

postmyocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis in hypertensive patients of the SMILE-4 study. *J Hypertens* 31; DOI:10.1097/HJH.0b013e3283605cd8.

27. Borghi C., Ambrosioni E., Omboni S., et al. Cost-effectiveness of zofenopril in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: a posthoc analysis of SMILE-4. *Clinico Economics and Outcomes Research*. 2013; 5: 317–325.

28. Dagenais G.R., Yusuf S., Bourassa M.G. et al. Effects of Ramipril on Coronary Events in High-Risk Persons. Results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation*. 2001; 104: 522–526.

29. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; 362: 782–788.

30. Borghi C., Ambrosioni E., on behalf of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)–ISCHEMIA study. *Am Heart J*. 2007; 153: 445.e72–445.e14.

Выбор антикоагулянта для раннего лечения острого коронарного синдрома

И.С. Явелов

Кафедра клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Антикоагулянты являются обязательным компонентом раннего лечения острого коронарного синдрома (ОКС) у больных, не имеющих противопоказаний. При этом в настоящее время возможно использование шести лекарственных средств, относящихся к данной группе – нефракционированного гепарина, одного из низкомолекулярных гепаринов (эноксапарина, далтепарина или надропарина), фондапаринукса натрия, а также бивалирудина. В статье обсуждаются вопросы выбора антикоагулянтов при различных вариантах течения ОКС и сопутствующих клинических ситуациях.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антикоагулянты, лечение.

Choice of anticoagulant for early treatment of ACS

I.S. Yavelov

Clinical Pharmacology Dep., N.I. Pirogov RNRMU, Moscow

Anticoagulants are essential for early treatment of acute coronary syndrome (ACS) and should be administered if no contraindications presented. It is possible to use six anticoagulants – unfractionated heparin, LMWH (enoxaparin, dalteparin or nadroparin), fondaparinux sodium, and bivalirudin. The paper discusses what drug to use, depending on type of ACS and concomitant clinical circumstances.

Keywords: acute coronary syndrome, anticoagulants, treatment.

Парентеральное введение антикоагулянтов является обязательным компонентом раннего лечения острого коронарного синдрома (ОКС) у больных, не имеющих противопоказаний. При этом в настоящее время возможно использование шести лекарственных средств, относящихся к данной группе – нефракционированного гепарина, одного из низкомолекулярных гепаринов (эноксапарина, далтепарина или надропарина), фондапаринукса натрия, а также бивалирудина [1–5]. Соответственно, выбор препарата в каждой конкретной клинической ситуации зачастую представляет собой непростую задачу. Для ее решения прежде всего надо знать, какие клинические эффекты ожидаются при использовании того или иного антикоагулянта у разных категорий больных при разных подходах к их ведению. Эти сведения можно получить, анализируя результаты контролируемых клинических исследований. Однако во многих случаях ситуация не укладывается в рамки изученного, и решение приходится принимать, опираясь в основном на здравый смысл и знание фармакологических особенностей доступных лекарственных средств. В любом случае крайне важно строго следовать методике применения антитромботических препаратов, поскольку пренебрежение деталями способно серьезно сказаться на эффективности и безопасности лечения, сделав его результат очень далеким от ожидаемого. Все это предъявляет серьезные требования к информированности и знаниям практикующего врача, который к моменту принятия решения (часто достаточно срочного) должен свободно владеть обширной фактической информацией.

Обычно наиболее существенные сведения, практические советы и предписания аккумулируются в регулярно обновляемых клинических рекомендациях. Однако далеко не всегда в этих документах удается найти однозначные указания на наилучшие подходы к ведению конкретного больного. Так, с одной стороны, современные рекомендации Европейского кардиологического общества и Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца по лечению острого коронарного синдрома, совпадая при изложении основных (принципиальных) подходов, в ряде случаев фокусируются на разных аспектах использования антитромботических препаратов и таким образом взаимно дополняют друг друга. Однако по отдельным позициям в них представлены различные, зачастую противоречащие друг другу точки зрения (табл. 1). Для понимания причин имеющихся несовпадений и формирования собственного отношения к спорным проблемам необходимо знать, на каких фактах основано то или иное умозаключение.

Сведения об авторе:

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Ниже изложены основные сведения, которые стоит учитывать при выборе антикоагулянта для парентерального введения у больных с ОКС.

