

Применение эноксапарина при сердечно-сосудистых заболеваниях: как сделать лечение наиболее эффективным и безопасным

И.С. Явелов

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Enoxaparin in cardiovascular disease: how to improve effectiveness and safety?

I.S. Yavelov

Russian State Medical University. Moscow, Russia

В обзоре анализируются особенности использования эноксапарина при наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваниях: острый коронарный синдром, венозные тромбоэмболические осложнения, фибрилляция предсердий. Представлены основания для принятия решения в сложных и нестандартных клинических ситуациях: нарушенная функция почек, пожилой возраст, смена препарата гепарина в процессе лечения, необычная масса тела, когда для обеспечения наилучшего соотношения эффективности и безопасности может потребоваться изменение стандартного подхода к применению препарата.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, венозные тромбоэмболические осложнения, фибрилляция предсердий, эноксапарин.

The review analyses the specifics of enoxaparin therapy in the most prevalent cardiovascular diseases, such as acute coronary syndrome, venous thromboembolism, and atrial fibrillation. The decision strategy is presented for difficult and non-standard clinical situations (renal dysfunction, elderly age, heparin medication change, or abnormal body weight), when the optimal balance between effectiveness and safety requires modifying the standard treatment protocols.

Key words: Acute coronary syndrome, venous thromboembolism, atrial fibrillation, enoxaparin.

Низкомолекулярный гепарин (НМГ) эноксапарин натрия — один из наиболее часто применяемых антикоагулянтов, эффективность которого хорошо изучена при современных подходах к профилактике и лечению распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (таблица 1) [1–20]. Вместе с тем, любое медикаментозное вмешательство, направленное на ограничение тромбообразования, способно спровоцировать кровотечение. Соответственно, при выборе способов лечения конкретного больного каждый раз необходимо соотносить ожидаемую пользу и возможный вред, сопряженный с применением того или иного антитромботического лекарственного средства. В данном сообщении будут рассмотрены практические подходы, призванные способствовать извлечению максимальной пользы из применения эноксапарина в различных клинических ситуациях за счет обеспечения наилучшего соотношения эффективности и безопасности.

Общие подходы

Необходимость лабораторного контроля. В настоящее время индивидуальная оценка действия НМГ на сис-

тему свертывания крови (на практике оценивается по достигнутому уровню анти-Ха активности) при введении стандартных доз НМГ, включая эноксапарин (Клексан®, САНОФИ-АВЕНТИС ГРУП, Франция), не рекомендуется [21]. Причина широкого распространения подобной точки зрения — достаточная предсказуемость эффекта, а также противоречивые сведения о возможности улучшить эффективность и/или безопасность профилактики и лечения за счет применения лабораторного контроля. Крупные клинические исследования, определившие роль эноксапарина в профилактике и лечении тромбоэмболических осложнений (ТЭО), не предполагали осуществления коагулологического контроля. Соответственно, их результаты показывают, чего можно добиться в случаях, когда антикоагулянтное действие эноксапарина не контролируется и используется заранее оговоренные дозы препарата. Из-за недостаточного изучения до конца не ясно, каких значений лабораторных показателей стоит добиваться на фоне введения НМГ. При этом следует учитывать, что определение анти-Ха активности характеризует только один из многочислен-

©Явелов И.С., 2011
e-mail: yavelov@yahoo.com

[Явелов И.С. — кафедра клинической фармакологии ФУВ].

ных аспектов воздействия этих лекарственных средств на систему гемостаза и в основном дает информацию о содержании действующего вещества в крови. Однако не исключено, что в будущем, при появлении новых фактов, а также при большей доступности определения анти-Ха активности в крови суждение о целесообразности коагулологического контроля при использовании эноксапарина может быть пересмотрено.

На целесообразность коагулологического контроля при применении эноксапарина обычно указывают у больных с серьезной почечной недостаточностью (ПН), выраженным ожирением (ОЖ) — масса тела (МТ) > 150 кг, индекс МТ (ИМТ) > 50 кг/м², а также при применении лечебных доз у беременных [22]. При этом при ПН из-за возможности постепенного накопления препарата в крови (кумуляция) оправдано повторное определение анти-Ха активности в крови на максимуме действия НМГ (для эноксапарина — через 4 ч после подкожной (п/к) инъекции), в то время как при выраженном ОЖ можно ограничиться однократной оценкой. У беременных с одной стороны МТ растет в основном за счет развивающегося плода, с другой — во втором триместре увеличивается скорость клубочковой фильтрации (СКФ), что способствует более выраженному выведению НМГ. Целесообразность контроля анти-Ха активности при беременности дискутируется. Согласно одной точке зрения, НМГ в этой ситуации можно дозировать, ориентируясь на МТ, и применять стандартные фиксированные дозы при профилактике венозных ТЭО. Другие специалисты предлагают периодически оценивать уровень анти-Ха активности крови (по разным источникам от 1 раза в мес до 1 раза в 3 мес) [3,23]. Не исключено, что последний подход может быть полезен на поздних сроках беременности, а также у женщин с наиболее высоким риском ТЭО (в частности, при механических протезах клапанов сердца) [23,24]. В настоящее время у беременных изучается целесообразность подбора профилактической дозы эноксапарина с учетом достигнутой анти-Ха активности крови (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01068795>).

Отсутствие необходимости в обязательном коагулологическом контроле не означает, что при использовании эноксапарина лабораторный контроль не нужен вовсе. Поскольку любой антикоагулянт способен спровоцировать кровотечение, во время введения препарата необходимо регулярно оценивать гемоглобин (Hb), гематокрит (Ht) и активно искать признаки кровотечения. Внутреннее кровотечение следует подозревать при любом неожиданном изменении состояния больного, в особенности при возникновении артериальной гипотонии. В этих случаях целесообразно срочно определить содержание Hb в крови и определить Ht. Поскольку при применении любого препарата гепарина возможно возникновение иммунной тромбоцитопении, до начала лечения и, как минимум, в ближайшие 2 нед, необходимо регулярно оценивать содержание тромбоцитов в крови [25]. Если больному в ближайшие 3,5 мес. вводились препараты гепарина, число тромбоцитов следует определить через 24 ч или в срочном порядке раньше при непредвиденном ухудшении состояния. Наконец, поскольку функция почек играет важнейшую роль в определении противопоказаний к применению НМГ и выбору их дозы, исходно следует определить креатинин (Кр) и в обязательном порядке рассчитать клиренс Кр (ККР) или СКФ. Если приме-

ние эноксапарина продолжается на протяжении длительного времени, целесообразно контролировать функцию почек, в особенности, если возможно ее существенное изменение (таблица 2). Вместе с тем, очевидно, что при необходимости срочного начала лечения при отсутствии явных противопоказаний следует ввести первую стандартную дозу эноксапарина, а затем корректировать подход к использованию антикоагулянта в зависимости от результатов лабораторного обследования.

