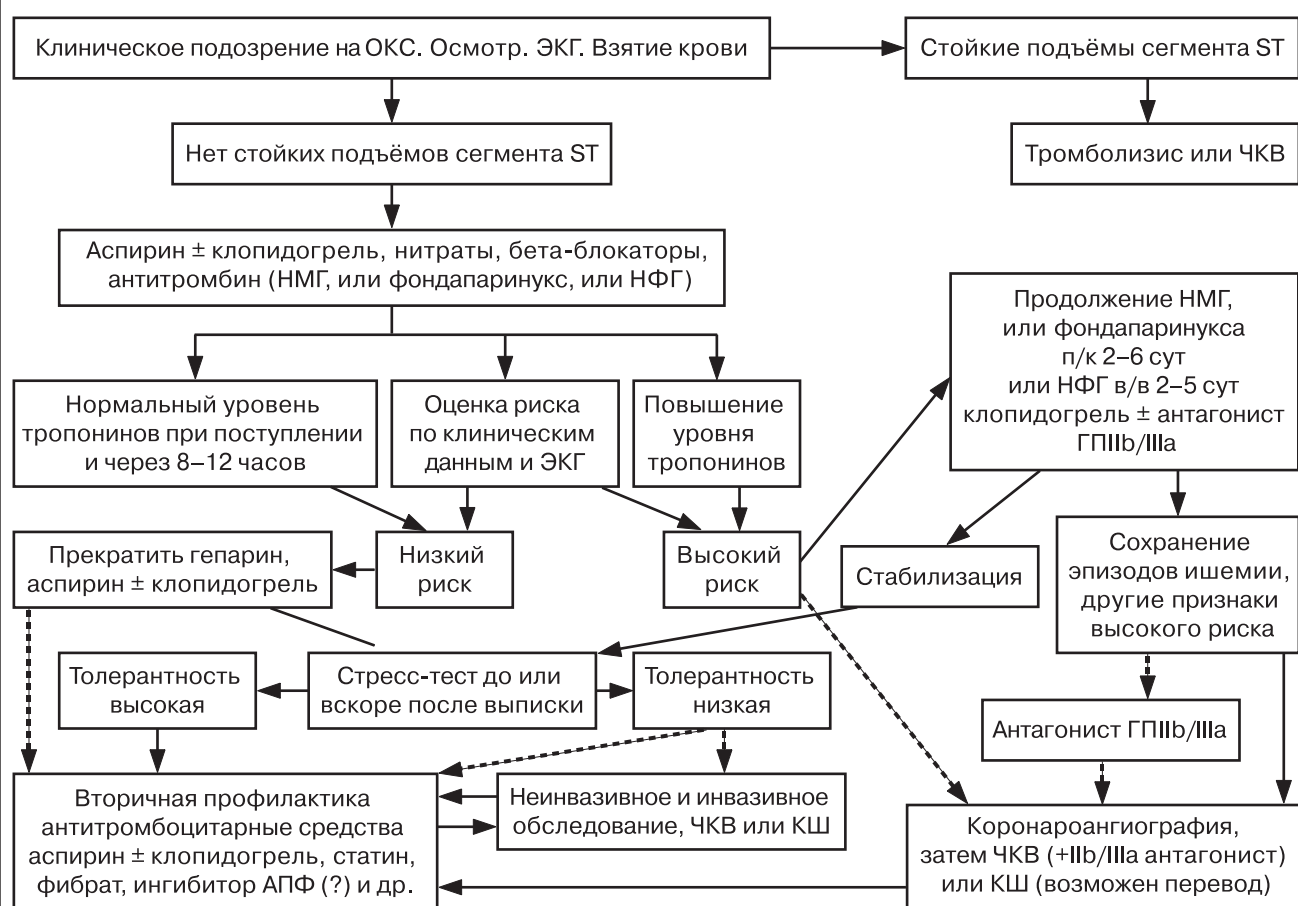
2.5 мг один раз в сутки для всех пациентов*

Краткая инструкция к применению

АРИКСТРА (Фондапаринукс) Лекарственная группа: Раствор для подкожных инъекций. **Состав:** Каждый предварительно наполненный шприц (0,5 мл) содержит: Активное вещество: Фондапаринукс натрия 2,5 мг. Вспомогательные вещества: Натрия хлорид, хлористоводородная кислота, натрия гидроксид, вода для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа:** антитромботическое средство. **Показания к применению:** профилактика венозных тромботических осложнений у больных, подвергающихся «большим» ортопедическим операциям нижних конечностей, таким как операции по поводу переломов бедренных костей, включая длительную профилактику; операции по замене коленного сустава; операции по замене тазобедренного сустава. **Способ применения и дозы:** Арикстра предназначена для подкожного введения. Рекомендованная доза Арикстры составляет 2,5 мг 1 раз в день, в послеоперационном периоде, в форме подкожной инъекции. Начальную дозу вводят не ранее, чем через 6 часов после завершения операции, при условии установления гемостаза. Курс лечения должен продолжаться в течение периода повышенного риска развития венозных тромботических осложнений, обычно до перевода пациента на амбулаторный режим, не менее 5-9 дней. Опыт показывает, что для пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству по поводу перелома бедренных костей, продолжительность периода повышенного риска развития венозных тромботических осложнений превышает 9 дней. Для таких пациентов должно быть принято решение о продлении профилактического применения Арикстры до 24 дней