Острый коронарный синдром без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ

Необходимость добавления антикоагулянта к сочетанию ацетилсалициловой кислоты и блокатора рецептора тромбоцитов P2Y₁₂ к аденозиндифосфату (клопидогрелу, тикагрелору или прасутрелу) при ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST) в настоящее время сомнений не вызывает (табл. 1) [3–5]. И хотя предлагают сделать это как можно быстрее, указаний на предпочтительность начала лечения на догоспитальном этапе в текущих версиях клинических рекомендаций нет. Причина заключается в отсутствии доказательств положительного влияния такого подхода на дальнейшее течение заболевания.

В контролируемых клинических исследованиях применялось два подхода к длительности парентерального введения антикоагулянтов – индивидуализированная, от 2-х до 8-ми суток по усмотрению лечащего врача (и его суждения о том, была ли достигнута клиническая стабилизация), и фиксированная, когда препараты стремились использовать во всех случаях вплоть до 8-х суток, если больной не был выписан в более ранние сроки после госпитализации. Прямое сравнения эффективности и безопасности этих подходов не проводилось, однако в последние годы господствует точка зрения о необходимости длительного применения антикоагулянтов вне зависимости от суждения о времени наступления клинической стабилизации.

Эти представления основываются на успехе длительного подкожного введения эноксапарина или фондапаринукса при другом варианте ОКС (тромболитической терапии у больных с ОКСпST), а также сведениях о снижении риска реактивации заболевания (феномена отмены) при продленном использовании антикоагулянтов у больных ОКСбпST, которые лечатся консервативно [6]. Тем не менее, индивидуализированную длительность лечения антикоагулянтами (с обязательным минимумом в двое суток) кажется разумным рассматривать у больных с высоким риском кровотечений, у которых на фоне начатого лечения достаточно быстро удается справиться с проявлениями ишемии миокарда. Важно, что ряд антикоагулянтов был изучен только в условиях достаточно длительного применения (фондапаринукс, далтепарин, надропарин), в то время как при более коротком индивидуализированном использовании изучены только эноксапарин и нефракционированный гепарин [7–12]. Очевидно также, что длительное лечение парентеральными антикоагулянтами на практике реализуемо в основном при применении препаратов для подкожного введения, в то время как осуществлять внутривенную инфузию нефракционированного гепарина под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) более 48 часов затруднительно.

С 2007 г. из текста рекомендаций исчезло указание на возможность прекращения начатого парентерального введения антикоагулянта при ОКСбпST в случаях, когда станет очевидно, что больной относится к группе с низким риском неблагоприятного течения заболевания (обычно это происходит в первые 12 ч после начала лечения). Напротив, в текущих рекомендациях Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца отдельно указано, что и у больных с низким риском неблагоприятного исхода целе-

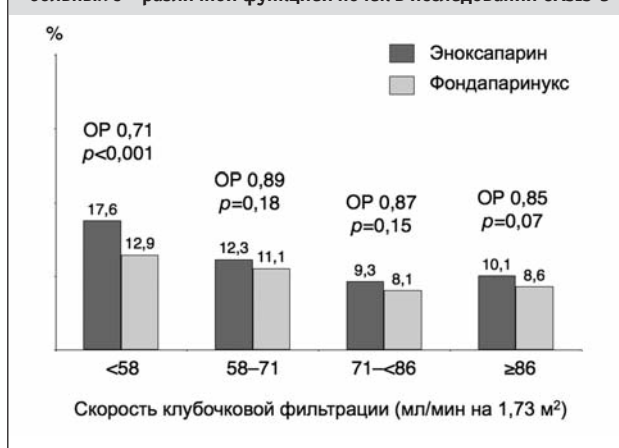
сообразно вводить низкомолекулярный гепарин или фондапаринукс вплоть до 8-х суток пребывания в стационаре. Тем не менее представляется, что накопленные факты не позволяют окончательно отвергнуть идею отказа от добавления антикоагулянта к антиагрегантам у больных с низким риском неблагоприятного исхода при консервативном лечении в ранние сроки заболевания (по меньшей мере, если уровень сердечного тропонина окажется нормальным, нет смещений сегмента ST и, возможно, сумма баллов по шкале GRACE небольшая). Так, в 1990-е годы, когда целесообразность использования препаратов гепарина при ОКСбпST еще не была установлена (и было возможно проводить плацебо-контролируемые исследования), в специально спланированном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании FRISC, включавшем 1506 больных, было показано, что уменьшение частоты клинически важных неблагоприятных исходов (сумма случаев смерти и инфаркта миокарда [ИМ]) при применении низкомолекулярного гепарина далтепарина отмечается только у больных с достаточно высоким содержанием сердечного тропонина Т в крови ($\geq 0,1$ мкг/л) [13]. При отсутствии подобного повышения далтепарин пользы не приносил. Однако специально спланированных клинических исследований, в которых изучался (или практиковался) подход, предусматривающий отказ от использования антикоагулянтов у больных с низким риском неблагоприятного исхода, проведено не было. С другой стороны, в ряде клинических исследований продемонстрировано, что при неинвазивном (только медикаментозном) лечении ОКСбпST после прекращения 2–6 дневного лечения препаратами гепарина возможно возникновение феномена отмены, который проявляется повышением уровня в крови биохимических маркеров увеличения образования тромбина (стандартно используется определение содержания комплекса тромбин-анти-тромбин, фрагмента протромбина 1+2) и возобновлением ишемии миокарда (вплоть до ИМ) в ближайшие 24 ч после прекращения или существенного ослабления действия антикоагулянта [6, 14–16].

