

ГЕПАРИН: РАЦИОНАЛЬНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КЛИНИКЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ ДОЗЫ ПРИ ПОДКОЖНОМ ВВЕДЕНИИ

МУЗ «Городская больница №1», Барнаул, Медицинская Академия, Гродно*

Рассматриваются вопросы фармакокинетики нефракционированного гепарина при его подкожном и внутривенном введении, схемы дозирования и отмены препаратов, критерии контроля гипокоагуляции, особенности применения при ишемической болезни сердца и наджелудочковых тахикардиях

Ключевые слова: низкомолекулярный гепарин, нефракционированный гепарин, гипокоагуляция, ишемическая болезнь сердца, острые коронарные синдромы, острый инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, тромбообразование

The pharmacokinetics of non-fractionated heparin in the case of subcutaneous and intravenous administration, algorithms of dosage and abolition of the medications, criteria of the hypocoagulation control, peculiarities of use in coronary artery disease and supraventricular tachyarrhythmias are considered

Key words: low-molecular heparin, non-fractionated heparin, hypocoagulation, coronary artery disease, acute coronary syndrome, myocardial infarction, atrial fibrillation, thrombosis

Несмотря на достоинства низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в лечении острого коронарного синдрома (ОКС) и в профилактике тромбозов, их широкое использование в нашей стране ограничено ввиду высокой стоимости этих препаратов. Поэтому остается актуальным применение нефракционированного гепарина (НФГ) как с целью лечения ОКС, так и с целью профилактики тромбоэмболических (ТЭ) осложнений у разных категорий пациентов. При этом представляет интерес изучение возможности его подкожного (п/к) использования, так как длительное внутривенное (в/в) введение зачастую невыполнимо из-за различных организационных трудностей (отсутствие дозаторов, возможности регулярного лабораторного контроля за уровнем гипокоагуляции и пр.).

Именно этой проблеме и посвящен настоящий обзор. Авторы обзора преследовали цель оптимизировать использование п/к гепарина с учетом существующих международных и отечественных руководств по антитромботической терапии. Следует отметить, что если зарубежные руководства основаны на данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), то отечественные работы таковыми не являются и, в основном, лишь цитируют те же международные рекомендации. Поэтому акцент сделан на данные зарубежной литературы.

ВИДЫ ИСПОЛЬЗУЕМОГО ГЕПАРИНА

Для медицинского применения гепарин выпускается в виде натриевой или кальциевой соли. По данным Американских руководств по антикоагулянтной терапии гепарин преимущественно используется в виде непрерывной в/в инфузии или п/к инъекций [26, 27]. В России для в/в и п/к введения используется натриевая соль гепарина (Heparin Sodium). За рубежом для п/к введения наряду с гепарином натрием выпускается кальциевая соль гепарина (Calciparine; синонимы: Heparalin, Pularin-Ca, Uniparin-Ca и др.). Показания к применению кальципарина такие же, как для натриевой соли. В 1 мл кальципарина содержится 25000 МЕ, в отличие от натриевой соли, где в 1 мл содержится 5000 МЕ. Из-за меньшего объема

вводимого гепарина кальциевая соль реже вызывает местные гематомы [53, 60].

Фармакокинетика обеих форм НФГ не имеет существенных отличий: при п/к введении гепарина натрия действие препарата наступает через 40-60 мин, максимальная концентрация наблюдается через 3-4 часа, общее действие продолжается 8-12 часов. При однократном в/в введении действие наступает сразу и продолжается до 3 часов. Наиболее постоянный гипокоагуляционный эффект наблюдается при в/в введении. Период полувыведения из плазмы составляет 30-60 минут [50, 53, 60]. В.И.Метелица указывает, что пик действия гепарина натрия после п/к инъекции наступает через 2-4 часа, длительность действия - 4-6 часов [54].

В свою очередь кальципарин при п/к введении определяется в крови через 30-60 мин, достигает равновесного уровня между 120-150 мин. Через 8-14 часов концентрация в крови не определяется. Период полувыведения препарата - от 60 до 90 мин [60]. При использовании гепарина п/к в дозе 35000 МЕ в сутки в двух разделенных дозах (по 17500 МЕ через 12 часов) антикоагуляционный эффект появляется через час, а пик плазменной концентрации - после 3-х часов от инъекции [26, 27].

Следует отметить, что НФГ разных производителей могут существенно отличаться друг от друга по своему составу и некоторым фармакотерапевтическим свойствам [61].

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИИ НФГ ПРИ ЕГО ВНУТРИВЕННОМ И ПОДКОЖНОМ ВВЕДЕНИИ

Зависимость между дозой гепарина и его антикоагуляционным эффектом носит нелинейный характер. Как выраженность, так и продолжительность эффекта растет непропорционально с повышением дозы. Так, при в/в болюсе 25 МЕ/кг период полужизни гепарина составляет 30 мин., при болюсе 100 МЕ/кг - 60 мин., при 400 МЕ/кг - 150 мин. [26, 27].

Концентрация гепарина в плазме при п/к введении зависит от введенной дозы: она меньше, если он используется в низких (5000 МЕ каждые 12 часов) и средних дозах (12500 или 15000 МЕ каждые 12 часов), в то время как

высокие терапевтические дозы (> 35000 МЕ за 24 часа) обеспечивают его достаточную плазменную концентрацию [18].

Биодоступность гепарина при его п/к введении ниже, чем при внутривенном. Различие между биодоступностью в/в и п/к гепарина изучено в исследовании пациентов с венозными тромбозами. Сравнивалось его в/в непрерывное введение в дозе 30000 МЕ/сут и п/кожное введение по 15000 МЕ 2 раза в сутки. В обоих случаях первоначально вводился болюс 5 000 МЕ. Терапевтическая концентрация гепарина и уровень активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) были достигнуты к 24 часу только у 37% получавших гепарин п/к в сравнении с 71% из группы в/в гепарина. Это означает, что когда гепарин используется п/к, его начальная доза должна быть достаточной для преодоления более низкой биодоступности, обусловленной этим путем введения. Если необходимо быстрое достижение гипокоагуляции, начальная доза гепарина должна быть введена в/в болюсом, так как антикоагулянтный эффект п/к гепарина начинается только через 1-2 часа от его введения [26, 27].

КОНТРОЛЬ ЗА ГИПОКОАГУЛЯЦИЕЙ, АЧТВ

При подкожном назначении гепарина его адекватной дозой считается 30000-35000 МЕ в сутки, разделенная на 2 инъекции (по 15000-17500 МЕ). Для мониторинга терапии АЧТВ следует определять через 6 часов после введения НФГ [26, 27, 50, 38]. Не существует универсальных нормальных величин для АЧТВ: оно зависит от вида реагента и типа коагулометра. Например, в США при использовании автоматизированных систем, нормальным считается АЧТВ равное 27-35 сек [26]. Терапевтической концентрацией гепарина считается 0,2-0,4 МЕ/мл, определенные по тесту титрации протамина. Так как данное исследование недоступно для рутинного анализа в каждой лаборатории, то 1,5-2,5-кратное увеличение АЧТВ приблизительно соответствует этому уровню. В связи с различной чувствительностью реагентов к гепарину, используемых для определения АЧТВ, желательно чтобы каждая лаборатория вместе с нормальным диапазоном информировала клиницистов о границах его «терапевтических» значений [36].

