

Роль низкомолекулярных гепаринов при тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда

И.С. Явелов

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Low-molecular heparins in thrombolytic therapy of myocardial infarction patients

I.S. Yavelov

State Research Medical University University. Moscow, Russiaa

В настоящее время стандартным дополнением к тромболитической терапии (ТЛТ) при инфаркте миокарда рассматривают парентеральное введение антикоагулянтов. В обзоре анализируются результаты клинических исследований, доказавших преимущество подкожного введения низкомолекулярного гепарина эноксапарина в течение 1 недели перед 48-часовой внутривенной инфузией нефракционированного гепарина, ставшие основой для современных представлений об оптимальном применении гепарина в случаях, когда для восстановления кровотока по окклюзированной коронарной артерии используется ТЛТ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, лечение, тромболитическая терапия, низкомолекулярные гепарины.

Currently, parenteral anticoagulant therapy is considered a standard addition to thrombolytic treatment (TLT) in myocardial infarction (MI). This review analyses the results of the clinical trials demonstrating the benefits of subcutaneous low-molecular heparin enoxaparin therapy (one week before 48-hour intravenous infusion of unfractionated heparin). This evidence influenced the modern views on optimal heparin therapy in TLT-based coronary revascularisation.

Key words: Myocardial infarction, therapy, thrombolytic treatment, low-molecular heparins.

Скорейшее устранение остро возникшей окклюзии коронарной артерии (КА) — основа лечения острого коронарного синдрома (ОКС) — развивающегося инфаркта миокарда (ИМ) со стойкими подъемами сегмента ST (ОКС[↑]ST) на электрокардиограмме (ЭКГ). Наиболее эффективный способ достижения этой цели — чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Вместе с тем не теряет своего значения медикаментозный подход к реканализации КА путем внутривенного (в/в) введения фибринолитика, важнейшие преимущества которого, наряду с хорошо доказанной клинической эффективностью, заключаются в быстрой и повсеместной доступности, а также простоте практического применения [1-5].

В 1993г были опубликованы результаты крупнейшего, рандомизированного, сравнительного

исследования GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded coronary arteries — I) с участием 41021 пациента [6]. В нем сопоставляли четыре режима тромболитической терапии (ТЛТ), которые включали в/в введение стрептокиназы и 1,5-часовую инфузию тканевого активатора плазминогена (ТАП) в дозе, подобранной по весу. При этом в дополнение к стрептокиназе вводили нефракционированный гепарин (НФГ) в виде подкожных (п/к) инъекций или в/в инфузии под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на протяжении как минимум 48 ч; ТАП во всех случаях сочетался с в/в инфузией НФГ. Клиническое преимущество 1,5-часового режима введения ТАП перед стрептокиназой, продемонстрированное в этом клиническом испытании, стало основанием для широкого при-

менения фибрин-специфичных фибринолитиков и послужило отправной точкой для того, чтобы рассматривать парентеральное введение антикоагулянтов как обязательный компонент лечения фибрин-специфичными фибринолитиками (алтеплаза и ее производные ретеплаза и тенектеплаза). В пользу последнего подхода помимо представлений о патогенезе заболевания свидетельствуют результаты ангиографических исследований, показавшие, что применение НФГ в сочетании с алтеплазой, по-видимому, не влияет на лизис тромба, но обеспечивает поддержание проходимости КА в последующем [3,4].

Целесообразность 24-48-часовой в/в инфузии НФГ в случаях, когда вводится стрептокиназа, менее очевидна. Доступные факты противоречивы. При мета-анализе 26 рандомизированных исследований, включавшем в совокупности 68 тыс. больных, 93% из которых получало фибринолитик (в основном стрептокиназу), добавление НФГ к ацетилсалициловой кислоте (АСК) за время госпитализации на каждую 1 тыс. леченных позволяло предотвратить в среднем 5 смертей ($p=0,03$), 3 повторных ИМ ($p=0,04$) и 1 тромбоэмболию легочной артерии ($p=0,01$) [7]. Такой положительный эффект сопровождался высоко достоверным увеличением числа серьезных кровотечений и инсульта — в среднем 3 и 1 на каждую 1 тыс. леченных, соответственно. С другой стороны, мета-анализ 4 рандомизированных исследований добавления в/в инфузии НФГ к стрептокиназе или похожим на нее по эффективности режимам ТЛТ (анизолированный активаторный комплекс стрептокиназы и плазмоногена — АПСАК, 3-часовая инфузия ТАП) с участием в совокупности 1239 больных не выявил преимуществ подобного подхода по влиянию на летальность и частоту рецидивов ИМ во время госпитализации [8]. При этом риск крупных и внутричерепных кровотечений достоверно не увеличился, но в 1,5 раза возросла частота незначительных кровотечений. Однако из-за недостаточного числа больных небольшое положительное влияние вмешательства в этом мета-анализе могло остаться не замеченным. В целом представляется, что краткосрочное введение НФГ при использовании стрептокиназы, как минимум сравнительно безопасно, если не используются слишком большие дозы препарата, и, возможно, способно положительно сказаться на исходах заболевания. В настоящее время 48-часовая инфузия НФГ при ТЛТ стрептокиназой рекомендуется наиболее авторитетными медицинскими сообществами в случаях, когда нельзя использовать другие, более эффективные режимы антикоагуляции [1-5].

НФГ обладает рядом свойств, затрудняющих его практическое применение и способных ограничить его эффективность [9]. Препарат следует вводить в виде постоянной в/в инфузии, что создает

заметные трудности при необходимости длительного лечения. Доза НФГ должна подбираться индивидуально с учетом АЧТВ, которое необходимо определять достаточно часто: первый раз через 3 ч от начала введения препарата, затем каждые 6 ч до окончания подбора дозы. При этом известно, что добиться поддержания целевых значений показателя бывает достаточно сложно, особенно в начале лечения, а передозировка препарата способствует увеличению частоты внутричерепных кровотечений [4,10]. Существует неясность, какие значения АЧТВ являются оптимальными, поскольку результат определения этого показателя зависит от чувствительности реактива. Наконец, после прекращения краткосрочной инфузии НФГ не исключена возможность реактивации процессов тромбообразования с возобновлением ишемии миокарда и реокклюзией КА, кровоснабжающей зону ИМ, что может свести на нет положительный эффект лечения, наметившийся в ранние сроки [7]. Однако из-за опасений возникновения иммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином, продление введения лечебной дозы НФГ > 48 ч после ТЛТ не рекомендуется [2].

Многих недостатков, присущих НФГ, лишены низкомолекулярные гепарины (НМГ) [9]. Поскольку их эффект у конкретного больного более предсказуем, по современным представлениям в большинстве случаев индивидуального контроля антикоагулянтного действия препарата не требуется (доза подбирается с учетом веса). Это обстоятельство, наряду с отсутствием необходимости в/в инфузии (НМГ вводятся п/к) заметно упрощает длительное лечение, которое может осуществляться, в т.ч., амбулаторно. Наконец, при длительном введении НМГ реже возникает иммунная тромбоцитопения. Поэтому именно с появлением НМГ стало возможным проверить гипотезу о пользе более длительного парентерального назначения антикоагулянтов при неинвазивном лечении ОКС.