Нарушенная функция почек. Эноксапарин, как и другие НМГ, выводится почками. Соответственно, при ПН происходит постепенное накопление препарата в крови, что сопровождается ростом частоты кровотечений. Отмечают, что однократная инъекция эноксапарина у больных с нарушенной функцией почек, в частности перед выполнением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), достаточно безопасна, и проблемы ожидаются только при продолжении использования препарата. Определенной пороговой величины здесь не существует, однако известно, что концентрация эноксапарина в крови (измеренная по уровню анти-Ха активности) и риск крупных кровотечений особенно сильно возрастают при снижении ККР (или СКФ) < 30 мл/мин (или мл/мин/1,73 м², соответственно) [21]. Поэтому у данной категории больных рекомендуется уменьшить дозу эноксапарина наполовину. В частности, стандартную лечебную дозу 1 мг/кг вводить п/к не 2, а 1 раз в сут., вместо однократного введения 1,5 мг/кг при лечении венозных ТЭО вводить 1 мг/кг. Профилактическую суточную дозу 40 мг предлагают уменьшить до 20 мг, а кратность введения профилактической дозы 30 мг уменьшить с 2 до 1 раза в сут. Подобное изменение лечебной дозы предусматривалось протоколами многих клинических исследований эноксапарина. Вместе с тем целесообразность уменьшения профилактической дозы мало изучена. Отмечают, что ожидаемое повышение содержания препарата в крови здесь может быть не столь существенным, как при использовании более высоких лечебных доз, и в итоге после повторного п/к введения стандартных профилактических доз анти-Ха активность способна достичь нижней границы, рекомендуемой для лечебных доз эноксапарина. Последнее может оказаться достаточно безопасным, если только у больного нет дополнительных факторов риска (ФР) возникновения кровотечений.

Вместе с тем по данным ретроспективного анализа результатов исследования OASIS-5 (Fifth Organization to Assess Strategies in acute Ischemic Syndromes) применение эноксапарина в стандартной дозе 1 мг/кг 2 раза в сут. на протяжении в среднем 5 сут. при остром коронарном синдроме (ОКС) без стойких подъемов сегмента ST (ОКСбпST) на ЭКГ сопровождалось заметным ростом частоты крупных кровотечений уже при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и опасность геморрагических осложнений существенно возрастала по мере утяжеления ПН (рисунок 1) [26]. При этом по показателю, характеризующему итоговый эффект лечения с учетом его воздействия на частоту ишемических осложнений и крупные кровотечения, эноксапарин в дозе 1 мг/кг 2 раза в сут. достоверно не отличался от более безопасного подхода (п/к введение фондапаринукса натрия в дозе 2,5 мг в сут.) у больных со СКФ > 58 мл/мин/1,73 м². Вместе с тем при более низкой СКФ эноксапарин в дозе 1 мг/кг 2 раза в сут. по совокупному эффекту заметно уступал фондапаринуксу, скорее всего за счет более частого возникновения крупных кровотечений (рисунок 2).

Таблица 1

Показания к использованию антикоагулянтов для парентерального введения, зарегистрированных в РФ, при наиболее распространенных ССЗ

	НФГ	Далтепарин	Надропарин	Эноксапарин	Фондапаринукс	Бивалирудин
Профилактика ВТЭО	+	+	+	+	+	-
Лечение ВТЭО	+	+	+	+	+	-
Лечение ОКСбпСТ: не инвазивный подход	+	+	+	***	***	-
Лечение ОКСбпСТ: инвазивный подход	+	-	-	+	+	+
Лечение ОКСспСТ: первичное ЧКВ	+	-	-	±	-	+
Лечение ОКСспСТ: стрептокиназа	+	-	-	+	+	-
Лечение ОКСспСТ: алтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза	+	-	-	+	-	-
Лечение ОКСспСТ: без реперфузионного лечения	+	-	-	±	+	-
Плановое ЧКВ	+	-	-	±	-	+
Подготовка к КВ при ФП	+	±	±	±	-	-

Примечания: ВТЭО — венозные ТЭО (венозный тромбоз, ТЭЛА); * только у больных высокого риска в дозе 0,4–0,6 мл, подобранной по МТ; ** эноксапарин или фондапаринукс предпочтительнее; ± свидетельства подобного подхода существуют, однако препарат не имеет официального одобрения для использования по данному показанию.

Таблица 2

Лабораторные показатели, которые необходимо контролировать при парентеральном введении эноксапарина

Показатель	Исходно *	Во время лечения	При ухудшении состояния (необъяснимое снижение АД, кровотечение)
Hb	+	+	+
Ht	+	+	+
Число тромбоцитов в крови	+	+	-
ККр или СКФ	+	±	-

Примечание: * у острых больных забор крови на анализ следует осуществить при первой возможности (желательно до начала лечения), однако введение первой дозы препарата не следует откладывать до получения результатов (особенно если период ожидания затягивается);

** при введении лечебных доз — ежедневно или хотя бы через день как минимум на 4–14 сут. или до более ранней отмены эноксапарина;

*** при достаточно длительном введении, если возможно заметное изменение функции почек.

Аналогичная закономерность была отмечена при ретроспективном анализе результатов исследования ExTRACT-TIMI 25 (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute myocardial infarction Treatment — Thrombolysis In Myocardial Infarction 25) при сопоставлении 1-недельных п/к инъекций эноксапарина и 48-часовой внутривенной (в/в) инфузии нефракционированного гепарина (НФГ) при тромболитической терапии (ТЛТ) у больных с ОКС со стойкими подъемами сегмента ST (ОКСспСТ) на ЭКГ [27]. При учете исходных различий между больными с разным исходным ККр, преимущество эноксапарина перед НФГ по влиянию на сумму случаев смерти, не смертельного рецидива инфаркта миокарда (ИМ) и не смертельного крупного кровотечения отмечалось только при значениях этого показателя > 60 мл/мин (рисунок 3). При этом тенденция к преимуществу эноксапарина отмечалась у больных с ККр < 30 мл/мин, когда протоколом этого клинического испытания предписывалось уменьшить дозу эноксапарина до 1 мг/кг 1 раз в сут. Однако в последнем случае число наблюдений оказалось слишком мало, чтобы продемонстрировать статистическую значимость имевшихся различий (всего n=212). Частота крупных кровотечений при нормальной функции почек (ККр > 90 мл/мин) у больных, получавших эноксапарин и НФГ, была практически одинаковой. Однако по мере снижения ККр рост частоты геморрагических осложнений на эноксапарине оказался более выраженным.

Эти факты позволяют предполагать, что уменьшение дозы эноксапарина может быть оправданным у больных с ККр (или СКФ) от 30 до 60 мл/мин (или мл/мин/1,73 м² соответственно). Однако эффективность и безопасность подобного подхода никогда не изучалась в рамках специально спланированных, проспективных (“доказательных”), клинических испытаний.

Известно, что кардиологическое общество Франции в 2006–2010 гг. у больных с ОКСбпСТ на ЭКГ проводило небольшое открытое исследование VALIDE (Validation of Enoxaparin Dose Adaptation in Patients With Moderate Renal Failure Hospitalized for an Acute Coronary Syndrome) (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00412802). В нем изучался уровень анти-Ха активности в крови при снижении стандартной дозы эноксапарина на 25 % в случаях, когда ККр составлял 30–50 мл/мин, и применении стандартной дозы эноксапарина у больных с ККр > 50 мл/мин. К сожалению, найти результаты этого исследования не удалось. Однако в любом случае очевидно, что полученная в нем информация не дает возможности оценить клиническую целесообразность применения уменьшенных доз эноксапарина при нетяжелой ПН (возможности обеспечить большую безопасность без существенного снижения эффективности лечения).

Смена препарата гепарина в процессе лечения. В ходе изучения эноксапарина при ОКСбпСТ оказалось, что одним из факторов, влияющих на эффективность

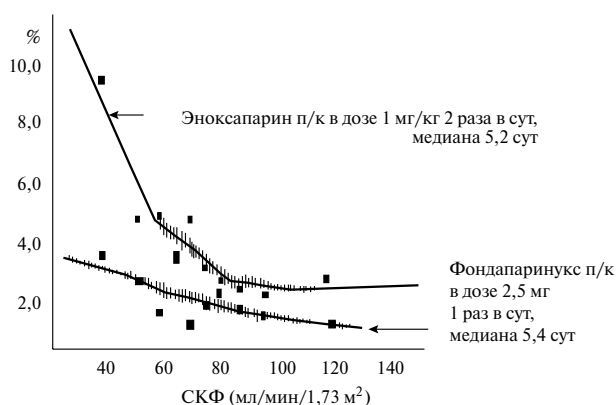


Рис. 1 Частота крупных кровотечений в течение 9 сут. при длительном введении эноксапарина и фондапаринукса у больных с различным ККр в исследовании OASIS-5 [26].

