

Применение эноксапарина при остром коронарном синдроме

Елена Амишевна Смирнова^{1,2*}, Сергей Степанович Якушин²

¹ Областной клинический кардиологический диспансер. ул. Стройкова, 96, Рязань, 390026 Россия

² Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
ул. Высоковольная, 9, Рязань, 390026 Россия

В статье обсуждаются вопросы выбора антикоагулянтов при различных вариантах течения острого коронарного синдрома (ОКС). Согласно современным рекомендациям в качестве антикоагулянтов при ОКС применяются три группы препаратов: нефракционированный и низкомолекулярные гепарины (НФГ и НМГ), фондапаринукс и бивалирудин. НФГ на протяжении нескольких десятилетий был основным парентеральным антикоагулянтом для терапии ОКС, в том числе при чрезкожных коронарных вмешательствах, однако целый ряд ограничений и побочных эффектов, свойственных этому препарату, способствовали появлению новых антикоагулянтов с меньшей молекулярной массой. Среди НМГ, обладающих более высокой биодоступностью и значительным удобством применения, только эноксапарин имеет достоверное клиническое преимущество перед НФГ по влиянию на прогноз больных с ОКС. При этом на протяжении всего периода ОКС, в том числе во время инвазивных процедур, смена препаратов гепарина крайне нежелательна, т.к. переход с эноксапарина на НФГ и наоборот не только уменьшает эффективность лечения, но и увеличивает риск развития кровотечений. Оптимальный профиль эффективности/безопасность при ОКС без подъема сегмента ST вне зависимости от выбранной тактики ведения имеет фондапаринукс, при невозможности его назначения альтернативой для проведения антикоагулянтной терапии являются эноксапарин или НФГ. Бивалирудин – оптимальная альтернатива НФГ в сочетании с блокаторами GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при инвазивной тактике лечения. У больных с нарушенной функцией почек при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73м² дозу эноксапарина необходимо снизить до 1 мг/кг 1 раз в сут, при СКФ < 15 мл/мин/1,73м² препарат противопоказан. Фондапаринукс по безопасности имеет преимущества перед эноксапарином у больных с хронической болезнью почек, однако при СКФ < 20 мл/мин/1,73м² назначать препарат не рекомендуется, в данной ситуации следует отдать предпочтение НФГ в связи с легкостью мониторинга антикоагулянтной активности и возможностью быстрой нейтрализации его активности в случае кровотечения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, нефракционированный гепарин, эноксапарин, фондапаринукс, бивалирудин.

Для цитирования: Смирнова Е.А., Якушин С.С. Применение эноксапарина при остром коронарном синдроме. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):749-757. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-749-757>

The Use of Enoxaparin in Acute Coronary Syndrome

Elena A. Smirnova^{1,2*}, Sergey S. Yakushin²

¹ Regional Clinical Cardiology Center. Stroykova ul. 96, Ryazan, 390026 Russia

² Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. Vysokovolnaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

The article discusses the choice of anticoagulant in different patterns of acute coronary syndrome (ACS). According to current recommendations three groups of agents are used as anticoagulants in ACS: unfractionated heparin (UFH) and low molecular weight heparin (LMWH), fondaparinux, and bivalirudin. UFH was the main parenteral anticoagulant therapy for ACS for several decades, including percutaneous coronary interventions, but a number of limitations and side effects of the drug contributed to the emergence of new anticoagulants with lower molecular weight. Among the LMWH, which have a higher bioavailability and significant convenience of administration, only enoxaparin has significant clinical advantage over UFH considering the prognosis for patients with ACS. At the same time throughout the period of ACS, including invasive procedures, change of heparin products is extremely undesirable, since switching from enoxaparin to UFH and vice versa, not only reduces the effectiveness of the treatment, but also increases the risk of bleeding. Fondaparinux has optimal efficacy/safety profile in ACS with no ST elevation, regardless of the chosen tactics. If it is unavailable, enoxaparin or UFH may be an alternative. Bivalirudin is the optimal alternative to UFH in combination with GP IIb/IIIa platelet receptor blockers in case of invasive treatment strategy. In patients with impaired renal function with glomerular filtration rate (GFR) < 30 mL/min/1.73m² enoxaparin dose should be reduced to 1 mg/kg, 1 time a day, with GFR < 15 mL/min/1.73m² the drug is contraindicated. Fondaparinux safety is superior to enoxaparin in patients with chronic kidney disease, however the drug is not recommended in GFR < 20 mL/min/1.73m². In this case UFH should be preferred due to the ease of monitoring anticoagulant activity and the ability to quickly neutralize its activity in the case of bleeding.

Keywords: acute coronary syndrome, unfractionated heparin, enoxaparin, fondaparinux, bivalirudin.

For citation: Smirnova E.A., Yakushin S.S. The Use of Enoxaparin in Acute Coronary Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):749-757. (In Russ). DOI: [10.20996/1819-6446-2016-12-6-749-757](http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-749-757)

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): Smirnova-EA@inbox.ru

Received / Поступила: 19.05.2016

Accepted / Принята в печать: 11.07.2016

Введение

Прошло ровно 100 лет с тех пор, как J. McLean в 1916 г. обнаружил антикоагулянтную активность гепарина [1]. Подавляя процессы тромбообразования в артериальном и венозном русле, полостях сердца, предупреждая возникновение тромботических осложнений, нефракционированный гепарин (НФГ) на протяжении нескольких десятилетий был основным парентеральным антикоагулянтом, который широко использовался для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений, терапии обострений ишемической болезни сердца (ИБС) при чрезкожных коронарных вмешательствах (ЧКВ). НФГ имеет ряд недостатков: плохое всасывание из подкожной клетчатки, короткий период полувыведения, связывание с белками плазмы крови, эндотелиальными клетками и макрофагами, в связи с чем ответ на введение выбранной дозы препарата становится труднопредсказуемым, требует лабораторного контроля, разные партии препарата имеют различную антитромботическую активность [2].