История изучения эффективности и безопасности НМГ в сочетании с ТЛТ при ОКС↑ST на ЭКГ насчитывает > 10 лет (таблица 1) [11-25]. При этом абсолютное большинство рандомизированных, клинических испытаний были выполнены с использованием эноксапарина. В представленных в статье исследованиях использовался эноксапарин (Клексан®/Ловенокс®, САНОФИ-АВЕНТИС, Франция). Результаты небольших, клинических исследований показали, что 4-8-дневное лечение НМГ, в основном эноксапарином, по сравнению с 2-3-дневной инфузией НФГ способствует снижению частоты рецидивов ИМ примерно наполовину без существенного увеличения риска крупных кровотечений, включая внутричерепные, и это преимущество сохраняется, по крайней мере, на протяжении ближайшего месяца [8,26]. Однако размер большинства из них был небольшим, и поэтому

Таблица 1

Исследования НМГ при ТЛТ у больных ИМ

Исследование	Число больных	Фибринолитик	НМГ/сравнение
FATIMA [11]	30	Алтеплаза	Надропарин/-
Curylo AM, et al [12]	86	Стрептокиназа	Надропарин/НФГ
BIOMACS II [13]	101	Стрептокиназа	Далтепарин/плацебо
FRAMI [14]	776	В основном стрептокиназа	Далтепарин/плацебо
ASSENT-PLUS [15]	439	Алтеплаза	Далтепарин/НФГ
Glick A, et al [16]	103	Стрептокиназа	Эноксапарин/плацебо
AMI-CK [17]	496	Стрептокиназа	Эноксапарин/плацебо
ASENOX [18]	312	Стрептокиназа	Эноксапарин/НФГ
Baird S, et al [19]	300	Стрептокиназа	Эноксапарин/НФГ
ENTIRE-TIMI 23 [20]	456	Стрептокиназа/алтеплаза	Эноксапарин/НФГ
HART II [21]	400	Алтеплаза	Эноксапарин/НФГ
ASSENT-3 [22]	4078	Тенектеплаза	Эноксапарин/НФГ
ASSENT-3 PLUS [23]	1639	Тенектеплаза	Эноксапарин/НФГ
ExTRACT-TIMI 25 [24]	20506	Стрептокиназа, алтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза	Эноксапарин/НФГ
CREATE [25]	15570	В основном стрептокиназа и урокиназа/ без тромболизиса 27%	Ревипарин/плацебо

Примечание: FATIMA – Fraxiparin Anticoagulant Therapy in Myocardial Infarction Study Amsterdam; BIOMACS II – Biochemical Markers of Acute Coronary Syndromes; FRAMI – The Fragmin in Acute Myocardial Infarction; ASENOX – Accelerated Streptokinase and Enoxaparin.

полученные результаты не могли служить основанием для практических рекомендаций.

Наиболее крупные клинические испытания, окончательно сформировавшие представления о роли НМГ при ТЛТ у больных ИМ, были проведены только в последние годы. Это исследование ASSENT-3 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic – 3) и последовавшее за ним исследование ExTRACT-TIMI 25 (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute myocardial infarction Treatment – Thrombolysis In Myocardial Infarction 25), выполненные с использованием эноксапарина, а также исследование CREATE (Clinical trial of Reviparin and metabolic modulation in Acute myocardial infarction Treatment Evaluation) с использованием ревиварина [22,24,25]. Поскольку ревиварин в Российской Федерации не зарегистрирован, в данном сообщении будут рассматриваться только факты, касающиеся особенностей практического использования эноксапарина.

В исследовании ASSENT-3 сравнивали три подхода к ТЛТ при ОКСТ на ЭКГ: сочетание стандартной дозы тенектеплазы и 48-часовой в/в инфузии НФГ, стандартной дозы тенектеплазы и п/к инъекций эноксапарина, а также сочетание половинной дозы тенектеплазы с блокатором гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов абиксимабом и в/в инфузией НФГ [22]. В это многоцентровое (575 лечебных учреждений) международное (26 стран), открытое, рандомизированное, клиническое испытание были включены 6095 больных в пределах 6 ч после возникновения заболевания. Не включали больных с абсолютными и относительными противопоказаниями к ТЛТ, выраженной почечной недостаточностью (креатинин в крови >221 мкмоль/л

у мужчин и >177 мкмоль/л у женщин), а также недавно получивших лечебную дозу гепарина.

Длительность назначения НФГ составляла как минимум 48 ч: в/в болюс 60 ЕД/кг (максимально 4000 ЕД) с последующей инфузией с начальной скоростью 12 ЕД/кг/час (максимально 1000 ЕД/ч). В дальнейшем доза НФГ подбиралась таким образом, чтобы поддерживать значения АЧТВ в интервале 50-70 с; первый раз показатель определяли через 3 ч от начала лечения. Первая доза эноксапарина 30 мг вводилась в/в болюсом, после чего немедленно начинались п/к инъекции в дозе 1 мг/кг каждые 12 ч; при этом первые 2 дозы не должны были превышать 100 мг. Эноксапарин применяли до выписки или процедур реваскуляризации миокарда, но не более 7 сут.

Средний возраст больных составил 61 год, 12% были > 75 лет. Практически все получили АСК, у большинства применялись β-адреноблокаторы (β-АБ) – 84% случаев, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – 65%. В период госпитализации достаточно часто применяли производные тиенопиридина (30%) и статины (50%), реваскуляризация миокарда была выполнена у ~ 30% больных.

Первичными конечными точками являлись сумма случаев смерти за 30 сут., рецидива ИМ и возобновления стенокардии в стационаре, а также их сочетание с внутричерепными кровотечениями или крупными кровотечениями другой локализации. Оценка наличия указанных событий осуществлялась исследователями по заранее сформулированным критериям. Специального комитета экспертов, не осведомленного о проводимом лечении, не было.

В сравнении с группой стандартного применения теноктеплазы (полная доза препарата в сочетании с НФГ) сумма случаев смерти за 30 сут., рецидива ИМ и возобновления стенокардии в стационаре при использовании эноксапарина была достоверно меньше — 15,4% vs 11,4%, соответственно ($p=0,0002$). Аналогичный результат был получен при одновременном учете крупных кровотечений — 17,0% vs 13,8%, соответственно ($p=0,0037$). При этом различие между группами стало заметным уже через 48 ч, когда прекращали введение НФГ. В основном оно было обусловлено достоверно меньшей частотой рецидива ИМ и рефрактерной ишемии в стационаре при отсутствии существенного различия в смертности. Частота внутричерепных кровотечений в стационаре при сочетании теноктеплазы с НФГ и эноксапарином оказалась сопоставимой — 0,93% и 0,88% соответственно. Существенно не различалась частота крупных не внутричерепных кровотечений — 2,2% vs 3,0%. Увеличения числа случаев тромбоцитопении не отмечено.