Противопоказания: Повышенная чувствительность к фондапаринуксу или любому из вспомогательных веществ; активное клинически значимое кровотечение; острый бактериальный эндокардит; тяжелая почечная недостаточность; состояния, связанные с опасностью кровотечения; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; кровоизлияния в головной мозг; аневризма сосудов головного мозга; неконтролируемая артериальная гипертензия; диабетическая ретинопатия; повторные неврологические или офтальмологические операции; проведение спинномозговой анестезии; угрожающий аборт. Подробнее о Противопоказаниях к применению препарата см. Инструкцию по медицинскому применению. **Побочное действие:** Побочные эффекты, связь которых с Арикстрой возможна, представлены по мере убывания частоты и уменьшения степени тяжести: кровотечение, усталость или слабость; повышенная температура, тошнота, понижение артериального давления, головокружение, головная боль, аллергическая реакция; сукровичные отделяемое из послеоперационной раны, отек, кожная сыпь или зуд, запор, понос, диспепсия, боли в животе; возможно изменение отдельных лабораторных показателей: снижение количества тромбоцитов, повышение уровней печеночных ферментов; возможны слабое раздражение, боль, эхиμοzy/гематома и гиперемия в месте инъекции. Разделы Фармакокинетика, Механизм действия, Фармакодинамика, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Передозировка, Особые указания, Беременность и лактация, Форма выпуска Условия хранения и прочую информацию смотрите в Инструкции по медицинскому применению препарата Арикстра. **Производитель:** Glaxo Wellcome Production, 1 rue de l'Abbaye, 76960 Notre-Dame-de-Bondeville, France

Рисунок. Алгоритм лечения пациентов острым коронарным синдромом без подъёмов сегмента ST



Рекомендации ВНОК «Лечение ОКС БП ST» 2003-2004

Возможная коррекция алгоритма лечения больных острым коронарным синдромом без подъёмов сегмента ST

На рисунке представлен скорректированный алгоритм лечения ОКСБПST. Основным отличием от алгоритма, содержащегося в действующих Российских рекомендациях, является добавление фондапаринукса в качестве антитромбина, который вместе с антитромбоцитарными агентами (аспирин, клопидогрель) может быть основным компонентом терапии ОКСБПST.

Литература

1. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъёма сегмента ST на ЭКГ // Кардиология. 2004. № 4 (приложение: 1–28).
2. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W., Califf R.M., Cheitlin M.D., Hochman J.S., Jones R.H., Kereiakes D., Kupersmith J., Levin T.N., Pepine C.J., Schaeffer J.W., Smith E.E. III, Steward D.E., Theroux P. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) // Circulation 2002; 106: 1893–1900.
3. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A., Wallentin L.C., Hamm C.W., McFadden E., De Feyter P.J., Specchia G., Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology // Eur Heart J 2002; 23: 1809–1840.
4. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S., et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes // N Engl J Med 2006; 354: 1464–1476.
5. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S., Xie C., Fox K.A.A., Yusuf S.

Adverse Impact of Bleeding on Prognosis in Patients With Acute Coronary Syndromes // Circulation 2006; 114:774–782.

6. Hamm C.W., Bassand P. The ESC Committee for Practice Guidelines. WCC 2006. Webcast. www.escardio.org

7. Kastrati A., Mehilli J., Neumann F.-J., et al. For the Intracoronary Stenting and Anti-thrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention After Clopidogrel Pretreatment. The ISAR-REACT 2 Randomized Trial // JAMA 2006; 295: 1531–1538.

8. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. Eur Heart J 2005; 26: 804–847.

9. Montalescot G., Sideris G., Meuleman C., et al; ALBION Trial Investigators. A random-ized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial // J Am Coll Cardiol 2006; 48: 931–938.

10. Hirsch A., Windhausen F., Tijssen J.G.P., Verheugt F.W.A., Cornel J.H., de Winter R.J. For the Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) investigators. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study // Lancet 2007; 369: 827–835.

11. Mehta S.R., Cannon C.P., Fox K.A.A., et al. Routine versus selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of the random-ized trials // JAMA 2005; 293: 2908–2917.

12. Lagerqvist B., Husted S., Kontny F., Stehle E., Swahn E., Wallentin L., and The Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease (FRISC-II) Investigators. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study // Lancet 2006; 368: 998–1004.