До недавнего времени считалось, что существует тесная взаимосвязь между влиянием гепарина на АЧТВ и его клинической эффективностью. Однако, результаты одного рандомизированного исследования и 2-х мета-анализов поставили под сомнение ценность АЧТВ в оценке эффективности гепаринотерапии у пациентов с глубокими венозными тромбозами. Также не была доказана прямая связь между АЧТВ и эффективностью лечения в исследовании GUSTO I у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), получающим тромболитическую терапию (ТЛТ) (стрептокиназу или тканевой активатор плазминогена) с гепарином [26, 27]. При анализе связи течения заболевания и уровня АЧТВ у 29656 больных, включенных в исследование, было установлено, что наименьшая смертность в ближайшие 30 суток, а также частота инсультов и кровотечений отмечается в случаях, когда АЧТВ через 12 часов после начала лечения составляет 50-70 с. Смертность, частота инсультов, умеренных

и серьезных кровотечений, а также - повторных ИМ была выше, когда АЧТВ в эти сроки превышало 70 с. (увеличение частоты кровотечений на 1% при увеличении АЧТВ на 10 с. в диапазоне от 60 до 100 с.). С.В.Granger с соавт. [23] отмечают, что у пациентов, перенесших рецидивы ИМ в первые сутки отмены гепарина, средний уровень АЧТВ к 12 и 24 часу его отмены был на уровне 85 и 68 с. соответственно (терапевтический диапазон, соответствующий 1,5-2,0-кратному увеличению АЧТВ). То есть, авторами также не подтверждена связь между уровнем АЧТВ и клиническим результатом. Кроме того, даже при существовании связи уровня АЧТВ и его клинической эффективности, ценность этого теста ограничена из-за различий используемых в разных лабораториях реагентов. Тем не менее, несмотря на существующие ограничения, АЧТВ остается наиболее часто используемым методом мониторингирования антикоагулянтного эффекта гепарина [26, 27].

ЛЕЧЕБНЫЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ДОЗЫ ГЕПАРИНА

Выделяют профилактические и лечебные дозы гепарина. Дозы 400-800 МЕ/кг/сут, повышающие АЧТВ в 1,5-2,5 раза от исходного уровня, называются терапевтическими и требуют мониторинга АЧТВ. Они применяются для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и ОКС [26, 27, 50, 58, 59, 61]. Верхняя граница терапевтического диапазона при лечении ОИМ после тромболиза, вероятно, должна быть менее 2,5 (в пределах 2,0-2,2-кратного увеличения). В частности, взаимосвязь между уровнем АЧТВ, коронарными событиями и кровотечениями на фоне лечения гепарином анализировалась на базе исследования OASIS-2 у пациентов с ОКС без стойкого подъема ST. Для пациентов, у которых не удалось достичь 1,5-кратного повышения АЧТВ при в/в введении гепарина (чаще мужчины, молодые, курящие, диабетики, с более высоким числом тромбоцитов), риск рецидивов ишемии возрастал в первые 24-72 часа. Риск развития больших эпизодов кровотечений увеличивался на 7% при увеличении АЧТВ на каждые 10 сек даже в пределах терапевтического диапазона (1,5-2,5-кратное увеличение). Повышение АЧТВ более чем в 2,5 раза сопровождалось недостоверным увеличением частоты кровотечений [2].

Для профилактики тромбозов используются дозы гепарина 250-300 МЕ/кг/сут (20000-25000 МЕ/сут) или менее (10000-15000 МЕ в сутки), которые не требуют мониторинга, так как незначительно влияют на гемостаз и не сопряжены с риском кровотечений. АЧТВ в этих случаях обычно не превышает 1,5-кратного увеличения [50, 58, 59, 61]. Исключением являются послеоперационный период в ортопедии/травматологии или наличие у пациента многочисленных факторов риска тромбоза после хирургических вмешательств, когда необходимо введение гепарина для поддержания АЧТВ на верхней границе нормы, (но не более 1,2-кратного увеличения из-за повышения риска кровотечений). В этих случаях при назначении профилактических доз НФГ мониторинг АЧТВ является обязательным [33]. Согласно рекомендациям, разовая подкожная доза должна быть не менее 5000 МЕ,

а суточную дозу надо вводить в 2 или 3 приема [26]. Допустимый шприцсберегающий вариант введения - 7500 МЕ дважды в сутки.

В справочных руководствах фирмы-производители гепаринов рекомендуют следующие дозы и способы его введения. Гепарин натрий (Gedeon Richter) назначается с лечебной целью по 10000 МЕ 4 раза в день п/к, с профилактической - по 5000 МЕ п/к 2 раза в день. Гепарин (WZF Polfa) с лечебной целью применяют по 15000-20000 МЕ каждые 12 часов или по 8000-10 000 МЕ каждые 8 часов» [56, 57].

ВЕСО-ЗАВИСИМОЕ ДОЗИРОВАНИЕ НФГ

Дозы и способы применения гепарина должны быть индивидуализированы [53]. При использовании гепарина предпочтительными являются весо-зависимые дозировки. Весо-зависимые номограммы для в/в введения гепарина изучены в нескольких РКИ. Из них - 2 исследования у пациентов с нестабильной стенокардией (НС). В исследовании OASIS-2 (болюс 5000 МЕ с последующей инфузией 15 МЕ/кг/час) более 80% пациентов достигли терапевтического уровня АЧТВ (60-100 сек) в течение 24 часов. В исследовании TIMI-11B (болюс 70 МЕ/кг с последующей инфузией 15 МЕ/кг/час) АЧТВ достигло уровня 55-58 сек через 12 часов у 42% пациентов. Именно весо-зависимые номограммы включены в Американские руководства по лечению пациентов с НС 1994-2002 гг. [27, 9, 10] и ОИМ [39]. Оптимальное дозирование НФГ изучено также в РКИ GUSTO-III, где НФГ вводился в/в в течение 72 часов у пациентов с ОКС [32]. В нем выявлена тесная корреляция уровня АЧТВ с весом и сделан вывод, что весо-зависимый подход к дозированию гепарина при ОКС является оптимальным.