В 90-х годах прошлого столетия разработаны новые парентеральные антикоагулянты – низкомолекулярные гепарины (НМГ), которые получают в результате химической или ферментативной деполимеризации НФГ и состоят из смеси полисахаридных остатков более низкого молекулярного веса. Блокируя каскад коагуляции на более раннем этапе (путем инактивации Ха фактора свертывания крови), НМГ лучше предупреждают образование новых молекул тромбина, в большей степени угнетают высвобождение фактора фон Виллебранда и противодействуют его проагрегантной активности, а также способствуют высвобождению ингибитора пути тканевого фактора, обладающего антикоагулянтными свойствами. Кроме того, НМГ лучше всасываются при подкожном введении, имеют достаточно длительный период полувыведения, в меньшей степени связываются с белками крови и клетками, в меньшей степени инактивируются тромбоцитарным фактором 4, выделяющимся при агрегации тромбоцитов. Антикоагулянтный эффект НМГ более предсказуем, их применение не требует лабораторного контроля, а дозу препаратов можно подобрать, ориентируясь на вес больного. НМГ меньше влияют на тромбоциты, реже вызывают развитие тромбоцитопений и, следовательно, геморрагических осложнений [2].

Одним из самых популярных препаратов данной группы является эноксапарин, эффективность и безопасность которого установлены в многочисленных контролируемых клинических исследованиях, выполненных по широкому спектру показаний. Среди последних: лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, профилактика венозных тромбоэмболических осложнений после хирургических

вмешательств и у пациентов терапевтического профиля, лечение острого коронарного синдрома (ОКС) и ишемического инсульта. Ниже освещены результаты наиболее важных рандомизированных клинических исследований эноксапарина при остром коронарном синдроме.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

Основу патогенетической терапии острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST) составляет комбинированная антитромботическая терапия, в которой неотъемлемая роль принадлежит антикоагулянтным препаратам. Согласно существующим российским и международным рекомендациям при ОКСбпST применяются НФГ, НМГ, фондапаринукс и бивалирудин.

Эноксапарин при ОКСбпST впервые продемонстрировал эффективность в рандомизированном контролируемом исследовании ESSENCE, значимо снижая суммарный риск смерти, инфаркта миокарда (ИМ), рецидивов стенокардии в течение 30 дней по сравнению с НФГ (19,8% против 23,3%; $p < 0,016$) при одинаковой частоте больших кровотечений (6,5% против 7,0%). Преимущество в группе эноксапарина сохранялось через 1 год после ОКС [3,4]. В последующем эффективность эноксапарина при ОКСбпST была подтверждена в исследовании TIMI 11B, в котором снижение риска суммы неблагоприятных исходов составило 14,6% ($p = 0,046$) и сохранялось как минимум до 43-х сут от начала лечения (12,3%; $p = 0,044$) с максимальным преимуществом через 48 час от начала терапии (снижение риска на 23,8%, $p = 0,03$). Каждый из неблагоприятных исходов, входящих в состав комбинированной конечной точки, реже встречался у пациентов, получавших эноксапарин, однако количество этих событий, взятых по отдельности, было недостаточно для получения статистически надежного результата [5]. Метаанализ исследований ESSENCE и TIMI 11B позволил подтвердить преимущество эноксапарина перед НФГ в раннем лечении ОКСбпST как при выполнении ЧКВ, так и при медикаментозном лечении заболевания во время госпитализации по влиянию на сумму трех неблагоприятных исходов (снижение риска суммы случаев смерти, повторного ИМ и неотложной реваскуляризации миокарда примерно на 20%) с первых 48 час после начала лечения, и сохранявшееся не менее 1 года. Также показано преимущество по влиянию на сумму случаев смерти и повторного ИМ (снижение риска с 8-х сут, сохранялось на 14-е и 43-и сут, и было заметно через 1 год) [6,7].

В последующих небольших открытых, но рандомизированных исследованиях ACUTE II [8], INTERACT [9] и A to Z [10] получены основания для возможной за-

мены НФГ эноксапарином у больных, получавших в связи с ОКС не только ацетилсалициловую кислоту (АСК), но и другие антитромбоцитарные средства – блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов эптифибатид [9] и тирофибан [8, 10]. По безопасности обе схемы лечения не отличались, разницы риска «твердых» конечных точек также выявлено не было, за исключением исследования INTERACT, в котором установлено достоверное преимущество группы эноксапарин/эптифибатид по сравнению с НФГ/эптифибатид у больных высокого риска в период преимущественно консервативного лечения. Частота крупных кровотечений и возобновления ишемии миокарда у больных, получавших эноксапарин, оказалась существенно ниже, чем при использовании НФГ. Сумма случаев смерти и повторного ИМ была также значимо меньше в группе эноксапарина [9]. При раннем инвазивном подходе в исследовании ACUTE-II при отсутствии различий в частоте кровотечений сочетание эноксапарин/тирофибан показало достоверно меньшее число повторных госпитализаций в течение 30 дней в связи с нестабильной стенокардией при несколько меньшей частоте летальных исходов, повторных ИМ, инсультов, реваскуляризации миокарда в течение 30 сут по сравнению с группой НФГ/тирофибан [8]. Однако приведенные исследования не обладали необходимой статистической силой, большинство из них проводилось в то время, когда инвазивное лечение еще не было внедрено в широкую практику, проводилось у небольшой части пациентов, в связи с чем выводы, сделанные на основании этих исследований, сегодня являются устаревшими.