У больных с продленным введением эноксапарина (вплоть до 1,5 месяцев) клинически выраженного феномена отмены не отмечалось. Однако при этом оказалось, что частота появления неблагоприятных исходов после отмены антикоагулянта зависит от числа факторов риска по шкале TIMI [6]. Так, у больных получавших низкомолекулярный гепарин эноксапарин частота суммы случаев смерти, ИМ и выраженной ишемии, потребовавшей инвазивного вмешательства, составляла 0, когда число факторов риска не превышало 2, 0,3% при наличии 3 факторов риска, 0,4% при наличии 4 факторов риска и 1,2% при наличии 5 факторов риска. Данные по другим антикоагулянтам отсутствуют.

Парентеральное введение антикоагулянта рекомендуют не продолжать после успешно выполненного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), даже если после начала лечения прошло менее 8 суток. Основная причина – отсутствие убедительных свидетельств пользы подобного подхода и реальная опасность возникновения клинически значимых кровотечений при продлении использования антикоагулянта. Однако из-за недостаточной изученности этот вопрос продолжает оставаться открытым для обсуждения.

Важное значение имеет выбор антикоагулянта. Так, при сравнении с внутривенной инфузией нефракционированного гепарина эноксапарин обеспечивал более низкую частоту неблагоприятных ис-

Рис. 1. Сумма случаев смерти, инфаркта миокарда, рефрактерной ишемии с крупными кровотечениями за 30 суток при использовании эноксапарина и фондапаринукса у больных с – различной функцией почек в исследовании OASIS-5



ходов (сумма случаев смерти, ИМ и возобновления тяжелой ишемии миокарда, ставшей поводом для неотложной реваскуляризации), начиная со второго дня использования антикоагулянтов, и клиническое течение заболевания оставалось более благоприятным на протяжении ближайшего года.

При надлежащем применении преимущество эноксапарина прослеживалось как при консервативном, так и инвазивном подходах к ведению больных в ранние сроки после госпитализации [10–12, 17, 18]. Отмечено также, что преимущество эноксапарина перед нефракционированным гепарином по влиянию на сумму случаев смерти, ИМ и возобновления тяжелой ишемии миокарда, ставшей поводом для неотложной реваскуляризации, выражено в наибольшей степени у больных с высоким риском неблагоприятного течения заболевания [6, 19]. Далтепарин и надропарин оказались эквивалентны по эффективности нефракционированному гепарину, и их изучение в рамках крупных контролируемых исследований при ОКС было фактически прекращено до 2000 г., что не позволяет судить об их роли при современном лечении ОКСбпST [8, 9]. В этих условиях закономерно, что в современных рекомендациях среди низкомолекулярных гепаринов предпочтение отдается эноксапарину

(хотя далтепарин и надропарин продолжают упоминаться) [3–5]. Крайне важным итогом изучения стал фактический запрет перехода с эноксапарина на нефракционированный гепарин и с начатого введения нефракционированного гепарина на эноксапарин, что, как оказалось, способно скомпрометировать как эффективность, так и безопасность антитромботического лечения ОКС [20–23]. Существенное преимущество эноксапарина – возможность его применения при ЧКВ, доказанная как в рамках многочисленных контролируемых клинических исследований, так и при многолетней врачебной практике (табл. 2) [24].