Согласно данным P.Prandoni и соавт. [38] весо-зависимые дозировки гепарина являются предпочтительными и при его п/к введении. Авторами показано, что при использовании доз гепарина с учетом веса, 61 из 70 пациентов входят в терапевтический диапазон (увеличение АЧТВ в 1,5-2,5 раза от исходного) в первые 24 часа.

Номограммы для в/в дозирования гепарина известны и доступны не только в зарубежных [26, 27], но и в отечественных изданиях [51, 63]. Менее известная весо-зависимая номограмма для его п/к кожного дозирования [38] представлена в табл. 1.

ОТМЕНА ГЕПАРИНА

Одномоментное прекращение гепаринотерапии при ОКС сопровождается повышением частоты рецидивов ишемии миокарда. В большинстве последних зарубежных руководств рекомендуется постепенная отмена гепарина в течение 1-2 суток, хотя клинические данные, подтверждающие данный подход, отсутствуют. При высоком риске системных тромбоэмболий (пер-

едней Q-инфаркт, выраженная дисфункция левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), наличие системных или венозных эмболий в анамнезе, признаки тромбоза полостей сердца по ЭхоКГ, фибрилляция предсердий (ФП)) за 1-2-3 дня перед окончанием введения гепарина рекомендуется (на фоне снижения вводимой дозы гепарина в два раза с сохранением кратности его введения в течение суток) переходить на непрямые антикоагулянты [53, 11].

Постепенная отмена рекомендуется и для НМГ. В частности, ретроспективный анализ эноксапариновых трайлов TIMI 11 B + ESSENCE, выявил, что подъем частоты рецидивов ИМ возникал в первые 24 ч после прекращения введения гепарина или эноксапарина и нивелировался при продолжении назначения меньших доз эноксапарина [8]. М.С. Bahit и соавт. [6] отмечают, что частота рецидивов ИМ после прекращения гепаринотерапии (как в/в НФГ, так и НМГ) существенно выше, чем при ее продолжении.

Рецидивы возникают после прекращения действия гепаринов в интервале 7-9 часов. И это - несмотря на то, что концентрация НМГ снижается более плавно. С.Д. Granger и соавт. [23] приводят данные о 613 пациентах с рецидивами ИМ, развившимися на фоне отмены гепаринотерапии. При этом у 44% реинфаркты развились в течение первых 20 часов и у 33% - в первые 10 часов от прекращения в/в введения гепарина. Наибольшая частота рецидивов зарегистрирована между 2-4 часами после прекращения инфузии гепарина.

Российские рекомендации по ведению пациентов с ОКС без стойкого подъема ST на ЭКГ рекомендуют после окончания в/в инфузии НФГ переходить на его п/к введение (12500 МЕ 2 раза в день) на 1-3 дня для избежания феномена отмены [51].

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ РЕЖИМЫ НАЗНАЧЕНИЯ НФГ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Обобщенные данные по режиму дозирования гепарина при разных состояниях представлены в табл. 2 (цитируется по [26, 27]).

Таблица 1.

Весо-зависимое* дозирование гепарина (в/в болюс + п/к введение).

АЧТВ		Шаг дозирования гепарина**	Следующий контроль АЧТВ
<120 с	< 50 с	Шаг вверх	Через 6 часов
	50-90 с	Та же доза	Через 6 часов
	91-120 с	Шаг вниз	Через 6 часов
>120 с	Прекращение введения гепарина с определением АЧТВ и коррекцией дозы как указано ниже:		
	< 50 с	Та же доза	Через 6 часов
	50-90 с	Шаг вниз	Через 6 часов
	91-120 с	2 шага вниз	Через 6 часов
	> 120 с	Прекращение введения	Через 3 часа***

Первое определение АЧТВ через 6 часов, затем - как указано в таблице, где * - при весе < 50 кг - 4 000 МЕ в/в + 12 500 п/к, при весе 50-70 кг - 5 000 МЕ в/в + 15 000 п/к, при весе > 70 кг - 6 000 МЕ в/в + 17 500 п/к, ** - шаг (в МЕ): 10000-12500-15000-17500-21250-25000-30000, *** - повторять АЧТВ пока не будет достигнута величина < 120 с., затем дозировать в соответствии с таблицей.

Таблица 2.

Режимы дозирования гепарина при различных клинических состояниях.

	Состояния	Рекомендуемый режим назначения
Венозные тромбозы	Профилактика глубоких венозных тромбозов и легочных эмболий	5000 МЕ п/к каждые 8 или 12 часов или титруемый до 10-20% увеличения АЧТВ
	Лечение глубоких венозных тромбозов	5000 МЕ в/в болюсом с последующим непрерывным в/в введением 32000 МЕ в течение 24 часов или 35000-40000 МЕ п/к за 24 часа с коррекцией дозы для поддержания АЧТВ в терапевтическом диапазоне (наиболее часто 1,5-2,5-кратное увеличение)
ИБС	Нестабильная стенокардия или ОИМ без тромболитической терапии	5000 МЕ болюсом с последующим непрерывным в/в введением 32000 МЕ за 24 часа с удержанием АЧТВ в пределах терапевтического диапазона (3-5 дней)
	ОИМ с тромболитической терапией (роль гепарина не доказана)	4000 МЕ болюсом с последующим непрерывным в/в введением 24000 МЕ за 24 часа с удержанием АЧТВ в пределах терапевтического диапазона (1,5-2-кратное увеличение) (2-3 дня)

НФГ при ИБС

Антикоагулянтная терапия при ИБС преследует следующие цели:

- предотвращение коронарного тромбоза при ОКС,
- предупреждение тромбоза левого желудочка при передних Q-инфарктах,
- профилактика глубоких венозных тромбозов.

1. Предотвращение коронарного тромбоза при ОКС.**А. Острый инфаркт миокарда.**

В дотромболитическую эру назначение гепарина (высокие дозы п/к или в/в) приводило к снижению смертельных исходов (на 17%), повторных инфарктов (на 22%), а также - к уменьшению инсультов и ТЭЛА [34]. При этом повышалось количество немозговых кровотечений [11].

Анализ 26 РКИ, проведенных в эру тромболитизиса, показал, что преимущества дополнительного назначения гепарина (как в/в, так и п/к) к ТЛТ и аспирину - незначительны [15, 16, 30, 35], при этом использование гепарина увеличивает риск серьезных кровотечений.

Учитывая изложенное, существующие руководства [11, 27, 39] рекомендуют назначать НФГ при ТЛТ ОИМ с учетом вводимого тромболитика и степени риска развития системных эмболий. При этом, всем пациентам с ОИМ, получающим ТЛТ ретеплазой и тенектеплазой (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена с мутациями в Т, N, K- позициях с более длительным периодом полувыведения), показано в/в введение НФГ в терапевтической дозе в течение 48 часов. При лечении стрептазой гепарин в/в в лечебных дозах рекомендуется только пациентом с высоким риском ТЭ. При лечении стрептазой, АЧТВ определяется через 4 часа после введения тромболитика и гепаринотерапия начинается тогда, когда АЧТВ снижается до терапевтического диапазона, а при лечении ретеплазой и тенектеплазой гепарин вводится болюсом еще до введения тромболитика.