Исследование SYNERGY было единственным, в котором эноксапарин сравнивали с НФГ на фоне высокой частоты ЧКВ, реваскуляризации, стентирования и активной антитромбоцитарной терапии АСК, клопидогрелом, блокаторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Оно включало 9975 пациентов высокого риска, 76% из которых получали антикоагулянты перед рандомизацией [11]. Достоверной разницы частоты смерти и ИМ через 30 дней между группами эноксапарина и НФГ выявлено не было (14,0% и 14,5%, соответственно), как и разницы по другим клиническим конечным точкам, включая частоту рецидивов стенокардии, ишемические осложнения ЧКВ и потребность в экстренном коронарном шунтировании. Число серьезных кровотечений (по классификации TIMI) было значимо выше в группе эноксапарина в сравнении с НФГ (9,1% против 7,6%; $p < 0,008$), не сопровождалось увеличением частоты внутричерепных кровоизлияний или тяжелых кровотечений, вызвавших «нестабильность гемодинамики» в соответствии с критериями GUSTO и гемотрансфузий. Дополнительного увеличения риска кровотечений при совместном на-

значении эноксапарина с клопидогрелом и блокаторами гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa не отмечено [11]. Позже было установлено, что факторами риска крупных кровотечений являются возраст старше 75 лет и снижение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин) [12]. Кроме того, частота крупных кровотечений в подгруппе больных, которых перевели с НФГ на эноксапарин и наоборот, была на 30% выше, а суммарная частота смерти и ИМ – на 50% выше по сравнению с подгруппой без смены антикоагулянта (где эноксапарин способствовал достоверному снижению случаев смерти или ИМ на 18% в ближайшие 30 дней). В последующем данная закономерность подтвердилась при более детальном анализе [13]. В случаях, когда антикоагулянт меняли в более поздние сроки заболевания, отмечалось удвоение частоты кровотечений, требующих переливания крови. Отсюда был сделан вывод, что на протяжении всего периода ОКС, в том числе во время инвазивных процедур, необходимо использовать один антикоагулянт, а именно тот, с которого была начата терапия.

Мета-анализ шести крупных рандомизированных контролируемых исследований эноксапарина при ОКСбпСТ (ESSENCE, TIMI 11B, ACUTE II, INTERACT, A to Z, SYNERGY), объединивший 21946 пациентов, продемонстрировал достоверное превосходство эноксапарина над НФГ (снижение относительного риска смерти и ИМ за первые 30 дней на 9%). При включении в анализ случаев без смены антикоагулянта в начале лечения польза от эноксапарина оказалась заметно больше (снижение риска 19%). В отношении риска развития крупных кровотечений эноксапарин и НФГ достоверно не различались. Увеличения частоты геморагий на фоне эноксапарина не отмечено даже при совместном использовании с блокаторами гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa и тиенопиридинами [14].

Переход с эноксапарина на НФГ или, наоборот, при лечении ОКСбпСТ нежелателен, так как, с одной стороны, может уменьшить эффективность лечения, с другой – неблагоприятно отразиться на его безопасности. Приемлемых, проверенных на практике схем перехода с одного препарата на другой не разработано. У одних больных в период смены препаратов уровень антикоагуляции может оказаться недостаточным, у других – избыточным. В рандомизированном исследовании STAKENOX на 3- и сут регулярного использования стандартной лечебной дозы эноксапарина внутривенное введение НФГ в дозе 70 ЕД/кг через 4, 6 и даже 10 час после подкожной инъекции эноксапарина в дозе 1 мг/кг приводило к существенному увеличению анти-Ха и анти-IIa активности крови. Последняя оказалась намного выше принятых терапевтических границ, и подобный эффект сохранялся, как минимум, на протяжении 2 час [15]. Несмотря на то, что важность данного факта не была про-

верена в специально спланированных проспективных исследованиях, наличие подобной закономерности признается всеми экспертами, и смена препарата гепарина в процессе лечения считается крайне нежелательной.

Сравнительная фармакоэкономическая оценка эноксапарина и НФГ при консервативном лечении ОКСбпСТ (Сыров А.В. и соавт., 2010) не только подтвердила более высокую эффективность эноксапарина при меньшем количестве геморрагических осложнений, но и продемонстрировала лучшее соотношение «затраты-эффективность» по сравнению с НФГ. Это позволило рекомендовать более широкое применение эноксапарина у больных с ОКСбпСТ [16].

Ограничениями для применения НМГ являются наличие почечной недостаточности, тяжесть которой коррелирует с риском развития кровотечений, отсутствие специфического антидота, каким является протамина сульфат для НФГ, развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Последнее является редким, но потенциально фатальным осложнением, в основе которого лежит иммунный механизм, включающий образование антител против комплекса «гепарин-тромбоцитарный фактор 4». Опасность гепарин-индуцированной тромбоцитопении заключается в повышении риска тромбообразования (до 30-50% при незначительной тромбоцитопении и 90% – при тяжелой тромбоцитопении) и диссеминированного внутрисосудистого свертывания [17]. Кроме того, M. Nancy и соавт. показали, что в реальной клинической практике пациенты с ОКС в 29,2% случаев получают эноксапарин в недостаточной, а в 18,7% – в избыточной дозе. Это коррелирует с ухудшением клинических исходов, особенно в подгруппе пациентов с передозировкой препарата, и требует не только усиленного контроля со стороны врачебного персонала, но и делает актуальной задачу использования препарата, дозирование которого не зависит от массы тела пациента [18]. Таким антикоагулянтом является фондапаринукс, который назначается подкожно в фиксированной дозировке 2,5 мг, независимо от массы тела больного. Препарат селективно ингибирует активность фактора Ха, прерывая активацию тромбина и образование тромба. Эффект наступает опосредованно, через связывание с анти-тромбином III и индуцирование необратимой конформации молекулы последнего, в результате чего антикоагулянтная активность антитромбина III возрастает примерно в 300 раз. После активации антитромбина III молекула фондапаринукса высвобождается из связи с ним и становится доступной для активации следующей молекулы антитромбина III. Благодаря обратимому механизму связывания, антикоагулянтный эффект фондапаринукса реализуется посредством небольшой дозы препарата, при назначении которой нет необходимости ориентироваться на мас-

су тела больного. Биодоступность фондапаринукса при подкожном введении составляет 100%, препарат имеет линейную фармакокинетику, низкую вариабельность действия у разных пациентов и период полувыведения, равный 15-17 час, что позволяет назначать его в виде однократной подкожной инъекции в фиксированной дозировке 2,5 мг. Препарат выводится почками и противопоказан при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин. При его применении не были описаны подтвержденные случаи тромбоцитопении, индуцированной гепарином [19].