и безопасность терапии, является смена антикоагулянта в процессе лечения (переход с эноксапарина на НФГ и наоборот).

Первоначально это стало очевидным при анализе результатов крупного контролируемого исследования SYNERGY (Superior Yield of the New strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors) [28]. В нем при инвазивном подходе к ведению 10027 больных с ОКСбпСТ и высоким риском неблагоприятного исхода, не имевших тяжелой ПН, сравнивали эффективность и безопасность в/в инфузии НФГ и п/к инъекций эноксапарина в дозе 1 мг/кг 2 раза в сут. В целом при сопоставимой эффективности эноксапарин провоцировал больше крупных кровотечений, оцененных по критериям TIMI. Вместе с тем, при дальнейшем анализе оказалось, что в ~ 75 % случаев лечение антикоагулянтами было начато до включения в данное клиническое испытание и, соответственно, у части больных после рандомизации производился переход с НФГ на эноксапарин или наоборот. В подгруппе из 6138 больных без смены антикоагулянта в начале лечения эноксапарин способствовал достоверному снижению суммы случаев смерти или ИМ в ближайшие 30 сут. на 18 %. В последующем наличие этой закономерности подтвердилось при более детальном анализе [29]. В случаях, когда антикоагулянт меняли в более поздние сроки заболевания, отмечалось удвоение частоты кровотечений, требующих переливания крови.

Осознание значимости данного фактора стало поводом к повторному анализу результатов других исследований эноксапарина при ОКСбпСТ. Оказалось, что смена препарата в начале лечения имела место во многих из них и нередко затрагивала существенное число больных. При мета-анализе 6 крупных, рандомизированных, контролируемых исследований эноксапарина при данной форме ОКС: ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events), TIMI 11B (Thrombolysis In Myocardial Infarction (Phase 11B)), ACUTE II (Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin II), INTERACT (Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of acute Coronary syndrome Treatment), A to Z (Aggrastat to Zocor), SYNERGY, включавших в совокупности 21946 больных, эноксапарин способствовал достоверному снижению риска смерти или не смертельного ИМ за 30 сут. всего на 5 % [30]. Однако при включении в анализ

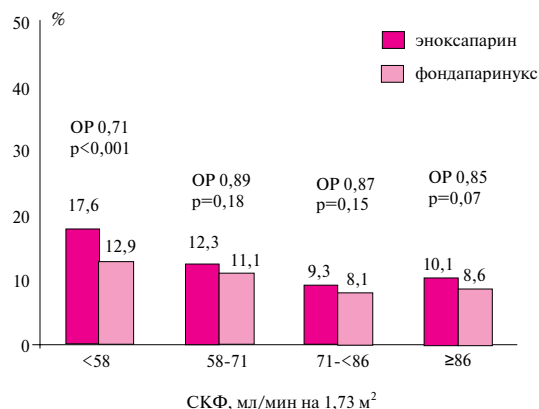


Рис. 2 Сумма случаев смерти, рецидива ИМ, рефрактерной ишемии миокарда или крупного кровотечения за 30 сут. при использовании эноксапарина и НФГ у больных с различным СКФ в исследовании OASIS-5 [26].

только 9836 случаев, когда антитромботического лечения до включения в исследование не проводилось и, соответственно, не было смены препарата в начале лечения, польза от эноксапарина оказалась заметно больше (снижение риска составило уже 19 %). При этом увеличение частоты крупных кровотечений или потребность в переливании крови на эноксапарине отсутствовали. У более широкого контингента больных с ОКСбпСТ, вошедших в регистр GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), смена препарата гепарина в первые сут. лечения была сопряжена с наиболее высокой частотой неблагоприятных исходов во время госпитализации (сумма случаев смерти, ИМ или возобновления ишемии миокарда) [31].

Таким образом, есть основания полагать, что переход с эноксапарина на НФГ или, наоборот, в процессе лечения нежелателен, поскольку с одной стороны может уменьшить эффективность лечения: способствовать возникновению тромботических осложнений, с другой — неблагоприятно отразиться на его безопасности, спровоцировать кровотечение. Очевидно, причина заключается, прежде всего, в том, что приемлемых, проверенных на практике, схем перехода с одного препарата на другой не разработано. В итоге у одних больных в период смены препаратов уровень антикоагуляции может оказаться недостаточным, в то время как у других — избыточным. Так, в рандомизированном исследовании STAKENOX (STACK-on to ENOXaparin study) на 3-и сут. регулярного использования стандартной лечебной дозы эноксапарина у 72 здоровых лиц в возрасте 40-60 лет был изучен эффект дополнительного использования НФГ. Оказалось, что в/в введение НФГ в дозе 70 ЕД/кг через 4, 6 и даже 10 ч после п/к инъекции эноксапарина в дозе 1 мг/кг приводит к существенному увеличению анти-Ха и анти-IIa активности в крови, которая оказалась намного выше принятых терапевтических границ (рисунок 4) [32]. Особенно тревожным представляется тот факт, что подобный эффект сохранялся, как минимум, на протяжении 2 ч.

К сожалению, важность указанного фактора стала очевидной только в ходе анализа результатов многочисленных, крупных, клинических испытаний эноксапарина, и в дальнейшем не была проверена в специально спланированных проспективных исследованиях. Тем не менее, наличие подобной закономерности признается всеми группами экспертов, и смена препарата гепарина в процессе лечения считается крайне нежелательной.

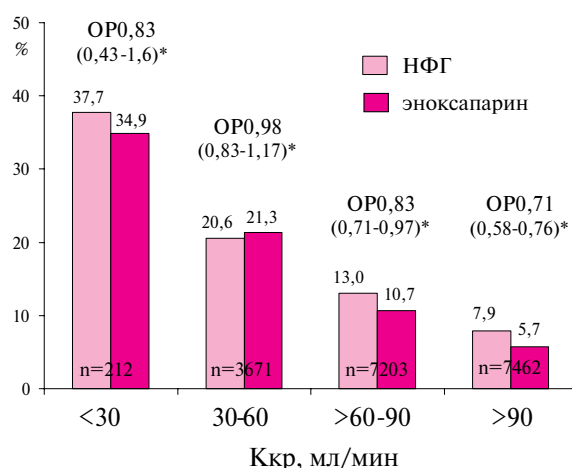


Рис. 3 Сумма случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и не смертельного крупного кровотечения за 30 сут. при использовании эноксапарина и НФГ у больных с различным ККр в исследовании ExTRACT-TIMI 25 [27].

Схемы перехода с НФГ на эноксапарин или наоборот, рекомендовавшиеся в крупных, контролируемых, клинических исследованиях, представлены в таблице 4. Однако следует учитывать, что именно при применении этих схем были получены представленные выше факты о нежелательности смены препарата гепарина в процессе лечения.

Порядок перехода с эноксапарина на другие препараты НМГ, фондапаринукс натрия, бивалирудин, также как и перехода с них на эноксапарин, не известен.

Другие особенности.