Таким образом, результаты исследования ASSENT-3 указали на возможность применения теноктеплазы в сочетании с достаточно длительными (вплоть до 1 недели) п/к инъекциями эноксапарина у больных без выраженного нарушения функции почек и чрезмерно высокого риска кровотечений.

Исследование ASSENT-3 PLUS планировалось как расширение исследования ASSENT-3 [23]. В этом многоцентровом (88 лечебных учреждений), международном (12 стран), рандомизированном, открытом, клиническом испытании с участием 1639 больных сопоставлялась эффективность и безопасность догоспитального введения полной дозы теноктеплазы в сочетании с НФГ или НМГ.

При учете суммы случаев смерти за 30 сут., рецидива ИМ и возобновления стенокардии в стационаре достоверных различий при сочетании теноктеплазы с НФГ или эноксапарином выявлено не было — 17,4 vs 14,2% соответственно ($p=0,08$). При одновременном учете крупных кровотечений результат оказался аналогичным — 20,3 vs 18,3% соответственно ($p=0,29$). Вместе с тем в группе эноксапарина в стационаре существенно чаще возникали внутричерепные кровотечения — 0,97 vs 2,2% ($p=0,047$), которые преимущественно имели место в первые 2 сут. от начала лечения. Это неблагоприятное воздействие вмешательства касалось только больных > 75 лет: частота внутричерепных кровотечений при применении НФГ и эноксапарина у них увеличивалась с 0,8% до 6,7% ($p=0,01$), в то время как в более младшей возрастной группе такая закономерность отсутствовала — 1,0% и 1,2% соответственно.

Таким образом, полученный результат свидетельствовал о неприемлемо высокой частоте внутричерепных кровотечений у больных > 75 лет при

догоспитальном начале лечения с использованием сочетания теноктеплазы и эноксапарина. Причина могла заключаться в более высоком артериальном давлении у этих больных, которое при очень раннем начале лечения еще не успевало стабилизироваться. Более высокая частота внутричерепных кровотечений в первые сутки после рандомизации могла быть связана с особенностями применения антикоагулянтов. С одной стороны, лечебную дозу эноксапарина (в/в болюс и п/к инъекция) вводили догоспитально, с другой — начало в/в инфузии НФГ в 39% случаев было отсрочено до поступления в стационар.

Однако как бы то ни было, результатов исследований ASSENT-3 и ASSENT-3 PLUS было недостаточно, чтобы рекомендовать сочетание фибринолитика и эноксапарина к широкому клиническому применению. Их результаты указывали на целесообразность при дальнейшем изучении уменьшить дозу эноксапарина у пожилых больных.

Исследование ExTRACT-TIMI 25 — наиболее крупное из проведенных клинических испытаний, которое позволило сформировать окончательное суждение о соотношении эффективности и безопасности продленного введения эноксапарина и стандартного использования НФГ при ТЛТ у больных ИМ [24,27]. Его результаты посчитали основанием для расширения показаний к применению эноксапарина, который в этой клинической ситуации стал препаратом первого ряда [1-4].

В этом рандомизированном, многоцентровом (674 лечебных учреждения), международном (48 стран), двойном слепом, плацебо-контролируемом, клиническом исследовании с использованием метода двойной маскировки участвовали 20506 больных ≥ 18 лет. Необходимым было наличие ишемических симптомов в покое длительностью, как минимум, 20 мин в предшествующие 6 ч в сочетании с наличием на ЭКГ подъемов сегмента ST $\geq 0,1$ мВ, как минимум, в двух смежных отведениях от конечностей, $\geq 0,2$ мВ, как минимум, в двух смежных грудных отведениях или блокады левой ножки пучка Гиса. С самого начала должна была планироваться ТЛТ стрептокиназой, алтеплазой, теноктеплазой или ретеплазой. Выбор препарата оставлялся на усмотрение врача, но при рандомизации учитывали тип фибринолитика, чтобы обеспечить максимальную сопоставимость больных внутри каждой из подгрупп. Не включали больных с кардиогенным шоком, с абсолютными и относительными противопоказаниями к ТЛТ, получившие НМГ в предшествующие 8 ч, а также с уровнем креатинина в крови >220 мкмоль/л у мужчин и >177 мкмоль/л у женщин.

Медиана возраста изученных больных составляла 59 лет, 12,4% были в возрасте ≥ 75 лет. Медиана времени от появления симптомов до начала ТЛТ — 3,2 часа. Основная масса больных получила фиб-

рин-специфичные препараты: алтеплазу 54%, тенектеплазу 19%, ретеплазу 5%; стрептокиназа использовалась в 20% случаев. За время госпитализации почти все больные принимали АСК; β -АБ — в 85% случаев, ИАПФ или БРА у 80%, клопидогрел у 28%, статины у 69% больных. В первые 30 сут. ЧКВ было выполнено 23% больных (в связи с безуспешным тромболизмом у 2,8%, неотложно или в плановом порядке у 20%), операция коронарного шунтирования — у 2,8%.

Исследуемые препараты (один из гепаринов и плацебо) следовало ввести в промежуток времени от 15 мин до и 30 мин после начала ТЛТ.

Больным, рандомизированным в группу НФГ, первоначально вводили в/в болюс 60 ЕД/кг (максимально 4000 ЕД). В ближайшие 15 мин начиналась постоянная в/в инфузия с исходной скоростью 12 ЕД/кг·ч (максимально 1000 ЕД/ч). В последующем доза (скорость введения) подбиралась таким образом, чтобы обеспечить увеличение АЧТВ в 1,5-2 раза выше нормального (контрольного) для данной лаборатории. Минимальная длительность введения НФГ или плацебо должна была составлять 48 ч.

Дозу эноксапарина корректировали 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 каждые 12 ч (2 раза/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 каждые 12 ч (2 раза/сут.), причем величина первых двух доз не должны была превышать 75 мг. В случаях, когда значение клиренса креатинина составляло <30 мл/мин, доза препарата уменьшалась до 1 мг/кг 1 раз/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 итоге первую дозу исследуемых препаратов в основном вводили в пределах 30 мин после начала ТЛТ. Медиана длительности применения эноксапарина составила 7 сут. (> 7,5 сут. у 10% больных), НФГ 2 сут. (в 10% случаев > 3,2 сут.).

Первичной конечной точкой являлась сумма случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ в ближайшие 30 сут. Классификация неблагоприятных исходов и клинически значимых кровотечений осуществлялась независимым комитетом экспертов без нарушения принципа маскировки проводимого лечения. Для оценки тяжести кровотечений использовались критерии TIMI.