Высокая эффективность и безопасность фондапаринукса доказана для всех видов ОКС, причем не только в сравнении с НФГ, но и с эноксапарином. В исследовании PENTUA у пациентов с ОКСбпСТ фондапаринукс в дозе 2,5 мг подкожно 1 р/сут был столь же эффективен и безопасен, как и эноксапарин в дозе 1 мг/кг 2 р/сут (частота комбинированной конечной точки, включавшей смерть, ИМ и рецидив стенокардии в течение 9 дней лечения статистически значимо не отличалась – 27,9% против 35,7%, соответственно) [20].

В исследовании ASPIRE фондапаринукс продемонстрировал сопоставимую с НФГ эффективность и безопасность у больных, подвергнутых ЧКВ, поводом для которого у 79% пациентов послужил ОКС, в абсолютном большинстве случаев представленный нестабильной стенокардией. Фондапаринукс вводился внутривенно в дозе 2,5 мг или 5 мг, сопутствующая терапия включала ингибиторы GP IIb/IIIa (в 58%), АСК (>96%) и клопидогрел (> 86%) [21].

В исследовании OASIS-5, включившем 20078 пациентов с ОКСбпСТ, фондапаринукс в дозе 2,5 мг/сут подкожно показал сопоставимую эффективность с эноксапарином в дозе 1 мг/кг массы тела 2 р/сут подкожно по влиянию на комбинированную конечную точку (смерть, ИМ или рефрактерная ишемия) через 9 дней – 5,8% против 5,7%, при значимо меньшем в подгруппе фондапаринукса количестве больших кровотечений (2,2% против 4,1%; $p < 0,001$). Большие кровотечения были независимым предиктором смертности в отдаленном периоде, которая значительно снизилась в группе фондапаринукса через 30 дней и 6 мес [22]. В выборке пациентов, которым проводили ЧКВ, частота больших кровотечений через 9 дней также была значительно ниже в группе фондапаринукса (2,4% и 5,1%; $p < 0,001$). При этом тромбоз катетера в группе фондапаринукса встречался чаще, чем в группе эноксапарина (0,9% против 0,4%), однако его удавалось ликвидировать путем введения эмпирически подобранной болюсной дозы НФГ во время ЧКВ. В целом клиническая эффективность (суммарная частота смерти, ИМ, инсульта и больших кровотечений) у фондапаринукса была выше, чем у эноксапарина (8,2% против 10,4%; $p < 0,004$). Низкий уровень антикоагуляции

фондапаринукса, который в дозе 2,5 мг/сут примерно в два раза ниже, чем у эноксапарина в стандартной дозе, и более низкая степень ингибирования образования тромбина, достаточны для профилактики повторных ишемических исходов в острую фазу ОКСбпСТ у пациентов, получающих полноценную антитромбоцитарную терапию АСК, клопидогрелом и блокатором GP IIb/IIIa рецепторов. Об этом свидетельствует отсутствие разницы частоты первичной конечной точки через 9 дней между группами фондапаринукса и эноксапарина. Низкий уровень антикоагуляции объясняет значительное снижение риска кровотечений, однако данная антикоагуляция недостаточна для профилактики тромбоза катетера во время ЧКВ. Это указывает на необходимость введения дополнительного болюса НФГ во время ЧКВ у пациентов, получавших фондапаринукс. Таким образом, при консервативной тактике лечения ОКС фондапаринукс имеет достоверные преимущества над эноксапарином с точки зрения эффективности/безопасность. Однако при проведении ЧКВ в исследовании OASIS-5 отмечено более частое развитие тромбозов проводниковых катетеров, что нивелировано при помощи дополнительного введения НФГ во время операции, но детально безопасность такой комбинации не изучена. По этой причине, согласно большинству рекомендаций, фондапаринукс не включен в предпочтительную схему антикоагулянтной терапии при неотложной интервенционной тактике лечения.

Прямой ингибитор тромбина бивалирудин – еще одна альтернатива традиционной антикоагулянтной терапии. Препарат представляет собой синтетический аналог гирудина, является прямым ингибитором тромбина и действует как на циркулирующий, так и на связанный с фибрином тромбин, ингибируя превращение фибриногена в фибрин. Бивалирудин сохраняет активность под действием веществ, высвобождаемых тромбоцитами, не связывается с белками плазмы и поэтому обладает более предсказуемым антикоагулянтным эффектом. Препарат полностью выводится почками. Бивалирудин разрешен к применению при неотложных и плановых ЧКВ в дозе 0,75 мг/кг в виде болюса с последующей инфузией по 1,75 мг/кг/ч. У пациентов с ОКСбпСТ бивалирудин рекомендуется вводить в дозе 0,1 мг/кг внутривенно в виде болюса, а затем по 0,25 мг/кг/ч до ЧКВ [19].