В отечественном Федеральном руководстве для врачей (формулярная система, III выпуск, 2002) рекомендуется при инфаркте миокарда на фоне ТЛТ гепарин вводить сначала в/в болюсом 5000, затем п/к по 7500-10000, реже - 12500 МЕ, каждые 12 часов в течение 8-10 дней [61].

Возможность п/к введения гепарина при ОИМ с ТЛТ оценивалась в исследовании GUSTO [42]. Гепарин вводился или в/в в виде непрерывной инфузии или п/к по 12500 МЕ 2 раза в сутки (первая инъекция через 4 часа после введения стрептазы). Было показано отсутствие существенных различий в течении и исходах заболевания на протяжении первых 30 суток и последующего года между группами п/к и в/в введения. В группе в/в НФГ поздняя проходимость коронарной артерии, кровоснабжающей зону инфаркта, была достоверно выше (84% против 71% в группе п/к НФГ, $p < 0,05$), а пятилетняя выживаемость оказалась на 1% больше, чем при п/к введении. Однако, частота серьезных кровотечений была достоверно выше при в/в инфузии гепарина.

В Европейских рекомендациях по лечению ОИМ [45] допускаются 3 варианта лечения ОИМ на стрептокиназе: в/в введение НФГ, его п/к введение и лечение без гепарина. Там же указывается, что отсутствуют различия между подкожным и в/в гепарином, когда вводится стрептокиназа. Отечественные авторы считают допустимым в этих случаях использовать НФГ в дозе 12500 МЕ п/к 2 раза в сутки [65].

Ставится под сомнение рациональность назначения лечебных доз НФГ при ОИМ без тромболитизиса, когда назначается аспирин. С другой стороны, считается полезным использование п/к НФГ или НМГ всем тем пациентам с ОИМ без ТЛТ, кто не имеет противопоказаний для его назначения [39]. Последние руководства рекомендуют его в/в назначение на 48 часов с целевым АЧТВ, превышающим исходный уровень в 1,5-2 раза. Последующее продолжение гепаринотерапии в лечебных дозах рекомендуется только пациентам высокого риска ТЭ (трансмуральный передний ИМ, выраженная дисфункция левого желудочка и ХСН, эпизоды эмболий в анамнезе, ФП). В этих случаях возможен переход на его п/к введение (17500 МЕ каждые 12 часов) или назначаются непрямые антикоагулянты (НАК) под контролем международного нормализационного отношения (МНО) (2,0-3,0) на 3 месяца (а в случаях ФП - пожизненно). У пациентов низкого риска ТЭ (любой нижний ИМ или не-Q передний ИМ, отсутствие ХСН, ФП и эмболий в анамнезе) НФГ назначается только на время постельного режима с

целью профилактики ТГВ (п/к 7500 МЕ 2 раза в сутки) или рекомендуются НМГ [11, 49]. Говоря о сравнении НФГ и НМГ, следует отметить, что в исследовании ТЕТАМИ (1224 пациента с ОИМ давностью более 12 часов) не получено достоверного снижения 30-ти суточной летальности, реинфарктов и возобновления стенокардии при лечении эноксапарином в сравнении с в/в НФГ [14].

Пациентам с высоким риском ТЭ во всех случаях ОИМ (с ТЛТ или без ТЛТ) после 48-часовой инфузии рекомендуется последующее назначение НМГ или НФГ п/к в дозе 17500 МЕ дважды в сутки с последующим назначением варфарина на 3 месяца (а при ФП - для постоянного приема) [11].

Б. НФГ при ОКС без стойкого подъема ST на ЭКГ

Считается, что нет доказательств устойчивого защитного эффекта НФГ в лечении нестабильной стенокардии [26, 51, 55, 63]. В исследовании RISC [43] оценивались такие конечные точки как смерть и ИМ на 5, 30 и 90 суток от включения пациентов в исследование. Пациенты (796 мужчин) были рандомизированы в 3 группы: аспирин 75 мг/сут плюс гепарин (в/в по 10000 МЕ каждые 6 часов в первые сутки, затем - по 7500 МЕ в/в каждые 6 часов в течении 5 дней), один аспирин, один гепарин, группа плацебо. Комбинированная терапия аспирином и гепарином оказалась достоверно эффективнее, чем в остальных группах. Количество конечных точек в группе гепарина (без аспирина) было сопоставимым с группой плацебо. Тем не менее, несмотря на отсутствие положительного эффекта гепарина в этом исследовании, авторами руководств указывается, что достаточно крупных исследований, необходимых для предоставления доказательств малой эффективности гепарина при ОКС, не проводилось [26, 11].

Предпочтение отдается низкомолекулярным гепаринам. При этом отмечается, что ни в одном из отдельно взятых РКИ, сравнивающих НМГ и НФГ, не получено достоверных доказательств преимуществ НМГ перед в/в введением НФГ [3, 13, 29, 41], кроме удобства их использования [11, 51, 55, 63]. И только метаанализ исследований ESSENCE и TIMI 11B выявил 20%-ное снижение риска любых ишемических событий в группе эноксапарина (клексана) в сравнении с НФГ [4]. В связи с этим в лечении нестабильной стенокардии и не Q-инфаркта миокарда предпочтение отдается НМГ (без существенных различий между клексаном, фрагмином и фраксипарином) [11].

В настоящее время пациентам с подозрением на ОИМ гепарин (в/в НФГ или п/к НМГ) всегда назначается в комбинации с аспирином [11, 26, 27, 9, 10, 48, 51, 55, 63]. Рекомендовано продолжать лечение гепаринами не менее 48 часов. Длительное их назначение (как НМГ, так и НФГ) не рекомендуется из-за повышенного риска кровотечений и оправдано только в случаях повторных эпизодов ишемии или сохраняющегося высокого риска ИМ, при отсутствии возможности выполнения интервенционного вмешательства [11, 51, 55, 63].

Следует отметить, что ни в одном из указанных выше исследований не изучалось его п/к введение. Однако, несмотря на отсутствие доказательной базы, в отечественных изданиях допускается при нестабильной стенокар-

дии введение НФГ под кожу живота по 5000 МЕ 4 раза в сутки при невозможности использовать его непрерывную в/в инфузию [47, 62].

2. НФГ при муральных тромбозах, профилактика системных эмболий

По данным J.A.Cairns и соавт. (2001), в большинстве случаев системные эмболии после ОИМ проявляются инсультами [11]. Источником тромбов являются левые отделы сердца. Риск инсульта составляет 1-3% при всех ОИМ и от 2 до 6% у пациентов с передними ИМ. В дотромболитическую эру тромбы ЛЖ при передних ИМ регистрировались более чем в 40% случаев. Дополнительными факторами риска являются распространенные ИМ, дилатация и дисфункция ЛЖ, острые аневризмы, застойная сердечная недостаточность и ФП.