Результаты исследования представлены в таблице 2. Сумма случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ за 30 сут. была ниже в группе эноксапарина — 9,9% vs 12,0% у получавших НФГ, что соответствует снижению риска на 17% ($p < 0,001$).

Оно было достигнуто в основном за счет более редкого развития не смертельного рецидива ИМ — снижение риска на 33% ($p < 0,001$), начиная с первых 48 ч после начала исследования. В абсолютном выражении преимущество эноксапарина по влиянию на сумму указанных неблагоприятных исходов, наметившееся через 48 ч: предотвращено 5 случаев смерти или не смертельного рецидива ИМ на каждую 1 тыс. леченных, ($p = 0,08$) заметно увеличилось к 8-м сут.: предотвращен 21 исход на каждую 1 тыс. леченных ($p < 0,001$) и сохранялось неизменным вплоть до 30-х сут. Очевидно, этот результат свидетельствует о целесообразности достаточно продолжительного введения эноксапарина.

В группе эноксапарина достоверно реже возникала потребность в неотложной реваскуляризации миокарда из-за возобновившейся ишемии. К 30-м сут. риск этого события уменьшился на 36%, причем тенденция к преимуществу эноксапарина отмечалась уже в первые 48 ч после начала лечения. Достоверное уменьшение риска суммы случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и неотложной реваскуляризации миокарда отмечалось через 48 ч и сохранялось вплоть до 30-х сут.

Частота крупных кровотечений (включая внутричерепные) оказалась выше у лечившихся эноксапарином уже с первых 48 ч от начала лечения: 4 дополнительных случая на каждую 1 тыс. леченных ($p = 0,004$), причем, несмотря на большую длительность введения эноксапарина по сравнению с НФГ это различие к 30-м сут. серьезно не увеличилось: 7 дополнительных случаев на каждую 1 тыс. леченных ($p < 0,001$). При этом по частоте внутричерепных кровотечений группы достоверно не различались.

При одновременном учете событий, отражающих эффективность и безопасность сравниваемых подходов: сумма случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и не смертельного инвалидизирующего инсульта; сумма случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и не смертельного крупного кровотечения; сумма случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и не смертельного внутричерепного кровотечения, преимущество эноксапарина перед НФГ не утратилось. Отмечено высоко достоверное снижение риска в группе эноксапарина на 14-18% за 30 сут., что соответствовало предотвращению 18-22 неблагоприятных исходов на каждую 1 тыс. леченных.

Вместе с тем с практической точки зрения важны не только результаты исследования в целом, но и оценка ожидаемых эффектов вмешательства у отдельных категорий больных, а также при различных подходах к лечению ОКС $\uparrow$ ST на ЭКГ. Такую информацию традиционно получают при анализе подгрупп [28]. Однако при этом следует учитывать известные ограничения, связанные с подобным типом анализа, даже если он был запланирован

Таблица 2

Результаты исследования ExTRACT-TIMI 25

Исход	Группа эноксапарина (n=10256)	Группа НФГ (n=10223)	ОР (95% ДИ)	p
<i>Исходы в первые 48 ч, %</i>				
Смерть + не смертельный рецидив ИМ	4,7	5,2	0,90 (0,80–1,01)	нд
Смерть + не смертельный рецидив ИМ + неотложная реваскуляризация миокарда*	5,3	6,1	0,88 (0,79–0,98)	0,02
Смерть	3,7	3,8	0,98 (0,85–1,12)	нд
Не смертельный рецидив ИМ	0,9	1,4	0,67 (0,52–0,87)	0,002
Неотложная реваскуляризация миокарда*	0,7	0,9	0,77 (0,57–1,04)	нд
Крупные кровотечения (включая внутричерепные)	1,4	1,0	1,44 (1,12–1,86)	0,004
Внутричерепные кровотечения	0,7	0,6	1,21 (0,85–1,72)	нд
Мелкие кровотечения	1,6	1,2	1,30 (1,03–1,64)	0,028
<i>Исходы в первые 8 сут., %</i>				
Смерть + не смертельный рецидив ИМ	7,2	9,3	0,77 (0,71–0,85)	<0,001
Смерть + не смертельный рецидив ИМ + неотложная реваскуляризация миокарда*	8,5	11,6	0,74 (0,68–0,80)	<0,001
Смерть	5,5	5,9	0,92 (0,82–1,03)	нд
Не смертельный рецидив ИМ	1,8	3,4	0,52 (0,43–0,62)	<0,001
Неотложная реваскуляризация миокарда*	1,4	2,4	0,59 (0,48–0,72)	<0,001
Крупные кровотечения (включая внутричерепные)	1,8	1,2	1,49 (1,19–1,87)	<0,001
Внутричерепные кровотечения	0,8	0,6	1,30 (0,94–1,81)	нд
Мелкие кровотечения	2,3	1,6	1,45 (1,19–1,77)	<0,001
<i>Исходы за 30 сут., %</i>				
Смерть + не смертельный рецидив ИМ	9,9	12,0	0,83 (0,77–0,90)	<0,001
Смерть + не смертельный рецидив ИМ + неотложная реваскуляризация миокарда*	11,7	14,5	0,81 (0,75–0,87)	<0,001
Смерть	6,9	7,5	0,92 (0,84–1,02)	нд
Не смертельный рецидив ИМ	3,0	4,5	0,67 (0,58–0,77)	<0,001
Неотложная реваскуляризация миокарда*	2,1	2,8	0,74 (0,62–0,88)	<0,001
Крупные кровотечения (включая внутричерепные)	2,1	1,4	1,53 (1,23–1,89)	<0,001
Внутричерепные кровотечения	0,8	0,7	1,27 (0,92–1,75)	нд
Мелкие кровотечения	2,6	1,8	1,41 (1,17–1,70)	<0,001

Примечание: * из-за возобновившейся ишемии миокарда; нд – недостаточно; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

заранее и осуществлялся в крупном, клиническом испытании. Основная задача здесь заключается не столько в том, чтобы продемонстрировать статистическую значимость эффекта вмешательства в той или иной из выделенных подгрупп, сколько оценить однонаправленность (схожесть) с результатом, полученным в исследовании в целом.