В исследовании ACUITY, включившем 13819 пациентов с ОКСбпСТ высокого риска с инвазивной тактикой ведения, лечение бивалирудином ± блокатором GP IIb/IIIa рецепторов по эффективности было сопоставимо с терапией НФГ/НМГ в сочетании с блокаторами GP IIb/IIIa рецепторов в профилактике ишемических исходов, но сопровождалось значительным снижением риска больших кровотечений [23]. Одна-

ко значимой разницы исходов в ближайшем и отдаленном периоде не выявлено. Кроме того, полученные данные показали, что переход с НФГ или НМГ на бивалирудин во время ЧКВ не приводит к увеличению риска кровотечений, а фактически способствует их предупреждению. Еще одним достоинством бивалирудина является возможность его назначения пациентам с манифестирующей или имеющейся в анамнезе гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Как и фондапаринукс, он не имеет перекрестной реакции с иммунизированной сывороткой и не индуцирует агрегацию тромбоцитов крови, полученной у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Данное свойство превращает бивалирудин в еще один альтернативный антикоагулянтный препарат при наличии этого осложнения.

Актуальным вопросом ведения пациентов с ОКСбпСТ на сегодняшний день является правильная оценка индивидуального риска и определение времени применения инвазивной стратегии [экстренно при поступлении; до 24 час от начала заболевания (ранняя инвазивная стратегия); до 72 час от начала заболевания (поздняя инвазивная стратегия)] либо выбор консервативной тактики ведения. Алгоритмы быстрой стратификации риска на основании оценки клинических, электрокардиографических и лабораторных данных (с обязательным серийным определением высокочувствительного теста на тропонин) позволяют через 1 или 3 часа от госпитализации подтвердить или опровергнуть наличие некроза миокарда, уточнить дальнейшую тактику ведения пациента с ОКСбпСТ, либо начать поиск другой причины боли в груди [19]. В качестве антикоагулянтов в острой фазе ОКСбпСТ эксперты европейского общества кардиологов допускают применение: НФГ (только внутривенно); НМГ (эноксапарин, внутривенно болюс и подкожно); фондапаринукса (подкожно введение); бивалирудина (только внутривенно). Фондапаринукс (2,5 мг/сут подкожно) имеет оптимальный профиль эффективности/безопасность при ОКСбпСТ вне зависимости от выбранной тактики лечения. При невозможности назначения фондапаринукса альтернативой для проведения антикоагулянтной терапии являются эноксапарин или НФГ. Не допускается смена одного назначенного вида гепарина на другой из-за повышения риска развития кровотечений. Бивалирудин является оптимальной альтернативой НФГ в сочетании с блокаторами GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов с ОКСбпСТ при инвазивной тактике ведения. Прекращать антикоагулянтную терапию у пациентов с ОКСбпСТ следует после проведения ЧКВ при отсутствии дополнительных показаний (фибрилляции предсердий, профилактика венозного тромбоза) [19].

Во время ЧКВ пациентам с ОКСбпСТ, получившим в качестве предварительного лечения эноксапарин, никаких дополнительных введений эноксапарина не рекомендуется, если последняя подкожная инъекция эноксапарина вводилась <8 ч до ЧКВ, в то время как дополнительный внутривенный болюс 0,3 мг/кг рекомендуется, если последняя подкожная инъекция эноксапарина вводилась ≥8 ч до ЧКВ [24,25]. Не рекомендуется переход на другой антикоагулянт во время ЧКВ [11].

Мета-анализ всех исследований, изучавших эноксапарин в сравнении с НФГ при ОКС, показал более значимое снижение комбинированной конечной точки смерти или ИМ в течение 30 дней в отношении эноксапарина (10,0%, по сравнению с 11,0%; $p=0,043$), при отсутствии значимых различий в частоте крупных кровотечений [6,3% у эноксапарина против 5,4% у НФГ; отношение шансов (ОШ) 1,13; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,84, 1,54] в течение 7 дней [12]. Мета-анализ, включивший 23 исследования и 30966 пациентов, показал благоприятный профиль безопасности и эффективности для эноксапарина, по сравнению с НФГ во время ЧКВ с достоверным снижением смертности [отношение рисков (ОР) 0,66; $p<0,001$], смерти или ИМ (ОР 0,68; $p<0,001$), осложнений ИМ (ОР 0,75; $p<0,001$) и крупных кровотечений (ОР 0,80; $p=0,009$) [26].

Почечная дисфункция имеется у 30-40% пациентов с ОКСбпСТ. Эноксапарин, как и другие НМГ, выводится почками, при нарушении их функции происходит постепенное накопление препарата в крови, что сопровождается увеличением частоты кровотечений. У больных со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73м² дозу эноксапарина рекомендуют снизить до 1 мг/кг 1 р/сут. При тяжелой почечной недостаточности (СКФ <15 мл/мин/1,73м²) препарат противопоказан, следует назначать НФГ. Преимущества НФГ перед другими антикоагулянтами у больных с хронической болезнью почек связаны с легкостью мониторинга антикоагулянтной активности с помощью АЧТВ и возможностью быстрой нейтрализации активности препарата в случае кровотечения [19]. Фондапаринукс по безопасности имеет значительные преимущества перед эноксапарином у больных с ХБП. В исследовании OASIS-5 риск кровотечений при лечении фондапаринуксом был значительно ниже, чем при применении эноксапарина [22]. Однако при снижении СКФ <20 мл/мин/1,73м² назначать данный препарат не рекомендуется.

Таким образом накопленные данные об эффективности и безопасности эноксапарина позволяют рекомендовать данный препарат при ОКСбпСТ при любой стратегии лечения (экстренной инвазивной, отсроченной инвазивной, консервативной) [19,27].