Муральные тромбозы формируются в сроки от 24 часов до 1-2 недель от развития ОИМ [11], причем 50-75% из них образуются в первые 48 часов ОИМ [54]. Эти тромбы подвижны, чем и объясняется их эмбологическая опасность. Большинство эмболий развивается в первые несколько недель от ОИМ, хотя при дисфункции ЛЖ описаны случаи эмболий и через 4 года после ОИМ. Результаты малых и крупных исследований свидетельствуют, что назначение антикоагулянтной терапии снижает риск развития инсультов после ОИМ [27]. A.G.Turpie и соавт. (1989) рандомизировали 221 пациента с передним ОИМ в 2 группы: высокая доза п/к гепарина (12500 МЕ через 12 часов) и низкая доза (5000 МЕ через 12 часов). Пациенты не получали ТЛТ. По данным ЭхоКГ частота тромбообразования к 10-му дню лечения в группе высокодозового гепарина было достоверно меньше, чем в группе низкодозового (11% против 32%, $p=0,0004$) [44].

Обзор четырех исследований показывает, что снижение относительного риска развития мурального тромбоза при лечении гепарином составляет 0,32 (доверительный интервал от 0,2 до 0,52). Учитывая снижение риска системных эмболий при назначении гепарина пациентам с ОИМ [5], авторами руководств [11] делается вывод, что в случаях низкой (<35%) фракции выброса (ФВ), дилатации ЛЖ, ФП, острой аневризмы или выявленного по ЭхоКГ мурального тромбоза он должен быть назначен сразу после подтверждения диагноза ОИМ с последующим переходом на непрямые антикоагулянты.

Антикоагулянты при хронических аневризмах ЛЖ. По данным хирургических исследований муральные тромбозы при хронических аневризмах ЛЖ встречаются в 48-66%. Однако, системные эмболии в этих случаях встречаются нечасто (4-5% по данным предоперационного анамнеза). Основываясь на данных A.C.La-reuge и соавт. (1985), исследовавших вероятность эмболий при хронических аневризмах ЛЖ у 89 пациентов, получавших и не получавших антикоагулянты (20 и 69 человек соответственно) [31], авторами руководств по антитромботической терапии [11] сделан вывод о том, что назначение антикоагулянтов в этих случаях не показано даже при подтвержденном тромбозе хронической аневризмы.

3. Профилактика тромбоэмболических осложнений после ОИМ

Всем пациентам с ОИМ на все время постельного режима с целью профилактики ТГВ рекомендуется п/к

назначение низких доз НФГ (200 МЕ/кг/сут, в среднем 7500 МЕ дважды в сутки) или НМГ [50, 11].

Высокая вероятность ТВГ, сопутствующих ОИМ, объясняется необходимостью соблюдения пациентами постельного режима и возрастает при наличии предшествующей инфаркту ХСН, а также - у пожилых пациентов. РКИ по использованию гепаринотерапии при ОИМ, проведенные в доаспирино/фибринолитическую эру, подтверждают его эффективность при глубоких венозных тромбозах [22], снижая риск ТЭЛА на 50% у этой категории пациентов [15, 16, 12]. В более поздних исследованиях пациентов с ОИМ, получавших аспирин и ТЛТ, показано, что дополнительное назначение гепарина лишь незначительно снижает угрозу этих ТЭ осложнений [11].

Несколько хорошо организованных исследований показало эффективность низкодозового гепарина в профилактике ТГВ при ОИМ. По данным [15, 16, 26] вероятность венозного тромбоза снижается в этих случаях на 69% ($p < 0,0001$). Авторами оценивалась также частота ТЭЛА у 668 пациентов, оказавшаяся достоверно меньше в группе гепарина (0,9% в группе гепарина против 2,4% в группе без гепарина).

Из-за небольшого количества исследований, сравнивающих разные дозы гепарина, пока остается не ясным, что предпочтительнее в профилактике ТЭЛА при ОИМ - высокие или низкие дозы гепарина. Отсутствуют пока и исследования, сравнивающие низкодозовый гепарин и его неназначение для профилактики ТГВ у пациентов с ОИМ, леченных тромболитиком с аспирином [11].

Продолжительность гепаринотерапии после инфаркта миокарда пока не ясна. Смертность после трансмурального ИМ остается высокой в течение нескольких первых месяцев, снижаясь к концу года и составляет по данным разных исследований от 11 до 20% за 6 лет наблюдения (1,8–3,3% в год). Положительные эффекты выявлены у пациентов, перенесших Q-инфаркт, при длительной (в течение 6-18 месяцев) терапии п/к НФГ в дозе 12500 МЕ один раз в сутки [37]. Получено достоверное снижение реинфарктов и всех случаев сердечно-сосудистой смертности при отсутствии значимых кровотечений и явлений остеопороза.

Хотя выявлены преимущества последующего назначения варфарина пациентам с ОИМ и высоким риском ТЭ (снижается частота всех неблагоприятных сердечно-сосудистых событий), аспирин остается препаратом выбора ввиду простоты использования, низкой стоимости и безопасности. Отсутствуют доказательные данные явного преимущества варфарина перед аспирином. Не рекомендуется комбинация варфарина с аспирином [11].

НФГ при коронарной ангиопластике

При проведении коронарной ангиопластики п/к введение гепарина не используется, а рекомендуется следующая схема его в/в введения: НФГ вводится в/в болюсом в дозе 70 МЕ/кг с последующим в/в инфузией по 10-15 МЕ/кг/час с целью удлинения АЧТВ до 300-350 секунд (на весь период манипуляции). Последующее назначение гепарина большинству пациентов, получающих после ангиопластики комбинацию аспирина с тиклидом или аспирина с плавиксом, не показано [26, 27]. Также не доказано положительное влияние гепарина на частоту

появления нестабильной стенокардии в течение первых 6 месяцев после коронарной ангиопластики без стентирования [20].

НФГ при наджелудочковых нарушениях ритма

Несмотря на ограниченность данных, считается, что риск тромбоэмболий после кардиоверсии (медикаментозной или электрической) при ФП давностью менее 48 часов, низок. Однако, авторы руководств рекомендуют использование антикоагулянтов (НФГ с поддержанием АЧТВ в пределах терапевтического диапазона, или НМГ) на период до, во время и после кардиоверсии (перикардиоверсионный период) [1, 21]. В частности, M.J. Weigner с соавт. (1997) рекомендуют проводить антикоагуляцию в/в гепарином всем пациентам с ФП, даже если ее длительность была менее 48 часов [46]. По их мнению, терапия гепарином после кардиоверсии должна продолжаться не менее 24 часов. Авторы считают, что эта стратегия предпочтительна откладыванию гепаринотерапии в ожидании, пока длительность ФП не превысила 48 часов, отмечая, что преимущества этого подхода по существу к настоящему моменту данным неубедительны.