МТ. Лечебные дозы эноксапарина выбираются с учетом МТ. Соображения о роли коагулологического контроля у больных с патологическим Ож приведены выше. Однако основная проблема на практике — ошибки в выборе дозы эноксапарина, связанные с незнанием реальной МТ или неверном расчете необходимого количества препарата. По данным регистра CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines), среди 1378 больных с ОКСбпСТ, получавших НМГ, чрезмерная доза была введена в 13,8 % случаев [33]. Риск крупных кровотечений при этом достоверно увеличился на 39 %. Наиболее существенная опасность (увеличение риска крупных кровотечений на 66 %) отмечалась при выраженном превышении дозы НМГ (> 1,2 мг/кг для эноксапарина). Эти данные соответствуют результатам проведенного ранее клинического исследования TIMI-11A по подбору дозы эноксапарина у больных с ОКСбпСТ [34]. Согласно полученным данным применение более высокой дозы эноксапарина (1,25 вместо 1 мг/кг 2 раза в сут.) сопровождалось более высокой частотой кровотечений во время госпитализации — 6,5 % и 1,9 %, соответственно. Интересно, что введение недостаточной дозы препарата (< 0,95 мг/кг) в регистре CRUSADE оказалось также сопряжено с более высоким риском крупных кровотечений — на 19 % больше, чем при введении 0,95-1,05 мг/кг. По-видимому, это могло быть связано со стремлением врачей обезопасить больных с исходно повышенным риском кровотечений за счет уменьшения рекомендуемой дозы эноксапарина.

Таким образом, представляется, что, по меньшей мере, безопасность эноксапарина тесно связана с правильностью выбора дозы, поскольку ее увеличение на

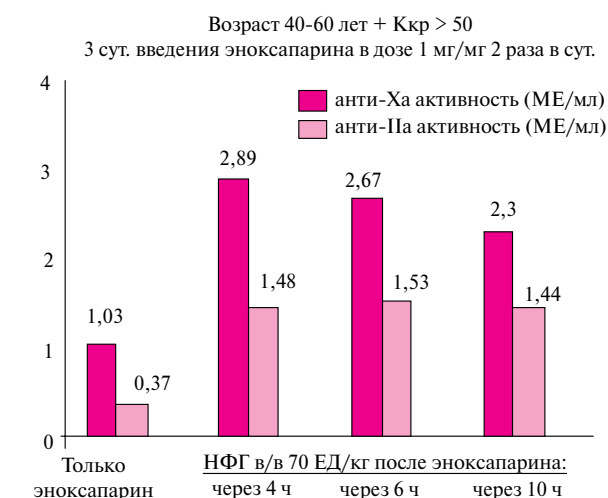


Рис. 4 Результат в/в введения болюса НФГ у больных, получающих лечебную дозу эноксапарина: исследование STAKENOX [32].

~ 20 % сопряжено с заметным ростом частоты крупных кровотечений. Поэтому в случаях, когда точная МТ не известна (в частности, фиксировалась со слов больного), перед следующей инъекцией эноксапарина следует обязательно взвесить пациента и при необходимости скорректировать дозу.

Роль очень низкой или слишком высокой МТ обычно обсуждается, когда для профилактики венозных ТЭО применяется фиксированная доза эноксапарина. В этих случаях привлекают внимание к возможной чрезмерной анти-Ха активности в крови у больных с низкой МТ, в частности, < 45 кг у женщин и 57 кг у мужчин, с одной стороны, и недостаточно высокому содержанию действующего вещества в крови у больных с избыточной МТ — с другой. Соответственно, в первом случае иногда предлагают снижать профилактическую дозу эноксапарина, в частности, с 40 мг 1 раз в сут. до 30 или 20 мг, во втором — увеличивать ее на 25 %. Вместе с тем следует учитывать, что эти подходы, оправданные с фармакологической точки зрения, не проверены в надлежащих клинических исследованиях.

Пожилый возраст. С возрастом обычно происходит снижение функции почек и возрастает риск кровотечений. Однако должен ли возраст в обязательном порядке служить основанием для изменения (уменьшения) дозы эноксапарина, не известно.

В исследовании ExTRACT-TIMI 25 при ТЛТ в первые 6 ч ОКСбпСТ у больных ≥ 75 лет первоначальный болюс эноксапарина не вводили, и доза препарата для п/к введения была уменьшена до 0,75 мг/кг 2 раза в сут. [35]. При этом величина первых двух доз не должна была превышать 75 мг. В итоге частота крупных кровотечений при длительном (1-недельном) введении эноксапарина по сравнению с 48-часовой инфузией НФГ у больных < 75 лет, получавших стандартные лечебные дозы препарата, повышалась в большей степени, чем в возрасте ≥ 75 лет (достоверное увеличение риска на 67 % и 15 %, соответственно). Увеличения риска внутримозговых кровотечений в обеих группах не отмечалось. По-видимому, такой результат был во многом связан с применением уменьшенной дозы препарата у больных ≥ 75 лет. Так, в исследованиях ASSENT-3 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic — 3) и ASSENT-3 PLUS, где подобной коррекции дозы не проводилось, у больных > 75 лет на эноксапарине отме-

чалось более частое возникновение крупных и внутричерепных кровотечений, чем на НФГ [36,37]. В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты фармакокинетического исследования, выполненного в подгруппе из 73 больных. Оно показало, что накопление анти-Ха активности у пожилых происходило в меньшей степени, чем у больных < 75 лет. Важно, что снижение дозы эноксапарина у пожилых в исследовании ExTRACT-TIMI 25, способствовавшее повышению безопасности лечения, не привело к потере его эффективности. Соответственно, необходимость коррекции (уменьшения) дозы эноксапарина у больных ≥75 лет при проведении ТЛТ очевидна.

В рекомендациях Европейского кардиологического общества по реваскуляризации, появившихся в 2010г, содержится предписание уменьшить дозу эноксапарина до 0,75 мг/кг 2 раза в сут. у больных ≥75 лет при ОКСбпСТ [16]. Однако следует учитывать, что эффективность и безопасность такого подхода в данной клинической ситуации в достаточно крупных (“доказательных”), клинических исследованиях не проверялась.

Очень высокий риск кровотечений. В клинические испытания эноксапарина не включали больных с крайне высоким риском кровотечений, у которых соотношение пользы и риска при использовании эноксапарина может быть иным, чем представлено ниже. В случаях, когда опасность клинически значимых кровотечений представляется достаточно высокой, но нет формальных противопоказаний к использованию антикоагулянтов, может быть принято решение пожертвовать дополнительной эффективностью и/или удобством в пользу безопасности. При этом речь идет о предпочтении в/в инфузии НФГ (как более управляемого способа антикоагуляции) или ограничении сроков введения эноксапарина.

Биологические аналоги эноксапарина. Гепарин — лекарственное средство биологического происхождения, содержащее в качестве активной субстанции химические соединения, выделенные из живых организмов с помощью биотехнологии. Состав НМГ более сложен, чем состав НФГ, поскольку даже при сопоставимой длине молекулы особенности процесса деполимеризации неповторимо изменяет структуру полисахаридных цепей. Из-за сложности состава действующего вещества создание точной копии препаратов такого рода невозможно. Поэтому при разработке генериков речь идет о похожих по ряду свойств, но не абсолютно идентичных лекарственных средствах. При современном уровне знаний нет уверенности в том, что сходство по некоторым физико-химическим свойствам и отдельным параметрам, характеризующим биологическую активность оригинального препарата НМГ и его аналога (анти-Ха и анти-IIa активность в крови, их соотношение, уровень ингибитора пути тканевого фактора и другие), обеспечивает равную клиническую эффективность и безопасность. Выяснить это можно только в ходе специально спланированных, проспективных исследований по оценке клинической эквивалентности. Соответственно, пока не появятся результаты подобных исследований, с врачебной точки зрения говорить о взаимозаменяемости оригинальных препаратов НМГ (в частности, эноксапарина) и их биологических аналогов преждевременно [38].