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

Стойкий подъем сегмента ST на ЭКГ является отражением трансмуральной ишемии миокарда, чаще всего возникающей из-за полной окклюзии коронарной артерии. В первые 12 час от начала клинической картины заболевания основной целью лечения является восстановление кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии. Решается вопрос о возможности и методе реперфузии, которая может быть проведена медикаментозно с помощью фибринолитических препаратов, механическим способом – с помощью первичных ЧКВ, либо с использованием комбинации данных методов. Парентеральное введение антикоагулянтов показано всем больным ИМ с подъемом сегмента ST при отсутствии противопоказаний. Выбор оптимальной антикоагулянтной терапии и ее длительность определяется выбранной стратегией реперфузии и риском возникновения клинически значимых кровотечений. Во всех случаях необходимо соблюдать преемственность лечения, избегая неоправданной смены препаратов. У части пациентов реперфузионная терапия не может быть выполнена из-за позднего обращения за медицинской помощью [28,29].

Первичное ЧКВ (баллонная ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии) имеет преимущества по сравнению с проведением тромболитической терапии (более высокая эффективность восстановления проходимости окклюзированной артерии, меньшая частота повторных окклюзий и геморрагических осложнений), должно быть выполнено в первые 12 час от начала заболевания, при условии возможности выполнения в первые 120 мин от момента первого контакта с врачом [30,31]. ЧКВ выполняется на фоне двойной антиагрегантной терапии и введения антикоагулянта. Стандартным подходом до настоящего времени остается внутривенное введение болюсов НФГ под контролем активированного времени свертывания во время процедуры, которое прекращается после успешного ее окончания. Применение НФГ при ЧКВ лимитировано непредсказуемостью его эффективности, необходимостью контроля активированного времени свертывания, отсутствием общепринятых оптимальных значений данного показателя, наличием протромботической активности, особенно после отмены препарата и неудовлетворительной степени контроля за активностью фактора Виллебранта [32,33]. В качестве альтернативы применения НФГ при первичном ЧКВ рассматриваются два антикоагулянта – эноксапарин и бивалирудин. Эффективность и безопасность эноксапарина при первичном ЧКВ у больных с ИМ с подъемом ST продемонстрирована в исследовании ATOLL, где наблюдалась меньшая смертность, количество повторных ИМ и экстренных реваскуляриза-

ций, при отсутствии увеличения частоты геморрагических осложнений по сравнению с группой НФГ [34]. Первичное ЧКВ может быть выполнено после внутривенного введения болюса эноксапарина в дозе 0,5 мг/кг, при процедуре длительностью более 2 час необходимо введение дополнительного болюса 0,25 мг/кг. По эффективности и безопасности этот подход как минимум не уступает использованию НФГ [30,31]. При назначении бивалирудина в исследовании HORIZONS-AMI частота тромбоза стентов в первые сут после ЧКВ была выше в сравнении с НФГ, при этом общая и сердечно-сосудистая смертность за год наблюдения оказалась ниже в группе больных, получавших прямой ингибитор тромбина [35]. Фондапаринукс не рекомендуется использовать в качестве антикоагулянта при инвазивной тактике ведения пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, т.к. в исследовании OASIS-6 его назначение было ассоциировано с тромбозом катетера [36]. Таким образом, согласно современным рекомендациям в качестве антикоагулянтной терапии, сопровождающей первичное ЧКВ у больных ИМ с подъемом сегмента ST, рекомендовано использование НФГ, НМГ (эноксапарина) и бивалирудина [30,31].

При отсутствии возможности провести первичное ЧКВ в установленные сроки методом выбора реперфузионной терапии в первые 12 час от начала заболевания остается тромболитическая терапия. Недостатком тромболитической терапии является наличие противопоказаний к ее проведению, ограниченная эффективность и риск геморрагических осложнений, однако положительной стороной является сравнительная простота применения, отсутствие необходимости в специальном оборудовании, и, самое главное, возможность выполнения существенно раньше ЧКВ, на догоспитальном этапе, что сокращает время до начала реперфузии, улучшает результат лечения и отдаленный прогноз. Всем больным ИМ с подъемом ST назначается двойная антиагрегантная терапия и антикоагулянт в течение минимум 48 час после тромболитизиса, предпочтительно в течение всего срока госпитализации (до 8 дней) или до реваскуляризации. Выбор парентерального антикоагулянта зависит от выбранного фибринолитика. При тромболитической терапии фибрин-неспецифичными препаратами, например, стрептокиназой в качестве антикоагулянтной терапии возможно применение фондапаринукса, эноксапарина или НФГ [30,31]. Введение НФГ начинается болюсом с последующей постоянной инфузией с подбором дозы под тщательным лабораторным контролем до достижения АЧТВ в 1,5-2 раза выше контрольной величины для конкретной лаборатории в течение 48 час или до момента реваскуляризации. Эффективность эноксапарина при тромболитизисе стрептокиназой продемонстрирована в исследовании EXTRACT-TIMI 25, включавшем 20506 больных

ИМ с подъемом ST [37]. Лечение эноксапарином привело к снижению суммарного риска смерти и несмертельного рецидива ИМ в течение 30 дней на 17% по сравнению с НФГ (9,9% и 12,0%; $p < 0,001$), в основном за счет ИМ, риск которого снизился на 33% ($p < 0,001$), начиная с первых 48 час от начала исследования. Эноксапарин имел преимущество перед НФГ и по влиянию на суммарный риск смерти, повторного ИМ и нефатального внутричерепного кровотечения, который отражал «чистый» благоприятный эффект препарата (10,1% и 12,2% соответственно; $p < 0,001$). Частота крупных кровотечений оказалась выше у получавших эноксапарин уже с первых 48 час от начала лечения, причем, это различие к 30-м сут серьезно не увеличилось, несмотря на большую длительность введения эноксапарина по сравнению с НФГ. По частоте внутричерепных кровотечений группы достоверно не различались. Введение препарата начинают с внутривенного болюса 30 мг в зависимости от возраста, массы тела и клиренса креатинина, затем через 15 мин переходят на п/к введение в течение всего срока госпитализации (до 8 дней) или до реваскуляризации. У пациентов старше 75 лет болюс не применяют, а дозу препарата снижают до 0,75 мг/кг 2 р/сут. У больных с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) дозу эноксапарина уменьшают вдвое (до 1 мг/кг 1 р/сут) вне зависимости от возраста [30,31]. Фондапаринукс в дополнение к тромболитической терапии стрептокиназой в исследовании OASIS-6 продемонстрировал более низкую 30-дневную смертность и частоту повторных инфарктов по сравнению с пациентами, получавшими стрептокиназу без антикоагулянта. Безопасность фондапаринукса в плане развития крупных кровотечений не отличалась от плацебо [36].