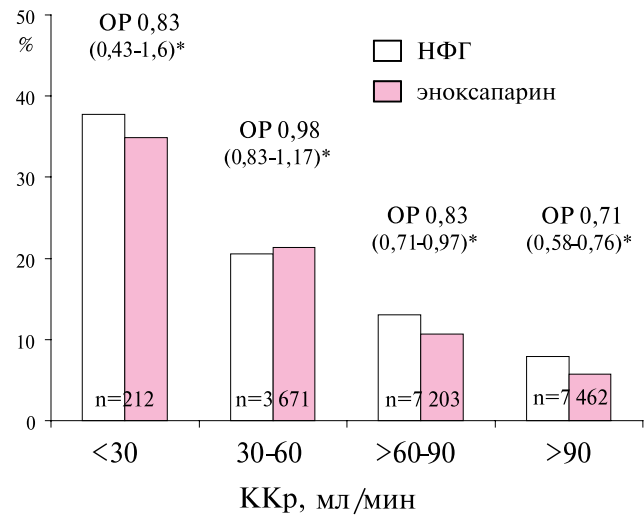
Результаты сопоставления эффектов эноксапарина и НФГ у мужчин и женщин. Эноксапарин оказывал одинаковое влияние на риск неблагоприятных исходов и крупных кровотечений у мужчин и женщин [29]. Однако из-за более высокой смертности женщин преимущество эноксапарина перед НФГ в абсолютном выражении было более выраженным у них. Частота суммы случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ в ближайшие 30 сут. достоверно уменьшилась у мужчин на 1,9%, у женщин на 2,9%, а частота суммы случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и не смертельного

крупного кровотечения – на 1,6 и 2,6% соответственно. В целом при использовании эноксапарина по сравнению с НФГ на каждую 1 тыс. леченных мужчин и женщин было предотвращено: 3 и 16, соответственно, случаев смерти; 15 и 13, соответственно, случаев не смертельного рецидива ИМ; 8 и 5, соответственно, случаев неотложной реваскуляризации миокарда; также спровоцировано 3 и 5, соответственно, не смертельных крупных кровотечений.

Результаты сопоставления эффектов эноксапарина и НФГ у больных разного возраста. Результаты предшествующих исследований показали, что возраст является важнейшим ФР внутричерепного кровотечения в ответ на введение фибринолитика. Опасность этого серьезного осложнения возрастает при добавлении к фибринолитику других антитромботических препаратов и назначении слишком высоких доз антикоагулянтов. С возрастом наруша-

ется функция почек, что может стать причиной чрезмерного накопления в крови лекарственных средств, в частности НМГ, которые выводятся почками. Эти обстоятельства, а также результаты исследований ASSENT-3 и ASSENT-3 PLUS, стали основанием для уменьшения дозы эноксапарина у больных ≥ 75 лет [27]. При сопоставлении эффективности лечения у больных разного возраста в исследовании ExTRACT-TIMI 25 оказалось, что уменьшение риска суммы случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ у лиц < 75 лет составляет 20%, в то время как в более пожилом возрасте всего 6% [30]. Однако из-за более высокой частоты неблагоприятных исходов у пожилых в абсолютном выражении преимущество эноксапарина перед НФГ в этих возрастных группах было сопоставимо – 2,0% и 1,5% соответственно. Аналогичная закономерность отмечалась при учете суммы случаев смерти, не смертельного ИМ и неотложной реваскуляризации миокарда. Статистические тесты, призванные оценить достоверность различий эффекта лечения в различных подгруппах больных, свидетельствовали о сопоставимой эффективности эноксапарина у лиц ≤ 75 лет.

Частота крупных кровотечений на эноксапарине у более молодых пациентов повышалась в большей степени – с 1,1% до 1,9%, что соответствует увеличению риска на 67% ($p<0,001$), чем в возрасте ≥ 75 лет – с 2,9% до 3,3%, что соответствует увеличению риска на 15% ($p=0,53$). Достоверные различия по частоте внутричерепных кровотечений между больными, получавшими эноксапарин и НФГ, в указанных возрастных группах отсутствовали. По-видимому, менее выраженный прирост частоты кровотечений на эноксапарине у больных ≥ 75 лет был во многом связан с применением у них уменьшенной дозы препарата. Результаты фармакокинетического исследования, выполненного в подгруппе 73 больных, показали, что накопление анти-Ха



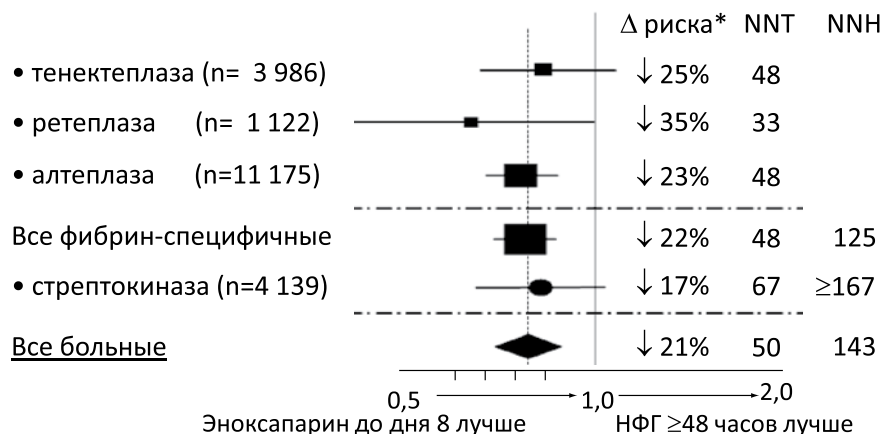
Примечание: * с учетом других различий по риску неблагоприятного исхода

Рис. 1 Сумма случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и не смертельного кровотечения за 30 сут. при использовании эноксапарина и НФГ у больных с различным ККр в исследовании ExTRACT-TIMI 25.

активности у пожилых происходило в меньшей степени, чем у больных моложе и старше 75 лет.

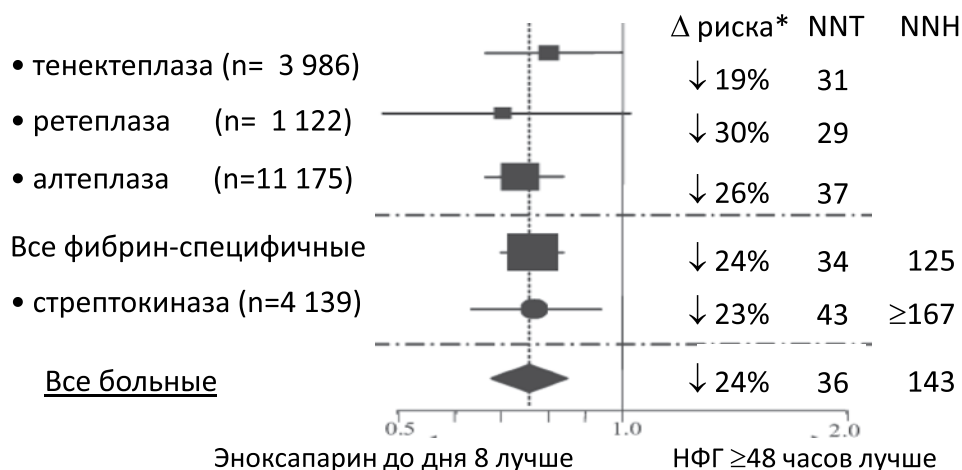
Таким образом, можно полагать, что снижение дозы эноксапарина у пожилых в исследовании ExTRACT-TIMI 25 способствовало повышению безопасности лечения – уменьшению частоты серьезных кровотечений, но не привело к потере его эффективности. Очевидно также, что преимущество эноксапарина перед стандартным подходом к использованию НФГ распространялось как на лиц преклонного возраста, так и больных, принадлежащих к более молодой возрастной группе.