Особенности применения эноксапарина при отдельных заболеваниях

ОКСбпСТ. Целесообразность использования эноксапарина установлена в крупных, контролируемых, клини-

ческих исследованиях при различных современных подходах к лечению этой формы ОКС (таблица 3). Стандартный способ применения препарата заключается в п/к инъекциях 1 мг/кг 2 раза в сут. При этом непосредственно перед первой п/к инъекцией возможно в/в введение 30 мг эноксапарина. Целесообразность в/в болюса не ясна; такой режим дозирования препарата практиковали в исследовании TIMI 11B, давшем положительный результат [40], однако в большинстве клинических исследований с аналогичным результатом болюс эноксапарина не вводили. Возможный аргумент в пользу болюса — более быстрое начало действия, хотя клиническая значимость этого фактора не определена. У больных с ККр (СКФ) < 30, дозу эноксапарина рекомендуют уменьшить на 50 % и вводить 1 мг/кг 1 раз в сут. Рекомендуемая длительность введения эноксапарина при ОКСбпСТ 2-8 сут., и в этих рамках определяется суждением врача о сроках наступления клинической стабилизации. Подобный подход обеспечивает достаточную гибкость. С одной стороны, при отсутствии осложнений лечение может быть продолжено до 1 нед. (или выписки из стационара, если она произошла ранее этого срока), с другой — у стабильных больных с особенно высоким риском кровотечений может быть оправданным краткосрочное введение препарата.

Переход в процессе лечения с эноксапарина на НФГ или наоборот настоятельно не рекомендуется. Если на фоне продолжающегося введения эноксапарина планируется ЧКВ, его можно выполнять, не прерывая лечение эноксапарином. При этом если после последней п/к инъекции препарата прошло не более 8 ч, дополнительного введения антикоагулянта во время процедуры не требуется. В случаях, когда после последней п/к инъекции прошло 8-12 ч, непосредственно перед вмешательством рекомендуется ввести в/в болюс эноксапарина 0,3 мг/кг. Первоначально данная схема использования эноксапарина при ЧКВ была проверена в ряде клинических испытаний [44], затем стала применяться во всех крупных исследованиях с участием этого препарата и в настоящее время является общепризнанной. В рекомендациях Европейского кардиологического общества по реваскуляризации, появившихся в 2010г, предусматривается возможность выполнения вмешательства на эноксапарине и в случаях, когда после последней п/к инъекции прошло > 12 ч. В подобной ситуации непосредственно перед вмешательством рекомендуется ввести в/в болюс эноксапарина 0,75 мг/кг [16]. Эта рекомендация основана в основном на результатах проспективного, рандомизированного, открытого исследования STEEPLE (Safety and Efficacy of Enoxaparin in Percutaneous Coronary Intervention Patients), включавшего 3528 больных и продемонстрировавшего сопоставимые эффективность и безопасность процедуры (в основном коронарное стентирование) после введения указанной дозы эноксапарина и при стандартном подходе к назначению НФГ. При этом в отличие от НФГ эноксапарин в большинстве случаев обеспечивал желаемый уровень анти-Ха активности в крови [45]. Результаты данного исследования не исключают возможности введения эноксапарина в более низкой дозе (0,5 мг/кг), к достоинствам которой относят большую безопасность, а также возможность удаления интродьюсера сразу после ЧКВ в отличие от дозы 0,75 мг/кг, когда интродьюсер рекомендуется извлекать через 4-6 ч. Однако поскольку более низкая доза эноксапарина реже обеспечивала желаемый уровень антикоагуляции, и при ее применении

Таблица 3

Рандомизированные контролируемые исследования по сопоставлению
эноксапарина и НФГ у больных с ОКСбпСТ

Исследование	Число больных n	Применение блокатора ГП IIb/IIIa тромбоцитов	Коронарная ангиография ± ангиопластика/ стент по время введения препарата
ESSENCE [39]	3201	Нет	Очень редко
TIMI 11B [40]	3910	Нет	Редко
INTERACT [41]	746	У всех (эптифибатид)	Редко
ACUTE-2 [42]	525	У всех (тирофибан)	30 %
A to Z [43]	3987	У всех (тирофибан)	60 %
SYNERGY [28]	10027	57 % (по решению врача)	92 %

Таблица 4

Схемы перехода с НФГ на эноксапарин или наоборот, рекомендовавшиеся
в крупных, контролируемых, клинических исследованиях

Уже введено	Переход на
НФГ	Эноксапарин: ввести эноксапарин вне зависимости от АЧТВ не использовать болюс, если больной получил >4000 ЕД НФГ <3 ч назад
Эноксапарин	НФГ: в пределах 8 ч после п/к инъекции эноксапарина начать инфузию 12 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч) в пределах 8-12 ч после п/к инъекции эноксапарина перед началом инфузии ввести болюс 30 ЕД/кг (максимум 5000 ЕД)

в первый мес отмечалась тенденция к более высокой смертности, высказываются сомнения в целесообразности использования подобного подхода на практике (по крайней мере, до появления новых фактов) [46].

Убедительных свидетельств пользы продолжения введения антикоагулянта после успешного ЧКВ нет, поэтому подобный подход для широкого применения не рекомендуется.

ОКСспСТ.

ТЛТ. Эноксапарин — наиболее изученный НМГ при ТЛТ у больных с ОКСспСТ (таблица 5) [47]. Накопленные факты суммированы в мета-анализе 6 наиболее крупных, сравнительных исследований эноксапарина и НФГ при ТЛТ, включавших в совокупности 27131 больного [55]. Согласно его результатам подход, предусматривающий 4-8-суточные п/к инъекции эноксапарина, по сравнению с 2-3-суточной в/в инфузией НФГ обеспечивает уменьшение частоты наиболее важных неблагоприятных исходов, объединяющих как эффективность, так и безопасность лечения (сумма случаев смерти, рецидива ИМ и крупных кровотечений) с 12,9 % до 11,1 % в ближайшие 30 сут., что соответствует достоверному уменьшению риска на 16 % ($p=0,018$). При этом смертность у получавших НФГ и эноксапарин составляла 7,1 % и 6,6 % ($p=0,097$), частота рецидивов ИМ 5,1 % и 3,4 % (снижение риска на 46 %; $p=0,001$), сумма этих событий — 11,7 % и 9,6 % (снижение риска на 22 %; $p=0,002$), соответственно. И хотя частота крупных кровотечений оказалась несколько выше в группах эноксапарина — 1,8 % и 2,5 %, соответственно (увеличение риска на 45 %; $p=0,001$), это не устранило положительное воздействие вмешательства на исходы заболевания, которое, как представляется, в основном связано с предотвращением рецидива ИМ [47].

Польза от 1-недельного применения эноксапарина распространяется как на больных, получавших стрептокиназу, так и на случаи введения алтеплазы или тенектеплазы, а также как на больных, получающих монотерапию

ацетилсалициловой кислотой (АСК), так и ее сочетание с клопидогрелом [56,57]. При этом наибольший положительный эффект ожидается именно от продленного введения препарата. В исследовании ExTRACT-TIMI 25 риск смерти или ИМ при использовании эноксапарина в первые 2 сут. оказался на 10 % ниже, чем при в/в инфузии НФГ. При продолжении введения антикоагулянта вплоть до 8 сут. степень снижения риска возрастала до 23 % [54]. В абсолютном выражении это соответствовало предотвращению 5 и 21 неблагоприятных исходов на каждую 1 тыс. леченных больных, соответственно. При этом частота крупных кровотечений при продленном введении эноксапарина существенно не увеличивалась — 4 и 7 дополнительных случаев на каждую 1 тыс. леченных в первые 48 ч и за 30 сут., соответственно.