При проведении тромболитической терапии фибрин-специфичными препаратами (альтеплазой или тенектеплазой) в качестве антикоагулянтов рекомендовано применение эноксапарина или НФГ для улучшения проходимости сосуда и профилактики реокклюзии. Терапия НФГ требует более пристального контроля, а ее эффективность имеет выраженные межиндивидуальные различия. Безопасность, удобство и высокая эффективность применения эноксапарина в качестве сопутствующей антикоагулянтной терапии при назначении тенектеплазы при ИМ с подъемом ST продемонстрирована в исследовании ACCENT-3. Сочетание тенектеплазы с продленным (около 7 сут) подкожным введением лечебной дозы эноксапарина было эффективнее короткого в/в введения НФГ по влиянию на частоту рецидивов ИМ и возникновения рефрактерной ишемии миокарда за время лечения в стационаре, а также комбинации этих событий со смертностью в ближайшие 30 сут при том, что безопасность этих двух подходов к лечению существенно не различалась [38].

Полученные данные позволяют рекомендовать при проведении тромболитической терапии длительную (до 1 нед) антикоагулянтную терапию эноксапарином, проявляя осторожность при введении эноксапарина пациентам с нарушенной функцией почек. Данные исследования ExTRACT-TIMI 25 подтвердили результаты, полученные в исследовании ASSENT-3. Продленное подкожное введение эноксапарина при тромболитической терапии сопровождается снижением рецидивов ИМ и ранней постинфарктной стенокардии, требующей неотложной реваскуляризации миокарда [37]. Расплатой за повышенную эффективность терапии оказалось некоторое повышение частоты кровотечений, однако увеличения внутрисердечных кровотечений не наблюдалось, и в целом польза совместного назначения тенектеплазы и эноксапарина значительно превосходила возможный риск осложнений. Для достижения оптимального клинического эффекта необходимо снижать дозу эноксапарина у пациентов с нарушенной функцией почек, а также у пациентов старше 75 лет. Результаты исследования OASIS-6 показали, что фондапаринукс не имеет преимуществ перед НФГ при проведении тромболитической терапии фибрин-специфичным фибринолитиком [36].

При невозможности своевременного выполнения первичного ЧКВ больным ИМ с подъемом сегмента ST оптимальным путем реперфузионной терапии является срочное (догоспитальное) ведение тромболитика и безотлагательная транспортировка в «инвазивный» стационар для проведения ЧКВ (фармакоинвазивный подход). В исследовании STREAM больные, рандомизированные в группу фармакоинвазивного подхода, дополнительно к терапии тенектеплазой получали двойную антиагрегантную терапию (АСК и клопидогрелом), а в качестве антикоагулянтной терапии – эноксапарин (с коррекцией дозы в зависимости от возраста пациента и значений клиренса креатинина) вплоть до четвертого дня от начала лечения или до выписки в более ранние сроки [39]. Проведение «спасительного» ЧКВ потребовалось 36,3% пациентов. Необходимость в спасительном ЧКВ связана с несостоятельностью тромболитической, реокклюзией инфаркт-связанной ар-

терии, при гемодинамической нестабильности, кардиогенном шоке, тяжелых нарушениях ритма сердца. В качестве антикоагулянта в этой ситуации рекомендуются НФГ, эноксапарин и фондапаринукс. Необходимо отметить, что при проведении спасительного ЧКВ на фоне фондапаринукса обязательным дополнением является назначение НФГ внутривенно струйно непосредственно перед процедурой.

К сожалению значительная часть больных с ИМ обращаются за медицинской помощью и госпитализируются поздно. Данные доказательной медицины по оптимальной терапии больных, не получавших реперфузионное лечение, отсутствуют. По-видимому, у этих пациентов в качестве антикоагулянта может быть применен фондапаринукс или эноксапарин [36].

Заклучение

Эффективность и безопасность применения эноксапарина тщательно изучены в многочисленных клинических исследованиях у пациентов с ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST на ЭКГ, что позволяет рассматривать его как универсальный антикоагулянт, который можно применять практически при любой тактике ведения. Для того чтобы достигать оптимальных результатов лечения, необходимо придерживаться рекомендованных производителем дозировок препарата, проводить их коррекцию в зависимости от массы тела больного, возраста и показателей функции почек. Эноксапарин не только имеет преимущество перед стандартным гепарином по фармакологическим свойствам, но и во многих случаях превосходит его по коэффициенту эффективность/безопасность. Важно обеспечить надлежащую преемственность в лечении, поскольку замена одного препарата на другой может иметь неблагоприятные клинические последствия.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. McLean J. The thromboplastin action of cephalin. *American Journal of Physiology*. 1916;41:250-7.
2. Hirsh J., Anand S., Halperin J., Fuster V. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:2994-3018.
3. Cohen M., Demers C., Gurfinkel E., et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1997;337:447-52.
4. Goodman S., Cohen M., Bigonzi F., et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: 1-year results of the ESSENCE Study. *JACC*. 2000;36:493-698.
5. Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P., et al. Enoxaparin Prevents Death and Cardiac Ischemic Events in Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial. *Circulation*. 1999;100:1593-601.
6. Antman E.M., Cohen M., Radley D., et al. Assessment of the Treatment Effect of Enoxaparin for Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction. TIMI 11B-ESSENCE Meta-Analysis. *Circulation*. 1999;100:1602-8.
7. Antman E., Cohen M., McCabe C., et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J*. 2002;23:308-14.
8. Cohen M., Theroux P., Borzak S., et al. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: The ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J*. 2002;144:470-7.
9. Goodman S., Fitchett D., Armstrong P., et al. Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators. Randomized Evaluation of the Safety and Efficacy of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in High-Risk Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Receiving the Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Eptifibatid. *Circulation*. 2003;107:238-44.
10. Blazing M., de Lemos J., White H., et al. For the A to Z Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:55-64.