При давности ФП более 48 часов всем пациентам рекомендуется назначение НАК на срок 3 недели до и 4 недели после кардиоверсии. Есть данные, свидетельствующие, что НМГ также эффективны при подготовке пациентов к кардиоверсии, как НАК. В частности, многоцентровое исследование ACE показало, что назначение клексана за 3 недели до и 4 недели после кардиоверсии оказалось более эффективным, чем лечение НФГ с последующим переходом на НАК [40].

Существует возможность проведения ускоренной кардиоверсии у пациентов с давностью ФП более 48 часов при отсутствии тромбов в полостях сердца, подтвержденном чреспищеводной (ЧП) ЭхоКГ [28]. В таких случаях восстановление ритма проводится на фоне приема НАК, терапия которыми продолжается в течение 4 недель после успешной кардиоверсии [1, 21, 26]. Гипокоагуляция перед процедурой кардиоверсии в этих случаях может быть достигнута введением гепарина (с увеличением АЧТВ до 1,5-2 раз от исходного) с одновременным назначением НАК и последующим их приемом в течение месяца после восстановления ритма [19].

Последние руководства [21, 26, 52] рекомендуют назначение непрямых антикоагулянтов всем пациентам с ФП независимо от ее вида (хроническая или пароксизмальная), имеющим высокий риск системных эмболий (12% вероятность развития ишемического инсульта в течение года). Назначение в этих случаях НМГ не показано. В частности, не доказано преимущество дальтепарина перед аспирином в профилактике инсультов у пациентов с ФП [7].

Тактика антикоагуляции при трепетании предсердий аналогична таковой при ФП [1, 17, 24, 25], а при лечении суправентрикулярных тахикардий использование антитромботической терапии не рекомендуется [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературных данных позволяет сделать следующие выводы (см. рис. 1).

1. Не существует принципиальных отличий между натриевой и кальциевой солями гепарина, кроме более вы-

сокой опасности развития подкожных гематом при использовании гепарина натрия.

2. Чтобы достичь одной и той же плазменной концентрации, суточная доза п/к введенного гепарина должна быть на 20-25% выше, чем в/венного.

3. Для достижения быстрой гипокоагуляции необходимо введение в/венного болюса гепарина перед его п/к инъекцией.

4. Для поддержания необходимого уровня гипокоагуляции достаточно двукратного п/к введения гепарина (т.е. с интервалом в 12 часов), а при дозах гепарина выше 30000 МЕ возможно его трехкратное использование для снижения риска п/к гематом.

5. Предпочтительнее увеличить одномоментно вводимую дозу, чем частоту п/к инъекций гепарина в течение суток (2 раза по 10000 МЕ эффективнее, чем 4 раза по 5000 МЕ).

6. Предпочтительнее пользоваться дозированием гепарина с учетом веса пациента.

7. АЧТВ следует контролировать через 6 часов от момента введения в/в болюса или подкожной инъекции гепарина.

8. Предпочтительнее постепенная отмена гепарина: переход с в/в введения на п/к со снижением вводимой дозы в два раза в течение 2-3 суток при сохраненном временном интервале между инъекциями, а в случаях сохраняющегося высокого риска системных или легочных эмболий - с последующим переходом на непрямые антикоагулянты.

Фибрилляция предсердий

Судя по опубликованным данным, в настоящее время нет убедительных доказательств как необходимости антикоагуляции, так и ее продолжительности у пациентов с давностью ФП менее 48 часов. Все рекомендации (даже 1 класса) основаны лишь на мнении специалистов, а не на проведенных исследованиях (уровень доказательности С).

Авторы руководств, основываясь на доказано большем количестве системных ТЭ у пациентов с любым видом ФП (независимо - пароксизмальной или постоянной) в сравнении с синусовым ритмом, рекомендуют перед электрической или медикаментозной кардиоверсией независимо от давности аритмии проводить ЧП ЭхоКГ и назначать НАК (или в/в гепарин с целевым уровнем АЧТВ в 1,5-2 раза превышающим исходный) с последующим после кардиоверсии четырехнедельным продолжением приема НАК. Альтернативой назначению гепарина могут быть НМГ.

Учитывая отсутствие доказательной базы, а также реальной возможности проведения ЧП ЭхоКГ всем пациентам с ФП давностью менее 48 часов, вполне допустимо у пациентов с низким риском ТЭ ограничиться введением терапевтических доз гепарина (в/в или п/к) до и в течение одних-трех суток после кардиоверсии с последующим переходом на аспирин. Пациенты со средним и высоким риском ТЭ после кардиоверсии, проведенной на фоне гипокоагуляции гепарином, должны (при отсутствии противопоказаний) переводиться на НАГ.