Результаты сопоставления эффектов эноксапарина и НФГ у больных, принимающих и не принимающих клопидогрел. В настоящее время применение клопидогрела в дополнение к АСК стало стандартом



Примечание: NNT – число больных, которых необходимо лечить эноксапарином вместо НФГ, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход; NNH – число больных, которым надо вводить эноксапарин вместо НФГ, чтобы спровоцировать одно крупное кровотечение; * – с учетом других различий по риску неблагоприятного исхода.

Рис. 2 ОР суммы случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ за 30 сут. при использовании эноксапарина и НФГ у больных, получавших различные фибринолитические препараты в исследовании ExTRACT-TIMI 25.



Примечание: NNT — число больных, которых необходимо лечить эноксапарином вместо НФГ, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход; NNN — число больных, которым надо вводить эноксапарин вместо НФГ, чтобы спровоцировать одно крупное кровотечение; * — с учетом других различий по риску неблагоприятного исхода.

Рис. 3 ОР суммы случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и неотложной реваскуляризации миокарда за 30 сут. при использовании эноксапарина и НФГ у больных, получавших различные фибринолитические препараты в исследовании ExTRACT-TIMI 25.

лечения ОКС↑ST на ЭКГ вне зависимости от того, выполняется ЧКВ или нет [1-5]. Однако в период проведения исследования ExTRACT-TIMI 25 польза подобного подхода еще не была очевидной. При этом решение о применении клопидогрела с самого начала лечения принималось в индивидуальном порядке лечащим врачом. В итоге среди больных, которым не выполняли ЧКВ, 2173 получали клопидогрел, в то время как 12918 из больных, участвующих в исследовании, нет [31]. При учете исходных различий между этими подгруппами, существенной разницы во влиянии эноксапарина у больных, лечившихся и не лечившихся клопидогрелом, не установлено. Таким образом, есть основания предполагать, что сочетание фибринолитика, АСК и клопидогрела с эноксапарином имеет преимущество перед их сочетанием с НФГ.

Результаты сопоставления эффектов эноксапарина и НФГ у больных с различной функцией почек. При учете исходных различий между больными с различным исходным клиренсом креатинина (ККр), преимущество эноксапарина перед НФГ по влиянию на сумму случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ отмечалось только при значениях ККр > 60 мл/мин [32]. Аналогичная закономерность прослеживалась при учете совокупного клинического эффекта вмешательства (сумма случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и не смертельного крупного кровотечения), а также только не смертельного рецидива ИМ (рисунок 1). При этом тенденция к преимуществу эноксапарина намечалась у больных с ККр <30 мл/мин, однако их число в этом исследовании оказалось слишком мало (всего 212 пациентов) для того, чтобы продемонстрировать статистическую значимость имевшихся различий.

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 частота геморрагических осложнений на эноксапарине оказался более выраженным. Эти факты позволяют предполагать, что уменьшение дозы эноксапарина может быть оправданным не только у больных ≥75 лет или при ККр <30 мл/мин, но и при менее выраженном нарушении функции почек.

Результаты сопоставления эффектов эноксапарина и НФГ при использовании различных фибринолитических агентов. Преимущество эноксапарина перед НФГ по влиянию на сумму случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ за 30 сут., отмеченное в исследовании в целом, прослеживалось при применении всех изученных фибринолитиков [33]. Однако, поскольку в большинстве случаев использовались фибрин-специфичные препараты (в основном алтеплаза), результат оказался достоверным именно у подгруппы больных, получавших алтеплазу (рисунок 2). С учетом результатов исследования ASSENT-3 очевидно, что полученные доказательства в полной мере касаются и теноктеплазы. Наименее изученным фибринолитиком в данной ситуации оказалась ретеплаза, которую получали всего 1122 больных. Польза замены НФГ на эноксапарин при назначении стрептокиназы была чуть меньшей, чем для фибрин-специфичных фибринолитиков, однако сравнительно небольшое число больных (стрептокиназа вводилась в 4139 случаях) не позволяет для этой подгруппы сделать определенные статистические выводы. Вместе с тем, если помимо смерти и не смертельного рецидива ИМ учитывать необходимость в неотложной реваскуляризации миокарда, эффективность лечения больных, получавших стрептокиназу, не отличается от отмеченной при использовании фибрин-специфичных фибринолитиков (рисунок 3).

Применение эноксапарина у больных, лечившихся фибрин-специфичными фибринолитиками, сопровождалось достоверным увеличением риска крупных внечерепных и внутричерепных кровотечений, в то время как при введении стрептокиназы достоверно увеличивался только риск крупных внечерепных кровотечений. При этом польза от замены НФГ на эноксапарин в обоих случаях заметно превосходила опасность геморрагических осложнений (рисунки 2 и 3).

Статистические тесты, призванные оценить достоверность различий эффекта лечения в различных подгруппах больных, свидетельствовали о сопоставимой эффективности и безопасности эноксапарина при использовании фибрин-специфичных препаратов и стрептокиназы.

Результаты сопоставления эффектов эноксапарина и НФГ при ЧКВ. ТЛТ не исключает пользу от выполнения в ближайшие дни коронарной ангиографии (КАГ) с последующим ЧКВ, если будут найдены соответствующие анатомические показания [1-5]. В исследовании ExTRACT-TIMI 25 ЧКВ рекомендовалось отсрочить, как минимум, до 48 ч после рандомизации, если не было urgentных показаний к реваскуляризации миокарда: безуспешная ТЛТ, возобновление ишемии миокарда, рецидив ИМ. Причем в первые 8 сут. лечения вмешательство рекомендовали проводить на том антикоагулянте, который больной уже получал в рамках исследования (была предусмотрена процедура, позволяющая не нарушать принцип маскировки), а в более поздние сроки должны были использоваться стандартные дозы НФГ [24,27]. При этом 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 от 8 до 12 ч, следовало ввести в/в дополнительную дозу эноксапарина 0,3 мг/кг. После успешного ЧКВ антикоагулянты можно было отменить.

В данном клиническом испытании ЧКВ до 30-х сут. было выполнено у 4676 больных, в т.ч. в период введения исследуемых препаратов при соблюдении принципов двойного слепого исследования у 2178 [34]. В этих подгруппах 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. Это различие возникло до проведения ЧКВ и сохранялось вплоть до 30-х сут. Оно было связано с меньшей частотой не смертельных рецидивов ИМ у лечившихся эноксапарином, в то время как различий по смертности между больными, получавшими эноксапарин и НФГ, не было. При этом уменьшение частоты неблагоприятных исходов имело место как в случаях, когда эноксапарин или НФГ продолжали

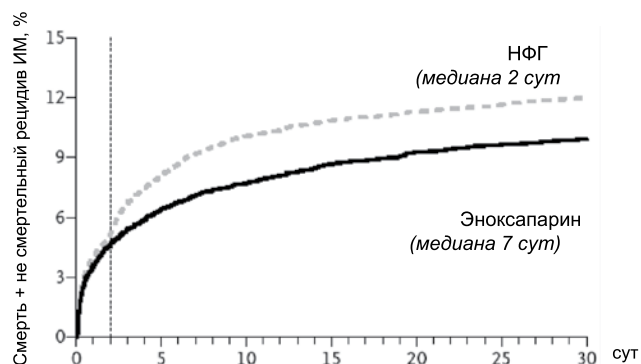


Рис. 4 Сумма случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ в исследовании ExTRACT-TIMI 25.