При прямом сопоставлении эноксапарина и фондапаринукса у больных высокого риска в рамках рандомизированного контролируемого исследования OASIS-5 оказалось, что при достаточно длительном использовании (в среднем чуть более 5 сут) фондапаринукс при сопоставимой с эноксапарином эффективности (аналогичной совокупной частоте смерти, ИМ и рефрактерной ишемии миокарда) характеризуется большей безопасностью (более редким возникновением крупных и иных клинически значимых кровотечений) [7]. Это обеспечило более низкую смертность у получавших фондапаринукс, что стало заметным уже через месяц после начала лечения и сохранялось как минимум в ближайшие 6 месяцев. При более детальном рассмотрении оказалось, что в наибольшей степени совокупное преимущество фондапаринукса перед эноксапарином (сумма случаев смерти, ИМ, рефрактерной ишемии и крупных кровотечений в ближайшие 30 сут) проявляется у больных с умеренным нарушением функции почек (скорости клубочковой фильтрации ниже 58 мл/мин на 1,73 м²), в то время как при более сохранной функции почек различие между этими препаратами представляется не столь существенным (рис. 1) [25]. Поскольку среди наиболее вероятных причин преимущества фондапаринукса в безопасности является менее выраженное, чем у эноксапарина, угнетение процесса свертывания крови, привлекательной представляется идея снижения дозы эноксапарина не только при тяжелом, но и менее выраженном снижении функции почек (по крайней мере до 0,75 мг/кг при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин) [26]. Однако этот подход не проверен на практике. В итоге в рекомендациях

Информация о препарате

КЛЕКСАН (Санофи-авентис) эноксапарин натрия

Раствор для инъекций, 1 мл (100 мг – 10000 анти-Ха МЕ)

Низкомолекулярный гепарин со средней молекулярной массой около 4500 дальтон

ФАРМАКОДИНАМИКА

В очищенной системе *in vitro* эноксапарин натрия обладает анти-Ха активностью (примерно 100 МЕ/мл) и низкой анти-IIa или антитромбиновой активностью (примерно 28 МЕ/мл).

При использовании его в профилактических дозах, он незначительно изменяет активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), практически не оказывает воздействия на агрегацию тромбоцитов и на уровень связывания фибриногена с рецепторами тромбоцитов.

Анти-IIa активность в плазме примерно в 10 раз ниже, чем анти-Ха активность. Средняя максимальная анти-IIa активность наблюдается примерно через 3–4 ч после п/к введения и достигает 0,13 МЕ/мл и 0,19 МЕ/мл после повторного введения 1 мг/кг (при 2-кратном введении) и 1,5 мг/кг (при однократном введении) соответственно.

Средняя максимальная анти-Ха активность плазмы наблюдается через 3–5 ч после п/к введения препарата и составляет примерно 0,2; 0,4; 1,0 и 1,3 анти-Ха МЕ/мл после п/к введения 20, 40 мг или 1; 1,5 мг/кг соответственно.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и хирургических опера-

циях; профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс NYHA), острую дыхательную недостаточность, а также при тяжелых острых инфекциях и острых ревматических заболеваниях в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования; лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом легочной артерии или без нее; профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа (при длительности сеанса не более 4 час); лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой; лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству.

Разделы: Фармакокинетика, Особые указания, Противопоказания, Способ применения и дозы, Применение при беременности и кормлении грудью, Взаимодействие, Передозировка, Побочные действия.

Европейского кардиологического общества фондапаринукс поставлен на первое место среди антикоагулянтов, показанных для лечения ОКСбпST (эноксапарин оказался на втором, а нефракционированный гепарин на третьем месте). В рекомендациях Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца указано, что при консервативном лечении ОКСбпST фондапаринукс и эноксапарин предпочтительнее нефракционированного гепарина, причём фондапаринукс предлагает предпочесть эноксапарину не во всех случаях, а только у больных с повышенным риском кровотечений. При инвазивном подходе к раннему лечению ОКСбпST предпочтений какому-либо из препаратов в этом документе не отдается (кроме случаев, когда в ближайшие сутки планируется выполнить коронарное шунтирование – здесь с самого начала лечения предлагают использовать нефракционированный гепарин).

При выполнении ЧКВ у больных, получающих фондапаринукс, необходимо использовать достаточно высокие дозы нефракционированного гепарина под контролем активированного времени свертывания крови для предотвращения тромбоза проводниковых катетеров, опасность которого повышена, если в качестве антикоагулянта во время процедуры используется только фондапаринукс (табл. 2) [27].