11. Ferguson J., Califf R., Antman E., et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292(1):45-54.
12. Murphy S., Gibson C., Morrow D., et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(17):2077-86.
13. Cohen M., Mahaffey K., Pieper K., et al. A Subgroup Analysis of the Impact of Prerandomization Antithrombin Therapy on Outcomes in the SYNERGY trial: enoxaparin versus unfractionated heparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1346-54.
14. Petersen J.L., Mahaffey K.W., Hasselblad V., et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004;292(1):89-96.
15. Drouet L., BalditSollier C., Martin J. Adding intravenous unfractionated heparin to standard enoxaparin causes excessive anticoagulation not detected by activated clotting time: results of the STACKON to ENOXaparin (STACKENOX) study. *Am Heart J*. 2009;158:177-84.
16. Syrov A.V., Zyryanov S.K., Belousov Yu.B. Comparative pharmacoeconomic assessment of enoxaparin and unfractionated heparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal*. 2010; 2 (82): 59-66. (In Russ.) [Сыров А.В., Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Сравнительная фармакоэкономическая оценка эноксапарина и нефракционированного гепарина при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. *Российский Кардиологический Журнал*. 2010; 2 (82): 59-66].
17. Gowthami M., Thomas L. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2006;355:809-17.
18. LaPointe N.M., Chen A.Y., Alexander K.P., et al. Enoxaparin Dosing and Associated Risk of In-Hospital Bleeding and Death in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Arch Intern Med*. 2007;167:14:1539-44.
19. Roffi M., Patrono C., Collet J., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
20. Simoons M.L., Bobbink I.W., Boland J., et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) study. *Am Coll Cardiol*. 2004;43:2183-90.
21. Mehta S.R., Steg P.G., Granger C.B., et al. Randomized, Blinded Trial Comparing Fondaparinux With Unfractionated Heparin in Patients Undergoing Contemporary Percutaneous Coronary Intervention. Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial. *Circulation*. 2005;22:111:1390-7.
22. Yusuf S., Phil D., Mehta S., et al. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS-5). *N Engl J Med*. 2006;354:1464-6.
23. Stone G.W., McLaurin B.T., Cox D.A., et al. Bivalirudin for Patients with Acute Coronary Syndromes. ACUITY Investigators. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-16.
24. Collet J.P., Montalescot G., Lison L., et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation*. 2001; 103: 658-63.
25. Martin J.L., Fry E.T., Sanderink G.J., et al. Reliable anticoagulation with enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the pharmacokinetics of enoxaparin in PCI (PEPCI) study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;61:163-70.
26. Silvain J., Beygui F., Barthelemy O., et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:553.
27. 2014 ACC/AHA Guideline for the management of patients with non-ST-elevation Acute Coronary Syndromes: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):2645-87.
28. Bellil S., Yakushin S.S., Aksept'ev S.B., Yunevich D.S. Comparative prognosis in elderly and senile patients with Q-myocardial infarction during 12 months of observation depending on different schemes of reperfusion therapy. *Rossiiskij Mediko-Biologicheskij Vestnik im. Akademika I.P. Pavlova*. 2015;1:90-4. (In Russ.) [Беллил С., Якушин С.С., Аксентьев С.Б., Юневич Д.С. Сравнительный прогноз у больных пожилого и старческого возраста с перенесенным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в течение 12 месяцев наблюдения в зависимости от различных схем реперфузионной терапии. *Российский Медико-Биологический Вестник им. Академика И.П. Павлова*. 2015;23(1):90-4].
29. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Myocardial infarction of young patients: risk factors, course, clinic, management on the hospital treatment stage. *Nauka Molodyh - Eruditio Juvenium*. 2013;4: 106-11. (In Russ.) [Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Инфаркт миокарда у пациентов молодого возраста: факторы риска, течение, клиника, ведение на госпитальном этапе. *Наука Молодых - Eruditio Juvenium*. 2013;4:106-11].
30. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2012;33:2569-619.
31. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:362-425.
32. Brener S.J., Moliterno D.J., Lincoff A.M., et al. Relationship between activated clotting time and ischemic or hemorrhagic complications: analysis of recent randomized clinical trials of percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2004;110:994-8.
33. Xiao Z., Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation*. 1998;97:251-6.
34. Montalescot G., Zeymer U., Silvain J., et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *The Lancet*. 2011;378:693-703.
35. Dangas G.D., Caixeta A., Mehran R., et al. Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI). Trial Investigators. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011;123:1745-56.
36. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S., et al. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. The OASIS-6 Randomized Trial. *JAMA*. 2006;295:1519-30.
37. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H., et al. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1477-88.
38. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;358:605-13.
39. Armstrong P.W., Gershlick A., Goldstein P., et al., on behalf of the STREAM Steering Committee. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J*. 2010;160: 30-5.

About the Authors:

Elena A. Smirnova - MD, PhD, Head of Cardiology Department, Regional Clinical Cardiology Center; Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

Sergey S. Yakushin - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

Сведения об авторах:

Смирнова Елена Амишевна – д.м.н., зав. кардиологическим отделением, Областной клинический кардиологический диспансер; доцент кафедры госпитальной терапии РязГМУ

Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии РязГМУ