использовать непосредственно до ЧКВ, так и в случаях, когда двойная слепая терапия ко времени вмешательства уже прекратилась, и была возобновлена для проведения ЧКВ.

Таким образом, результаты исследования ExTRACT-TIMI 25 свидетельствуют в пользу преимуществ эноксапарина не только при медикаментозном лечении ОКС↑ST на ЭКГ, но и в случаях, когда на фоне лечения антикоагулянтами возникает необходимость в ЧКВ. При этом процедуру безопасно выполнять на эноксапарине, не прибегая к введению других антикоагулянтов.

Возможные причины клинического превосходства эноксапарина над НФГ. Клиническое преимущество эноксапарина перед стандартным использованием НФГ могло быть достигнуто как за счет особенностей биологического действия эноксапарина, так и большей длительности применения антикоагулянта. Можно предполагать, что значение имели оба этих фактора. С одной стороны, есть указание, что эноксапарин сам по себе эффективнее НФГ, поскольку его преимущество отмечено уже в первые 48 ч после начала исследования, когда 75% больных еще продолжали получать НФГ. С другой, продленное введение эноксапарина, судя по всему, предотвращало феномен отмены, который отмечали при применении НФГ: увеличение частоты ишемических осложнений вскоре после отмены препарата (рисунок 4). При этом, судя по плавному ходу кривых накопления неблагоприятных исходов, заметного феномена отмены вслед за последней инъекцией эноксапарина не возникало.

Дополнительную информацию о возможных причинах клинического превосходства эноксапарина над НФГ дают результаты анализа ЭКГ через 180 мин после начала ТЛТ, который был проведен в подгруппе из 3208 больных, включенных в исследование ExTRACT-TIMI 25 [35]. По доле больных с различной степенью уменьшения подъемов сегмента ST существенных различий между лечившимся эноксапарином и НФГ не было, что свидетельствует в пользу равного влияния этих препаратов на реперфузию миокарда или равном отсутствии такового. Однако при этом только у лиц со значи-

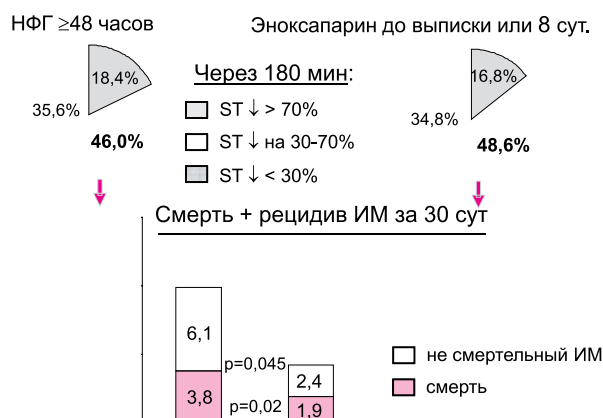


Рис. 5 Динамика подъемов сегмента ST через 180 мин после начала ТЛТ и результат сопоставления эноксапарина и НФГ в подгруппе больных со значительным уменьшением выраженности подъемов сегмента ST (70% от исходного) в субисследовании с ЭКГ клинического испытания ExTRACT-TIMI 25 (n=3208).

тельным уменьшением выраженности подъемов сегмента ST (> 70% от исходного) эноксапарин обеспечивал снижение риска суммы случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ на 8 сут и 30 сут. Причем это влияние оказалось намного более выраженным, чем в исследовании в целом; частота указанных неблагоприятных исходов за 30 сут. составила 9,8% на НФГ и 4,4% на эноксапарине, что соответствует достоверному снижению риска, рассчитанного с учетом исходных различий между группами, на 61%. При назначении эноксапарина у больных с неинвазивным свидетельством реперфузии миокарда, достоверно более низким оказался также риск смерти (рисунок 5).

Поэтому можно предположить, что основным механизмом, ответственным за более высокую клиническую эффективность недельного введения эноксапарина по сравнению с 48-часовой инфузией НФГ является предотвращение реокклюзии КА, реканализованной после ТЛТ.

Таким образом, в исследовании ExTRACT-TIMI 25 сопоставляли не только два препарата, но и два подхода к применению антикоагулянтов при ОКС[↑]ST на ЭКГ: краткосрочная в/в инфузия НФГ под контролем АЧТВ и более длительные п/к инъекции НМГ эноксапарина. Так же, как и в ряде других, менее крупных клинических испытаниях, было показано, что в условиях современного медикаментозного лечения заболевания последний подход способствует более редкому возникновению рецидивов ИМ и позволяет предотвратить возобновление ишемии миокарда, по крайней мере, достаточно тяжелой, чтобы стать поводом к неотложной реваскуляризации миокарда [8,22,26]. Замена НФГ на эноксапарин не оказала заметного влияния на смертность, однако данное исследова-

ние не планировалось, чтобы оценить этот аспект эффективности лечения.

Цена за повышение эффективности лечения заключалась в увеличении частоты крупных и мелких кровотечений. При этом важно, что увеличения частоты внутричерепных кровотечений не произошло, а в целом частота крупных кровотечений оказалась достаточно низкой (< 1% за 30 сут.). Не исключено, что безопасность применения эноксапарина возросла благодаря принятым мерам предосторожности: уменьшения дозы препарата у лиц ≥ 75 лет и при ККР < 30 мл/мин, низкой (15,9% случаев) частоты применения НФГ до начала исследования (и, соответственно, смены препарата после рандомизации), исключения возможности чрезмерной антикоагуляции в начале лечения во время ЧКВ. В абсолютном выражении, число событий на каждую 1 тыс. леченных, преимущество в эффективности длительного введения эноксапарина заметно превосходило опасность крупных кровотечений: 21 случай смерти или не смертельного рецидива ИМ vs 6 крупных кровотечений в первые 8 сут. и 21 vs 7 за 30 сут.).

Исследование EXTRACT-TIMI 25 продемонстрировало, что у больных без существенного увеличения уровня Кр в крови и чрезмерно высокого риска кровотечений длительное введение эноксапарина после ТЛТ эффективнее предотвращает не смертельные рецидивы ИМ и возобновление тяжелой ишемии миокарда, чем краткосрочная, рекомендуемая современными руководствами, инфузия НФГ. И хотя при этом увеличивается частота возникновения геморагических осложнений, ожидаемая польза вмешательства заметно превосходит связанный с ним риск.