Внутривенная инфузия нефракционированного гепарина представляется наиболее уместной при выраженной почечной недостаточности, когда применение эноксапарина требует коррекции дозы, а использование фондапаринукса противопоказано, а также в целом у больных с высоким риском кровотечений, поскольку из-за короткого периода полувыведения нефракционированный гепарин достаточно быстро прекращает действовать после остановки внутривенной инфузии (через 4-6 часов), а в случае профузного кровотечения, не реагирующего на обычные мероприятия, у него есть полноценный антидот (протамин сульфат). С учетом приведенных выше данных о безопасности, при высоком риске кровотечения можно рассматривать также использование фондапаринукса, однако длительный период полувыведения, отсутствие антидота и данных о краткосрочном применении при ОКСбпST свидетельствуют не в пользу такого подхода. Кроме того, даже если фондапаринукс в дозе, применяемой при ОКС, достаточно безопасен (по некоторым данным частота крупных кровотечений при его введении вплоть до 8-ми суток не отличается от плацебо), очевидно, что больные наиболее высокого риска не включаются в клинические испытания новых антикоагулянтов [28].

Если вскоре после начала лечения у больных с умеренным и высоким риском неблагоприятного течения заболевания планируется выполнить коронарную ангиографию и при необходимости быстро осуществить реваскуляризацию миокарда (планируется инвазивный подход к лечению ОКСбпST) вместо сочетания гепарина с блокатором гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов может использоваться бивалирудин, который в этой ситуации при сопоставимой эффективности способствует снижению риска крупных кровотечений [29]. При этом предполагается, что блокатором гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов будут применяться достаточно редко, только во время ЧКВ у больных с неожиданными тромботическими осложнениями во время процедуры, поскольку широкое использование последних устраняет преимущество бивалирудина перед гепарином в безопасности. Для профилактики тромбоза стента при данном подходе надо уделять особое внимание надлежащему применению блокаторов P2Y12

рецепторов тромбоцитов в добавление к ацетилсалициловой кислоте [30]. Достаточно широкому применению бивалирудина при ОКСбпST препятствует его высокая стоимость. Кроме того, в настоящее время блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов до диагностической коронарной ангиографии используют редко, ограничиваясь избирательным перипроцедурным введением у больных с повышенным риском внутрикоронарного тромбоза [3-5].

Подходы в использовании парентеральных антикоагулянтов после диагностической коронарной ангиографии в ранние сроки после начала лечения ОКСбпST наиболее детально изложены в рекомендациях Американских Коллегии кардиологов и ассоциации сердца и представлены в табл. 1 и 2.

Вместе с тем очевидно, что клинические рекомендации предлагают наилучший с позиций сегодняшнего дня способ действия, подходящий для большинства клинических ситуаций. Однако если больной или обстоятельства его лечения существенно отличаются от некоего «типичного», «усредненного» варианта, врач может выбрать иные подходы, которые в данной конкретной ситуации представляются наиболее приемлемыми. Основные особенности разных антикоагулянтов для парентерального введения, которые стоит учитывать в подобных случаях, представлены в табл. 3.

Важнейшая задача антитромботического лечения ОКС – обеспечить преемственность подходов в использовании различных препаратов, избегая неоправданного перехода с одного препарата на другой, если это не диктуется проверенными на практике схемами их клинического применения. Возможные переходы в ранние сроки ОКСбпST представлены в табл. 4. Очевидно, чтобы избежать нежелательной смены препарата, догоспитальное начало введения антикоагулянтов может быть оправданным только в случаях, когда есть возможность обеспечить преемственность лечения со стационаром и с самого начала выбирать лекарственные средства, обеспечивающие наилучший клинический результат. При этом, поскольку при использовании нефракционированного гепарина необходимо быстро создать и затем поддерживать определенный уровень антикоагуляции, практика догоспитального введения болюса с отказом от начала внутривенной инфузии этого препарата при ОКСбпST представляется не обоснованной.

Острый коронарный синдром со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ

Выбору антикоагулянтов и особенности их применения при ОКС со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ (ОКСпST) зависят от подхода к реперфузионному лечению в ранние сроки заболевания.

Первичное чрескожное коронарное вмешательство. Хотя клинические исследования, подтверждающие целесообразность такого подхода, отсутствуют, традиционно первичное ЧКВ выполняется на фоне введения достаточно больших болюсов нефракционированного гепарина, призванных поддерживать определенные значения активированного времени свертывания крови во время процедуры [1-2].