При использовании эноксапарина у больных, получающих ТЛТ, рекомендуется придерживаться доз, использовавшихся в крупнейшем, рандомизированном, контролируемом исследовании ExTRACT-TIMI 25, результаты которого стали основанием для регистрации препарата по этому показанию [54]. В нем эноксапарин следовало ввести в промежуток времени от 15 мин до и 30 мин после начала ТЛТ. Доза эноксапарина подбиралась с учетом возраста и функции почек. У больных < 75 лет первоначально вводили болюс 30 мг. Через 15 мин начинали п/к введения 1 мг/кг (2 раза в сут.), причем первые две дозы не должны были превышать 100 мг. У больных ≥75 лет болюс не применялся, и доза препарата для п/к введения была уменьшена до 0,75 мг/кг 2 раза в сут., причем величина первых двух доз не должны была превышать 75 мг. В случаях, когда значение ККр составляло <30 мл/мин, доза препарата уменьшалась до 1 мг/кг 1 раз в сут. Если до включения в исследование больной в ближайшие 3 ч уже получил ≥4000 ЕД НФГ, болюс эноксапарина не вводили. Длительность использования эноксапарина или плацебо должна была составлять 8 сут. или до выписки, если она наступала ранее.

В исследовании ExTRACT-TIMI 25 не включали больных с повышенным уровнем Кр в крови

Таблица 5

Рандомизированные контролируемые исследования эноксапарина при ТЛТ у больных ОКСспST

Исследование	Число больных	Фибринолитик	Группа сравнения
A.Glick и соавт. [48]	103	Стрептокиназа	Плацебо
AMI-CK [49]	496	Стрептокиназа	Плацебо
ASENOX [50]	312	Стрептокиназа	НФГ
S.Baird и соавт. [51]	300	Стрептокиназа	НФГ
ENTIRE-TIMI 23 [52]	456	Стрептокиназа/алтеплаза	НФГ
HART II [53]	400	Алтеплаза	НФГ
ASSENT-3 [36]	4078	Тенектеплаза	НФГ
ASSENT-3 PLUS [37]	1639	Тенектеплаза	НФГ
ExTRACT-TIMI 25 [54]	20506	Стрептокиназа, алтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза	НФГ

(>220 мкмоль/л у мужчин и >177 мкмоль/л у женщин), и указанные значения Кр перечислены среди противопоказаний для использования эноксапарина в сочетании с фибринолитиком. Однако с другой стороны из исследования не исключались больные с ККр <30 мл/мин, что свидетельствует о возможности подобного подхода и в случаях выраженной ПН (при надлежащей коррекции дозы эноксапарина, позволяющей добиться приемлемого соотношения эффективности и безопасности у данной категории больных) [27]. Таким образом, очевидно, что здесь имеется явное противоречие. С одной стороны применение эноксапарина считается противопоказанным уже при сравнительно небольшом повышении уровня Кр в крови, с другой — после соответствующей коррекции дозы препарат можно вводить даже больным с тяжелой ПН. Тем не менее, маловероятно, что эта ситуация когда-либо изменится, поскольку исследований эноксапарина при ТЛТ у больных с ОКСспST, сопоставимых по масштабу с ExTRACT-TIMI 25, не ожидается.

В исследовании ExTRACT-TIMI 25 при ЧКВ в первые 8 сут. лечения рекомендовалось продолжать вводить тот антикоагулянт, который больной уже получал в рамках данного клинического испытания (была предусмотрена процедура, позволяющая не нарушать принцип маскировки) [54,58]. В группе эноксапарина в случаях, когда после последней п/к инъекции препарата прошло не более 8 ч, дополнительное введение антикоагулянтов не практиковалось. Если после последней п/к инъекции препарата прошло 8–12 ч, следовало ввести в/в дополнительную дозу эноксапарина 0,3 мг/кг. После успешного ЧКВ антикоагулянты можно было отменить. В итоге в период введения исследуемых препаратов при соблюдении принципов двойного слепого исследования эта процедура была выполнена у 2178 больных [59]. В этой подгруппе при использовании эноксапарина по сравнению с НФГ отмечалось достоверное уменьшение риска суммы случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ, аналогичное исследованию в целом, притом, что частота крупных кровотечений не увеличилась. Подобный эффект был обусловлен меньшей частотой не смертельных рецидивов ИМ у получавших эноксапарин. Таким образом, очевидно, что если на фоне продолжающегося введения эноксапарина после ТЛТ у больных с ОКСспST возникнет необходимость в ЧКВ, процедуру можно выполнять на фоне продолжающегося использования эноксапарина, без введения других антикоагулянтов. Очевидно также, что после успешного инвазивного вмешательства необходимость в продолжении использования эноксапарина пропадает.

Первичное ЧКВ. Традиционно при ЧКВ используют в/в болюсы НФГ. Вместе с тем, результаты исследования ATOLL (Acute STEMI Treated With Primary Angioplasty and Intravenous 0.5 mg/kg Lovenox or Unfractionated Heparin to Lower Ischemic and Bleeding Events) не исключают, что такая процедура может выполняться под защитой эноксапарина [60]. В этом рандомизированном, клиническом испытании, выполненном на 850 больных, в условиях современного лечения заболевания (частое догоспитальное начало лечения, широкое применение нагрузочных доз клопидогреля и блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов, частое использование тромбэктомии и лучевого доступа) выполнение процедуры после в/в введения эноксапарина в дозе 0,5 мг/кг, по меньшей мере, не уступало стандартному подходу с использованием НФГ и имело сопоставимую безопасность. Вместе с тем, следует учитывать, что результаты этого исследования пока не опубликованы, и подобный подход не проходил процедур одобрения в контролирующих инстанциях.

Отсутствие реперфузионного лечения. Достаточно крупных (“доказательных”), плацебо-контролируемых исследований эноксапарина в случаях, когда при ОКСспST больные остались без реперфузионного лечения, не проводилось. В единственном, небольшом, рандомизированном, клиническом испытании на этом контингенте больных введение эноксапарина (в/в болюс 30 мг, затем п/к 1 мг/кг 2 раза в сут.) на протяжении 2–8 (медиана — ~ 2,5) сут. не уступало по эффективности и безопасности в/в инфузии НФГ [61]. Вместе с тем в рекомендациях Европейского кардиологического общества по ведению больных ИМ↑ST в случаях, когда не доступен фондапаринукс натрия, предусматривается возможность 1-недельного введения эноксапарина, как это делается при ТЛТ [13]. Очевидно, в основе подобного суждения лежат убежденность в целесообразности введения антикоагулянтов больным, оставшимся без реперфузионного лечения, а также наибольшая близость эноксапарина по изученности к препарату, обладающему наилучшей доказательной базой.

Профилактика и лечение венозных ТЭО

Хирургические больные. Профилактика венозных ТЭО в периоперационном периоде — одно из показаний, при котором целесообразность применения эноксапарина наиболее хорошо документирована. Доказательства получены на широком круге больных при выполнении абдоминальных, торакальных, гинекологических, урологических, ортопедических, нейрохирургических операций, тяжелой травме [62–

74]. При этом речь идет о профилактическом п/к введении 3 фиксированных режимов дозирования препарата: 20 мг 1 раз в сут. у некоторых категорий больных с умеренным риском венозных ТЭО; 40 мг 1 раз в сут. у больных более высокого риска; 30 мг 2 раза в сут. Первые два способа профилактики распространены в Европе (включая Российскую Федерацию), последний используется в США. В большинстве клинических исследований первая профилактическая доза 20–40 мг вводилась за 2 ч до операции в общей хирургии и за 12 ч до крупной ортопедической операции (протезирование тазобедренного или коленного суставов). Вместе с тем, опираясь на результаты отдельных клинических испытаний и накопленный опыт практического использования эноксапарина, некоторые группы экспертов предлагают вводить первую дозу эноксапарина 40 мг за 12 ч до любых хирургических вмешательств и указывают на возможность начала профилактики дозой 40 мг через 12–24 ч после операции [5,68,70,74–76]. Обоснованием служит стремление уменьшить частоту кровотечений в периоперационном периоде.