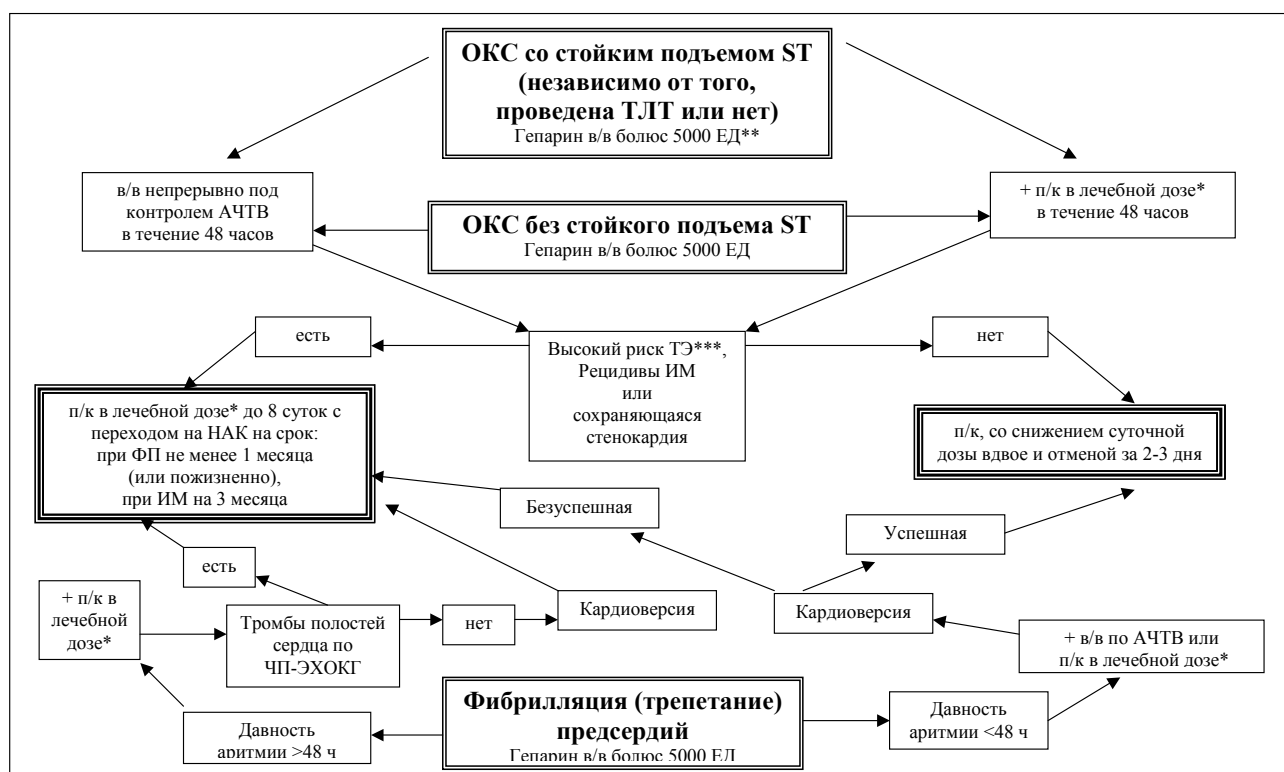


Рис. 1. Применение нефракционированного гепарина при остром коронарном синдроме и фибрилляции предсердий, где * - дозирование по весо-зависимой номограмме с коррекцией дозы НФГ по уровню АЧТВ (целевой уровень 50-70 с.), если отсутствует возможность контроля АЧТВ - по 30000 МЕ/сут в 2 или 3 введения (по 15000 МЕ через 12 часов или по 10000 МЕ через 8 часов), ** - при тромбозе стрептозой НФГ вводится после, а при тромбозе тканевым активатором плазминогена - до введения тромболитика, *** - крупноочаговый передний ИМ, выраженная дисфункция ЛЖ и ХСН, случаи эмболий в анамнезе, фибрилляция предсердий при ОКС.

Инфаркт миокарда

Несмотря на разные подходы к назначению гепарина при ОИМ на фоне ТЛТ и без нее, а также учитывая необходимость введения профилактических доз гепарина на все время постельного режима, целесообразно назначать гепарин всем пациентам с ОИМ независимо от того, проводилась им ТЛТ или нет. Различаться будут только дозировки, начало введения и продолжительность лечения НФГ.

Нестабильная стенокардия

Нет доказательств устойчивого защитного эффекта НФГ в лечении нестабильной стенокардии. Однако доказательства его малой эффективности также отсутствуют. В настоящее время все руководства рекомендуют его в/в введение пациентам с НС в течение как минимум 48 часов.

Следует обратить внимание на то, что гепаринотерапия при НС рекомендуется только «госпитализированным» пациентам, то есть лицам с «подозрением на ин-

фаркт миокарда». Это означает, что пациентам с НС низкого риска развития ОИМ (у лиц моложе 65 лет - впервые или вновь возникшая 2-4 недели назад стенокардия 1-2 функционального класса (ФК); или у них же - увеличение длительности, частоты или тяжести стенокардии напряжения до 3-4 ФК более 2 недель назад) введение гепаринов не показано. Как и пациентам с хроническими формами ИБС (стабильная стенокардия любого ФК, тромбированные и нетромбированные хронические постинфарктные аневризмы ЛЖ).

Учитывая, что в реальных условиях не всегда есть возможность непрерывного в/в введения гепарина всем пациентам с НС, а весо-зависимая номограмма его п/к введения по скорости достижения целевого уровня АЧТВ сопоставима с результатами TIMI и OASIS - возможна экстраполяция результатов, полученных при сравнении п/к и в/в введения гепарина у пациентов с ТГВ и ОИМ на пациентов с НС. При этом следует учесть, что п/к гепарин должен назначаться в лечебной дозе (>30000 МЕ/сут).

ЛИТЕРАТУРА

1. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. In: Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy // Chest 2001 Jan; 119 (1 Suppl): 194S-206S.
2. Anand SS, Yusuf S, Pogue J, Ginsberg JS, Hirsh J; Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes Investigators. Relationship of activated partial thromboplastin time to coronary events and bleeding in patients with acute coronary syndromes who receive heparin // Circulation 2003 Jun 17; 107 (23): 2884-8
3. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, 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, 1593-1601
4. Antman EM, 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, 1602-1608
5. Ayman S, Salem D, Rand W et al. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trial. // J Am Coll Cardiol, 1998, 31, 419-425.
6. Bahit MC, Topol EJ, Califf RM et al. Reactivation of ischemic events in acute coronary syndromes: results from GUSTO-IIb. Global Use of Strategies To Open occluded arteries in acute coronary syndromes // J Am Coll Cardiol, 2001, 37, pp. 1001-1007.
7. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. // Lancet, 2000, Apr 8; 355 (9211): 1205-10.
8. Bijsterveld NR, Peters RJ, Murphy SA et al. Recurrent cardiac ischemic events early after discontinuation of short-term heparin treatment in acute coronary syndromes: results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B and Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events (ESSENCE) studies // J Am Coll Cardiol, 2003, Dec 17; 42 (12): 2083-9.
9. Braunwald E. et al. ACA/ACC 2002 Guideline Update for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Unstable Angina). American College of Cardiology -www.acc.org.
10. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) // Circulation, 2000; 102: 1193-1209
11. Cairns JA, Thérioux P, Lewis HD et al. Antithrombotic Agents in Coronary Artery Disease. In: Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy // Chest. 2001; 119: 228S-252S.
12. Chalmers TC, Matta RJ, Smith JJ, et al (1977) Evidence favoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction // N Engl J Med, 297, 1091-1096.
13. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease // N Engl J Med, 1997, 337, 447-452.
14. Cohen M, Gensini GF, Maritz F et al. On behalf of the TETAMI Investigators. The Safety and Efficacy of Subcutaneous Enoxaparin Versus Intravenous Unfractionated Heparin and Tirofiban Versus Placebo in the Treatment of Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Ineligible for Reperfusion (TETAMI): A Randomized Trial. // J Am Coll Cardiol, 2003; 42: 1348-56.
15. Collins R, MacMahon S, Flather M, et al (1996) Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomized trials. // BMJ, 313, 652-659.
16. Collins R, Peto R, Baigent C, et al. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction // N Engl J Med, 1997, 336, 847-860.
17. Corrado G, Sgalambro A, Mantero A et al. Thromboem-