При первичном стентировании коронарной артерии альтернативой сочетанию нефракционированного гепарина с блокатором гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов может служить бивалирудин, который в этой ситуации наряду со снижением риска крупных кровотечений обладает преимуществом по влиянию на смертность [31]. Недостаток бивалирудина – более высокая частота тромбоза стентов в первые сутки после процедуры (обычно без существенных клини-

Таблица 1. Современные рекомендации по применению антикоагулянтов для парентерального введения при остром коронарном синдроме		
Показание	Класс	Степень доказанности
Рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ [3]		
Антикоагулянты рекомендуются всем больным в добавление к антиагрегантам	I	A
Выбор антикоагулянта следует осуществлять в соответствии с риском ишемических событий и кровотечения, профиля эффективности и безопасности каждого конкретного препарата	I	C
Рекомендуется фондапаринукс подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки как имеющий наиболее благоприятное соотношение эффективности и безопасности	I	A
Если в качестве антикоагулянта выбран фондапаринукс, во время ЧКВ следует ввести болюс нефракционированного гепарина 85 ЕД/кг (или 60 ЕД/кг при одновременном использовании блокаторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов) и далее подбирать дозу по значениям активированного времени свертывания крови	I	B
Фондапаринукс противопоказан при клиренсе креатинина <20 мл/мин и препарат выбора – у больных с клиренсом креатинина 30–60 мл/мин	Не указано	
Эноксапарин подкожно в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки рекомендуется, когда фондапаринукс не доступен	I	B
У больных с клиренсом креатинина <30 мл/мин уменьшить дозу до 1 мг/кг 1 раз в сутки и рассмотреть мониторинг уровня анти-Ха активности в крови	Не указано	
Если и фондапаринукс и эноксапарин не доступны, показаны внутривенная инфузия нефракционированного гепарина с целевым АЧТВ 50–70 сек или другие препараты низкомолекулярного гепарина	I	C
Внутривенная инфузия нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ рекомендуется вместо других антикоагулянтов при клиренсе креатинина <30 мл/мин (<20 мл/мин для фондапаринукса)	I	C
Бивалирудин (с применением блокаторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов только при осложнениях во время процедуры) рекомендуется в качестве альтернативы сочетанию нефракционированного гепарина с блокатором гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов при планируемой неотложной или ранней инвазивной стратегии ведения больных, особенно при высоком риске кровотечений	I	B
При консервативном ведении больных введение антикоагулянта должно продолжаться до выписки из стационара (или 8-х суток)	I	A
После инвазивного вмешательства на коронарных артериях следует рассмотреть прекращение использования антикоагулянтов, если к ним нет других показаний	IIa	C
Смена препаратов гепарина (нефракционированного на низкомолекулярный и наоборот) не рекомендуется	III	B
Рекомендации Американских Коллегии Кардиологов и Ассоциации сердца по лечению острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ [4, 5]		
Антикоагулянты следует добавить к антиагрегантам как можно быстрее после того, как больной оказался в поле зрения медицинского работника (presentation)		
Среди режимов с установленной эффективностью при инвазивной стратегии раннего ведения больных		
эноксапарин или нефракционированный гепарин	I	A
бивалирудин или фондапаринукс	I	B
Среди режимов с установленной эффективностью при консервативной стратегии раннего ведения больных		
эноксапарин или нефракционированный гепарин	I	A
фондапаринукс	I	B
ограниченные данные есть для других низкомолекулярных гепаринов (далтепарин, надропарин)		
При первоначальной консервативной стратегии раннего ведения больных фондапаринукс или эноксапарин предпочтительнее нефракционированного гепарина, если в ближайшие 24 ч не планируется операция коронарного шунтирования	IIa	B
При консервативной стратегии раннего ведения больных с повышенным риском кровотечения предпочтителен фондапаринукс	I	B
Если после стратификации риска выяснится, что вероятность неблагоприятного течения заболевания у больного низкая, или решено не проводить коронарную ангиографию и лечить больного только медикаментозно, следует продолжить внутривенную инфузию нефракционированного гепарина 48 ч, введение эноксапарина или фондапаринукса в период госпитализации вплоть до 8-х суток, а затем прекратить лечение антикоагулянтами (если к ним нет дополнительных показаний)	I	A
Если после стратификации риска будет решено в ближайшие дни выполнить операцию коронарного шунтирования, до нее следует		
продлить внутривенную инфузию нефракционированного гепарина	I	B
прекратить вводить эноксапарин за 12–24 ч, и применять нефракционированный гепарин как это принято в данном лечебном учреждении	I	B
прекратить вводить фондапаринукс за 24 ч, и применять нефракционированный гепарин как это принято в данном лечебном учреждении	I	B
остановить внутривенную инфузию бивалирудина за 24 ч, и применять нефракционированный гепарин как это принято в данном лечебном учреждении	I	B
Если после стратификации риска будет решено в ближайшие дни выполнить ЧКВ		
продлить использование начатого антикоагулянта вплоть до процедуры		
прекратить использование антикоагулянтов после неосложненного ЧКВ	I	B