Стандартная изученная длительность профилактики после операции составляет 7–14 сут. или до выписки в более ранние сроки. Однако у отдельных категорий больных высокого риска: крупные операции на брюшной полости и в полости малого таза по поводу рака, протезирование тазобедренного и, возможно, коленного суставов, операции при переломе бедренной кости, есть свидетельства в пользу продления профилактики до 28–35 сут. [1,5]. Доказательства, полученные с помощью эноксапарина, распространяются на крупные полостные операции по поводу рака, а также протезирование тазобедренного сустава [77,78].

Нехирургические больные. Эноксапарин в фиксированной дозе 40 мг 1 раз в сут. п/к существенно снижает риск венозных ТЭО у различных категорий нехирургических больных, включая больных высокого риска, и, по крайней мере, в последнем случае по эффективности превосходит НФГ [79–87]. Стандартная (изученная) длительность профилактики составляет 6–14 сут. Вместе с тем эноксапарин — единственный НМГ, для которого изучена целесообразность более длительного введения у больных с сохраняющимися ФР [88]. В плацебо-контролируемом исследовании EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization), выполненном на 6085 больных ≥ 40 лет с различными нехирургическими заболеваниями и существенным ограничением двигательного режима изучалась целесообразность продления введения стандартной профилактической дозы эноксапарина на 1 мес. после обязательного 1–2 недельного введения препарата. Его результаты оказались не однозначными: с одной стороны продленное использование антикоагулянта способствовало снижению опасности венозных ТЭО, с другой — сопровождалось увеличением частоты

крупных кровотечений. И хотя в целом польза превосходила риск геморрагических осложнений, из-за большой разнородности больных, участвовавших в данном клиническом испытании, остается неясным, кто конкретно нуждается в длительной профилактике и имеет приемлемое соотношение эффективности и безопасности. Результаты ретроспективного анализа дают основания предполагать, что продление профилактики может быть оправдано как минимум у лиц с сохраняющимся выраженным ограничением двигательной активности в постели, больных > 70 лет, а также у женщин.

Характерно, что при изучении фондапаринуксатрия и новых назначаемых антикоагулянтов рег ос в профилактике венозных ТЭО (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) именно эноксапарин был выбран в качестве препарата сравнения, поскольку во многих странах его применение представляется эталонным и наиболее распространенным в данной клинической ситуации.

Лечение венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений

Эноксапарин, как минимум, не уступает в/в инфузии НФГ в лечении тромбоза глубоких вен и/или не массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). В сравнительных, клинических исследованиях изучали применение препарата в дозе 1 мг/кг 2 раза в сут. и 1,5 мг/кг 1 раз в сут. [62,89–91]. Соответственно, именно такие режимы дозирования рекомендуются для широкого клинического применения.

Подготовка к кардиоверсии при фибрилляции предсердий

Результаты двух рандомизированных, клинических испытаний указывают на возможность применения эноксапарина при подготовке к кардиоверсии (КВ) больных с затянувшимся пароксизмом фибрилляции предсердий (ФП). В случаях, когда тактика ведения определялась с использованием чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭхоКГ), начало лечения с эноксапарина в дозе 1 мг/кг и переходом на варфарин, была сопоставима со стандартным подходом, предполагающим в/в инфузию НФГ до подбора дозы антагониста витамина К [92]. При электрической КВ у 496 больных с неклапанной ФП п/к введение эноксапарина в дозе 1 мг/кг на протяжении 2–8 сут. с переходом на 40 мг или 60 мг 2 раза в сут. (для пациентов с МТ < 65 кг и ≥ 60 мг, соответственно) оказалось эквивалентным в/в инфузии НФГ с переходом на фенпрокумон [93]. Эноксапарин начинали вводить до КВ и продолжали использовать 28 сут. после нее, а в случаях, когда ЧП ЭхоКГ не проводилась или был выявлен тромб в левом предсердии, эноксапарин вводили также в течение 21 сут. до КВ. Хотя данное показание отсутствует в списке одобренных регулируемыми инстанциями, на возможность использования НМГ вместо НФГ при КВ у больных с ФП указывают современные клинические рекомендации [18,20].

Литература

- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 381S–453.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 454S–545.
- Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2276–315.
- Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2011; 123: DOI:10.1161/CIR.0b013e318214914f
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Флебология 2010, 1, выпуск 2: 3–37.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur

- Heart J 2007; 28:1598-660.
7. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation JACC 2011; 57: 215-367.
 8. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, et al. Antithrombotic Therapy for Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 670S-707.
 9. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. Кардиология 2001; 10 (приложение).
 10. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Полная версия доступна на сайте www.acc.org.
 11. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. JACC 2008; 51: 210-47.
 12. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2009; 120: 2271-306.
 13. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2008; 29: 2909-45.
 14. Goodman SG, Menon V, Cannon CP, et al. Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 708S-75.
 15. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST ЭКГ. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваск тер профил 2007; 6(8), приложение 1.
 16. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2010; 31: 2501-55.
 17. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. JACC 2008; 51: 172-209.
 18. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2010; 31: 2369-429.
 19. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 123: 104-23.
 20. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Проект рекомендаций ВНОК и ВНОА, 2011 г. Опубликовано в Интернет на сайте www.cardiosite.ru.
 21. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 141S-59.
 22. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. Eur Heart J 2007; 28: 880-913.
 23. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 844S-86.
 24. Lebaudy C, Hulot JS, Amoura Z, et al. Changes in Enoxaparin Pharmacokinetics During Pregnancy and Implications for Antithrombotic Therapeutic Strategy. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2008; 84: 370-7.
 25. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 340S-80.
 26. Fox KAA, Bassand J-P, Mehta SR, et al.; on behalf of the OASIS 5 Investigators. Influence of Renal Function on the Efficacy and Safety of Fondaparinux Relative to Enoxaparin in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. Ann Intern Med 2007; 147: 304-10.
 27. Fox KAA, Antman EM, Montalescot G, et al. The Impact of Renal Dysfunction on Outcomes in the ExTRACT-TIMI 25 Trial. JACC 2007; 49: 2249-55.
 28. The SYNERGY Trial Investigators. 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: 45-54.
 29. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K, et al.; on behalf of the SYNERGY Trial Investigators. A Subgroup Analysis of the Impact of Prerandomization Antithrombin Therapy on Outcomes in the SYNERGY Trial. JACC 2006; 48: 1346-54.
 30. Petersen JL, Mahaffey KW, 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: 89-96.
 31. Gore JM, Spencer FA, Goldberg RJ, et al; on behalf of the GRACE Investigators. Use of Heparins in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. Am J Med 2007; 120: 63-71.
 32. Drouet L, Bal dit Sollier C, Martin J. Adding intravenous unfractionated heparin to standard enoxaparin causes excessive anticoagulation not detected by activated clotting time: results of the STACK-on to ENOXaparin (STACKENOX) study. Am Heart J 2009; 158: 177-84.
 33. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al.; for the CRUSADE Investigators. Excess Dosing of Antiplatelet and Antithrombin Agents in the Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. JAMA 2005; 294: 3108-16.
 34. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. JACC 1997; 29: 1474-82.
 35. White HD, Braunwald E, Murphy SA, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. Eur Heart J 2007; 28: 1066-71.
 36. 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.
 37. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Efficacy and Safety of Tenecteplase in Combination With the Low-Molecular-Weight Heparin Enoxaparin or Unfractionated Heparin in the Prehospital Setting. The Assessment of the Safety and Efficacy of