- bolic risk in atrial flutter. The FLASIEC (FLutter Atrial Societa Italiana di Ecografia Cardiovascolare) multicentre study. // *Eur Heart J.*, 2001 Jun; 22(12): 1042-51.
18. Crowther MA, Ginsberg JS, Hirsh J. Practical aspects of anticoagulant therapy. In: *Haemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 4th edition, 2001 pp 1497-99.
 19. Design of a clinical trial for the assessment of cardioversion using transesophageal echocardiography (the ACUTE Multicenter Study) // *Am J Cardiol*, 1998; 81: 877-883.
 20. Doucet S, Malekianpour M, Theroux P, et al. Randomized trial comparing intravenous nitroglycerin and heparin for treatment of unstable angina secondary to restenosis after coronary artery angioplasty // *Circulation*, 2000; 101: 955-961.
 21. Fuster et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // *J Am Coll Cardiol*; 2001; 38; 1266i-1xx.
 22. Gallus AS (1989) Overview of the management of thrombotic disorders / *Semin Thromb Hemost* 15,99-109.
 23. Granger CB, Hirsch J, Califf RM et al. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial // *Circulation*, 1996, 93, pp. 870-878.
 24. Gronefeld GC, Wegener F, Israel CW et al. Thromboembolic risk of patients referred for radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter without prior appropriate anticoagulation therapy // *Pacing Clin Electrophysiol.*, 2003 Jan; 26 (1 Pt 2): 323-7.
 25. Hernandez Madrid A, Pena Perez G, Gonzalez Rebollo JM et al. Systemic embolism after reversion to sinus rhythm of persistent atrial flutter // *Rev Clin Esp*. 2003; 203(5): 230-5.
 26. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: e9-e33.
 27. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG et al. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin. Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. In: *Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy*. // *Chest* 2001; 119: 64S-94S.
 28. Klein AL, Grimm RA, Murray RD et al. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. // *N Engl J Med.*, 2001 May 10; 344 (19): 1411-20.
 29. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. // *Circulation*, 1997, 96, 61-68.
 30. Kruse KR, Califf RM, Ohman EM Adjunctive therapies: thrombolytic therapy; a critical review of clinical trials. Chapman and Hall, NY, 1996, 459-471.
 31. Lapeyre AC, III, Steele PM, Kazmier FV, et al. Systemic embolization in chronic left ventricular aneurysm: incidence and the role of anticoagulation. // *J Am Coll Cardiol*, 1985, 6, 534-538.
 32. Lee MS, Wali AU, Menon V et al. The Determinants of Activated Partial Thromboplastin Time, Relation of Activated Partial Thromboplastin Time to Clinical Outcomes, and Optimal Dosing Regimens for Heparin Treated Patients with Acute Coronary Syndromes: A Review of GUSTO-IIb. // *J Thromb Thrombolysis* 2002 Oct; 14 (2): 91-101.
 33. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. // *BMJ*, 1991 Sep 7; 303 (6802): 543-8.
 34. MacMahon S, Collins R, Knight C, et al. Reduction in major morbidity and mortality by heparin in acute myocardial infarction [abstract]. // *Circulation*, 1988, 78 (suppl II), 98.
 35. Mahaffey KW, Granger CB, Collins R, et al. Overview of randomized trials of intravenous heparin in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. // *Am J Cardiol*, 1996, 77, 551-556.
 36. Nelson DE. Current considerations in the use of the APTT in monitoring unfractionated heparin. // *Clin Lab Sci*. 1999 Nov-Dec; 12 (6): 359-64.
 37. Neri Serneri GG, Rovelli F, Gensini GF et al. Effectiveness of low-dose heparin in prevention of myocardial infarction. // *Lancet* 1987, 1, 937-942.
 38. Prandoni P, Bagatella P, Bernardi E et al. Use of an algorithm for administering subcutaneous heparin in the treatment of deep venous thrombosis // *Ann Intern Med*. 1998 Aug 15; 129 (4): 299-302.
 39. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). // *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 890-911.
 40. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T et al. ACE (Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin) Study Group. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. // *Circulation*. 2004 Mar 2; 109 (8): 997-1003.
 41. The FRAXIS Study Group (1999) Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6 day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: FRAXIS (FRAXiparine in Ischemic Syndrome) // *Eur Heart J* 20, 1553-1562
 42. The Global Utilization of Streptokinase, and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. // *N Engl J Med*. 1993; 329: 10: 673-682.
 43. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. // *Lancet*. 1990; 336: 827-830.
 44. Turpie AG, Robinson JG, Doyle DJ et al. Comparison of high-dose with low-dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction. // *N Engl J Med.*, 1989 Feb 9; 320 (6): 352-7.
 45. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A et al. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment

- elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. // *Eur Heart J.*, 2003 Jan; 24 (1): 28-66.
46. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG et al. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. // *Ann Intern Med.* 1997 Apr 15; 126 (8): 615-20.
47. Кириченко А.А. Нестабильная стенокардия. Учебное пособие. Москва, 1998.
48. Козулин В.Ю. Современное состояние проблемы острого коронарного синдрома. Русский Медицинский Сервер - новости кардиологии: <http://www.rusmedserv.com/cardio/>
49. Крыжановский В.А. Диагностика и лечение инфаркта миокарда. Киев: Феникс, 2001 - 112 стр.
50. Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии у хирургических больных. Методические рекомендации / Под ред. Проф. В.Л.Эмануэля, проф. В.В. Гриценко, 2002.- СПбГМУ, 2002. - 56 стр.
51. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. Приложение к журналу «Кардиология», 2001, №10.
52. Лечение оральными антикоагулянтами: Рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов имени А.А.Шмидта - Б.А. Кудряшова. - Москва: РКИ Соверо пресс, 2002. - 36 с.
53. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х томах. Т. 1. - Изд. 13-е, новое. - Харьков: Торсинг, 1998.- 560 с.
54. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: Издательство БИНОМ - СПб.: Невский Диалект, 2002. - 926 с.
55. Острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Рекомендации рабочей группы Европейского Кардиологического Общества (ЕКО). Приложение к журналу «Кардиология», 2001, №4. –28с.
56. РЛС: Энциклопедия лекарств. 2002. - 1504 стр.
57. РЛС: Энциклопедия лекарств. 2003. - 1438 стр.
58. Руководство по гематологии (Под ред. А.И.Воробьева, Ю.И. Лорие). М.: Медицина. 1979. -584 стр.
59. Руксин В.В. Тромбозы в кардиологической практике. - СПб: Невский Диалект, М.: Бином, 1998. – 126 стр.
60. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. - М.: АстраФармСервис, 1998 г. 1600 с.
61. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система) Выпуск III. – М.: «ЭХО», 2002. – 936 с.
62. Чернов С.А., Чернов А.П. Нестабильная стенокардия (клиника, диагностика, лечение). Российский кардиологический журнал. 1998, № 4.
63. Явелов И.С. Лечение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2002, т.1, №6, стр.269-274.
64. Явелов И.С. Клинические аспекты тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда. Фарматека. 2003; №6: 14-24.