В 2007г был выполнен новый мета-анализ 6 наиболее крупных сравнительных исследований эноксапарина и НФГ при ТЛТ у больных ИМ: (ENTIRE-TIMI 23 (Enoxaparin and TNK-tPA with or without GP IIb/IIIa Inhibitor as Reperfusion strategy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 23), HART II (Heparin-Aspirin Reperfusion Trial), Baird A, et al., ASSENT-3, ASSENT-3 PLUS и ExTRACT-TIMI 25 с участием в совокупности 27131 больного [36]. Продemonстрировано, что подход, предусматривающий 4-8-дневные п/к инъекции эноксапарина, по сравнению с 2-3-дневной 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 лечившихся НФГ и эноксапарином 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 выше в группах эноксапарина – 1,8% и 2,5% соответственно, увеличение риска на 45%; ($p=0,001$), это не отрицало положительного воздействия вмешательства, которое в основном связано с предотвращением рецидива ИМ.

Официальные рекомендации по применению эноксапарина при ТЛТ у больных ИМ

В 2007г на основании результатов исследования ExTRACT-TIMI 25 эноксапарин был одобрен FDA (Американской администрацией по пищевым продуктам и лекарствам) для лечения острого ИМ с подъемами сегмента ST (ИМ $\uparrow$ ST) на ЭКГ в случаях, когда проводится медикаментозное лечение заболевания или в последующем выполняется ЧКВ.

В обновленной версии рекомендаций ACC и АНА (Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца) по лечению больных ИМ $\uparrow$ ST на ЭКГ, п/к введение эноксапарина вплоть до 8-х сут. или более ранней выписки в дозах, изученных в исследовании ExTRACT-TIMI 25, рассматривается как предпочтительный режим использования антикоагулянтов при ТЛТ (класс I, уровень доказанности A) [2]. Аналогичное предписание содержится в обновленной версии рекомендаций Европейского кардиологического общества (класс I с уровнем доказанности A для алтеплазы, ретеплазы и тенектеплазы; класс IIa с уровнем доказанности B для стрептокиназы) [3]. Подобный подход рассматривается как предпочтительный по отношению к использованию НФГ у больных без выраженного

повышения уровня Кр в крови (>220 мкмоль/л у мужчин и >177 мкмоль/л у женщин) и в клинических практических рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей (класс 2A) [4]. Применение эноксапарина при ТЛТ с использованием стрептокиназы, алтеплазы и тенектеплазы рекомендуется Всероссийским научным обществом кардиологов как режим, более эффективный, чем в/в инфузия НФГ [5].

Заключение

На большом клиническом материале доказано, что при ТЛТ у больных с развивающимся ИМ, не имеющих выраженного нарушения функции почек и чрезмерно высокого риска кровотечений, замена 48-часовой инфузии НФГ на недельное п/к введение эноксапарина позволяет не только упростить лечение, но и существенно уменьшить частоту неблагоприятных исходов, в основном за счет предотвращения рецидива болезни. И хотя при этом ожидается некоторое увеличение частоты крупных внечерепных кровотечений, польза подобного подхода к лечению заметно превышает риск геморрагических осложнений. Поэтому недельное применение эноксапарина при надлежащем внимании к отбору больных и выбору дозы препарата в настоящее время одобрено регулирующими инстанциями и рассматривается наиболее авторитетными группами экспертов как предпочтительный способ сопутствующего использования гепарина в случаях, когда для восстановления кровотока по окклюзированной КА используется ТЛТ.

Литература

1. 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.
2. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 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. JACC 2008; 51: 210-47.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. The GUSTO Investigators. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 1993; 329: 673-82.
7. Collins R. Drug Therapy: Aspirin, heparin and Fibrinolytic Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 1997; 336: 847-60.
8. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, et al. Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparin as Adjuncts to Thrombolysis in Aspirin-Treated Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. A Meta-Analysis of the Randomized Trials. Circulation 2005; 112: 3855-67.
9. 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.
10. Granger CB, Hirsh J, Califf RM, et al., for the GUSTO-I Investigators. Activated Partial Thromboplastin Time and Outcome After Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction. Results From the GUSTO-I Trial. Circulation 1996; 93: 870-8.
11. Chamuleau SAJ, de Winter RJ, Levi M, et al., on behalf of the Fraxiparin Anticoagulant Therapy in Myocardial Infarction Study Amsterdam (FATIMA) Study Group Low molecular weight heparin as an adjunct to thrombolysis for acute myocardial infarction: the FATIMA study. Heart 1998; 80: 35-9.
12. Curylo AM, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, et al. Nadroparin calcium in the treatment of acute myocardial infarction. Med Sci Monit 1997; 3: 700-3.
13. Frostfeldt G, Ahlberg G, Gustafsson G, et al. Low Molecular Weight Heparin (Dalteparin) as Adjuvant Treatment to Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction – A Pilot Study: Biochemical Markers of Acute Coronary Syndromes (BIOMACS II). JACC 1999; 33: 627-33.

14. Kontny F, Dale J, Abildgaard U, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (dalteparin) in prevention of left ventricular thrombus formation and arterial embolism after acute anterior myocardial infarction: the Fragmin in Acute Myocardial Infarction (FRAMI) Study. *JACC* 1997; 39: 962-9.
15. Wallentin L, Dellborg D, Nilsson B, et al. The Low-Molecular-Weight Heparin Dalteparin as Adjuvant Therapy in Acute Myocardial Infarction: the ASSENT PLUS study. *Clin Cardiol* 2001; 24 (Suppl. I): I12-4.
16. 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.
17. 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.
18. Tatu-Chitoiu G, Teodorescu C, Flueraşu A, et al. Accelerated SK + enoxaparin – a new thrombolytic regimen in acute MI. The ASENEX study. *Rom J Intern Med* 1998; 36: 183-96.
19. 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.
20. Antman E, Louwrenburg 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. The CREATE Trial Group Investigators. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA* 2005; 293: 427-36.
26. Theroux P, Welsh RC. Meta-analysis of randomized trials comparing enoxaparin versus unfractionated heparin as adjunctive therapy to fibrinolysis in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91: 860-4.
27. 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.
28. Carter NJ, McCormack PL, Plosker GL. Enoxaparin. A Review of its Use in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Drugs* 2008; 68: 691-710.
29. Mega JL, Morrow DA, Ostor E, et al. Outcomes and Optimal Antithrombotic Therapy in Women Undergoing Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 115: 2822-8.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Giraldez R.R., Nicolau J.C., 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.
34. 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.
35. Scirica BM, Morrow DA, Sadowski Z, et al. A strategy of using enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy reduces death and recurrent myocardial infarction in patients who achieve early ST-segment resolution after fibrinolytic therapy: the ExTRACT-TIMI 25 ECG study. *Eur Heart J* 2007; 28: 2070-6.
36. 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.

Поступила 09/07-2009