- a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS Randomized Trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2003; 108: 135-42.
38. Явелов И.С. Низкомолекулярные гепарины: основные свойства и возможности создания аналогов. *Клин фармаколог* 2010; 1: 56-63.
 39. 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.
 40. Antman E, McCabe C, Gurfinkel E, 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.
 41. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, et al.; for the 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 Eptifibatide. *Circulation* 2003; 107: 238-44.
 42. Cohen M, Theroux P, Borzak S, et al.; on behalf of the ACUTE II Investigators. 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. *Am Heart J* 2002; 144: 470-7.
 43. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, 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. *JAMA* 2004; 292: 55-64.
 44. Wong GC, Giugliano RP, Antman EM. Use of Low-Molecular-Weight Heparins in the Management of Acute Coronary Artery Syndromes and Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2003; 289: 331-42.
 45. Montalescot G, White HD, Gallo R; for the STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2006; 355: 1006-17.
 46. O'Neill WW. Risk of Bleeding after Elective Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2006; 355: 1058-9.
 47. Явелов И.С. Роль низкомолекулярных гепаринов при тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда. *Кардиоваск тер профил* 2009; 8 (6): 111-22.
 48. Glick A, Kornowski R, Michowich Y, et al. Reduction of reinfarction and angina with use of low-molecular-weight heparin therapy after streptokinase (and heparin) in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1145-8.
 49. Simoons M, Krzeminska-Pakula M, Alonso A, et al., for the AMI-SK Investigators. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjuvant to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction: The AMI-SK study. *Eur Heart J* 2002; 23: 1282-90.
 50. Tatu-Chitoiu G, Teodorescu C, Flueraşu A, et al. Accelerated SK + enoxaparin — a new thrombolytic regimen in acute MI. The ASENOS study. *Rom J Intern Med* 1998; 36: 183-96.
 51. Baird S, Menown I, McBride S, et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin following fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 627-32.
 52. Antman E, Louwerenburg H, Baars H, et al. Enoxaparin as Adjunctive Antithrombin Therapy for ST-Elevation Myocardial Infarction. Results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002; 105: 1642-9.
 53. Ross A, Molhoek P, Lundergan C, et al. Randomized Comparison of Enoxaparin, a Low-Molecular-Weight Heparin, With Unfractionated Heparin Adjunctive to Recombinant Tissue Plasminogen Activator Thrombolysis and Aspirin Second Trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001; 104: 648-52.
 54. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1477-88.
 55. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, 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: 2077-86.
 56. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 1566-73.
 57. Sabatine MS, Morrow DA, Dalby A, et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Also Treated With Clopidogrel. *JACC* 2007; 49: 2256-63.
 58. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction: Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25). *Am Heart J* 2005; 149: 217-26.
 59. Gibson CM, Murphy SA, Montalescot G, et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Percutaneous Coronary Intervention in Patients Receiving Enoxaparin or Unfractionated Heparin After Fibrinolytic Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in the ExTRACT-TIMI 25 Trial. *JACC* 2007; 49: 2238-46.
 60. Stiles S. ATOLL seen as supporting enoxaparin over standard heparin in primary PCI. Доступно в Интернет по адресу: <http://www.theheart.org/article/1115961.do>.
 61. Cohen M, Gensini GF, Maritz F, et al. 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. *JACC* 2003; 42: 1348-56.
 62. Панченко Е.П., Кириенко А.И., Явелов И.С. Клиническое применение низкомолекулярного гепарина эноксапарина: основные показания, дозы, доказательства эффективности. *Клин фармаколог* 2003; 12 (4): 52-5.
 63. Samama MM, Bernard P, Bonnardot JP, et al.; for GENOX multicentric trial. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1988; 75: 128-31.
 64. Gazzaniga GM, Angelini G, Pastorino G, et al. Enoxaparin in the prevention of deep venous thrombosis after major surgery: multicentric study. The Italian Study Group. *Int J Surg* 1993; 78: 271-5.
 65. Nurmohamed MT, Verhaeghe R, Haas S, et al. A comparison trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus standard heparin for prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg* 1995; 169: 567-71.
 66. Wiig JN, Solhaug JH, Bilberg T, et al. Prophylaxis of venographically diagnosed deep vein thrombosis in gastrointestinal surgery. Multicentre trials 20 mg and 40 mg enoxaparin versus dextran. *Eur J Surg* 1995; 161: 663-8.
 67. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized

- multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84: 1099-103.
68. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998; 339: 80-5.
69. Planes A, Vochelle N, Mazas F, et al. Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 1988; 60: 407-10.
70. Planes A, Vochelle N, Fagola M, et al. Efficacy and safety of perioperative enoxaparin regimen in a total hip replacement under various anesthetics. *Am J Surg* 1991; 161: 525-31.
71. The Danish Enoxaparin Study Group. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus Dextran 70. The prevention of post-operative deep vein thrombosis after total hip replacement. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1621-4.
72. Fauno P, Suomalainen O, Rehnberg V, et al. Prophylaxis for prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *J Bone and Joint Surg* 1994; 76: 1814-8.
73. Avikainen V, von Bonsdorff H, Partio E, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) compared with unfractionated heparin in prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing hip replacement. *Ann Chir Gynaecol* 1995; 84: 85-90.
74. Samama CM, Clergue F, Barre J, et al. Low molecular weight heparin associated with spinal anaesthesia and gradual compressing stockings in total hip replacement surgery. *Br J Anaesth* 1997; 78: 660-5.
75. Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335: 696-700.
76. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83: 336-45.
77. The ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975-80.
78. Planes A, Vochelle N, Darmon J-Y, et al. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996; 348: 224-8.
79. Явелов И.С. Профилактика венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии у терапевтических больных: уточнение показаний к ее проведению. *Тер архив* 2007; 9: 70-9.
80. Явелов И.С. Особенности применения антикоагулянтов для парентерального введения при распространенных сердечно-сосудистых заболеваниях. *Сердце* 2004; 3 (3): 119-29.
81. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, et al., for the Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group (MEDENOX). A Comparison of Enoxaparin with Placebo for the Prevention of Venous Thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
82. Alikhana R, Cohen AT, Combe S, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2003; 14: 341-6.
83. Lehler E, Schramm W, Flosbach CW. The venous thrombotic risk in nonsurgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low molecular weight heparin (enoxaparin). The PRIME Study Group. *Haemostasis* 1996; 26: 49-56.
84. Kleber FX, Witt C, Flosbach CW, et al. And the PRINCE study group. Study to compare the efficacy and safety of the LMWH Enoxaparin and standard heparin in the prevention of thromboembolic events in medical patients with cardiopulmonary diseases. *Ann Hematol* 1998; 76 (suppl 1): 261.
85. Kleber FX, Flosbach CW, Koppenhagen K, et al. Comparison of the low molecular weight heparin enoxaparin with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic events in medical patients with heart failure NYHA III/IV (PRINCE II study). *Circulation* 1999; 100 (Suppl I): I-619.
86. Hillbom M, Erila T, Sotaniemi K, et al. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 84-92.
87. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al.; on behalf of the PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 1347-55.
88. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al.; for the EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-Duration Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients With Recently Reduced Mobility. *Ann Intern Med* 2010; 153: 8-18.
89. Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1541-6.
90. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677-81.
91. Merli G, Spiro TE, Olsson C-G, et al.; for the Enoxaparin Clinical Trial Group. Subcutaneous Enoxaparin Once or Twice Daily Compared with Intravenous Unfractionated Heparin for Treatment of Venous Thromboembolic Disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 191-202.
92. Murray RD, Deitcher SR, Shah A, et al. Potential clinical efficacy and cost benefit of a transesophageal echocardiography-guided low-molecular-weight heparin (enoxaparin) approach to antithrombotic therapy in patients undergoing immediate cardioversion from atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 200-8.
93. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, et al.; on Behalf of the 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; 109: 997-1003.

Поступила 08/07-2011