Таблица 1. Современные рекомендации по применению антикоагулянтов для парентерального введения при остром коронарном синдроме (продолжение)

Показание	Класс	Степень доказанности
Если после коронарной ангиографии будет решено не проводить реваскуляризацию миокарда и продолжить медикаментозное лечение		
продолжить внутривенную инфузию нефракционированного гепарина как минимум 48 ч или до выписки, если его начали применять до диагностической коронарной ангиографии	I	A
продолжить введение эноксапарина в период госпитализации вплоть до 8-х суток, если его начали применять до диагностической коронарной ангиографии	I	A
продолжить введение фондапаринукса в период госпитализации вплоть до 8-х суток, если его начали применять до диагностической коронарной ангиографии	I	B
по решению врача либо прекратить введение бивалирудина, либо продолжить его инфузию в дозе 0,25 мг/кг в час вплоть до 72 ч, если его начали применять до диагностической коронарной ангиографии	I	B
Рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению острого инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST на ЭКГ [1]		
При первичном ЧКВ должен использоваться парентеральный антикоагулянт	I	C
При первичном ЧКВ рекомендуется бивалирудин (с применением блокаторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов только при осложнениях во время процедуры) вместо сочетания нефракционированного гепарина с блокатором гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов	I	B
При первичном ЧКВ эноксапарин (в сочетании с блокатором гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов или без него) может быть предпочтительнее нефракционированного гепарина	IIb	B
При первичном ЧКВ нефракционированный гепарин (в сочетании с блокатором гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов или без него) следует использовать у больных, не получающих бивалирудин или эноксапарин	I	C
При первичном ЧКВ не рекомендуется фондапаринукс	III	B
При тромболитической терапии рекомендуется использовать антикоагулянты вплоть до реваскуляризации (если выполнялась) или в период пребывания в стационаре, вплоть до 8-х суток	I	A
При тромболитической терапии эноксапарин (первое введение внутривенно, затем подкожно) предпочтительнее нефракционированного гепарина	I	A
При тромболитической терапии нефракционированный гепарин должен вводиться 24–48 ч в начальной дозе с учетом массы тела (внутривенный болюс, затем инфузия)	I	C
При тромболитической терапии стрептокиназой может применяться фондапаринукс (первая доза внутривенно, через 24 ч подкожные инъекции)	IIa	B
У больных без реперфузионного лечения могут применяться фондапаринукс (может быть предпочтительнее), эноксапарин или нефракционированный гепарин также, как это делается при тромболитической терапии	Не указано	
Рекомендации Американских Коллегии Кардиологов и Ассоциации сердца по лечению инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST на ЭКГ [2]		
При первичном ЧКВ рекомендуются:		
внутривенный болюс нефракционированного гепарина, величина которого зависит от одновременного использования или не использования блокатора гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов (при необходимости повторно для поддержания терапевтических значений активированного времени свертывания крови)	I	C
бивалирудин вне зависимости от предшествующего введения нефракционированного гепарина	I	B
При первичном ЧКВ у больных с высоким риском кровотечения разумно использовать монотерапию бивалирудином вместо сочетания нефракционированного гепарина с блокатором гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов	IIa	B
При первичном ЧКВ фондапаринукс не должен использоваться в качестве единственного антикоагулянта из-за риска тромбоза катетера	III	B
При тромболитической терапии необходимо использовать антикоагулянт как минимум 48 ч и предпочтительнее во время госпитализации, вплоть до 8-х суток или выполненной реваскуляризации	I	A
Рекомендуемые режимы включают*:		
внутривенный болюс и инфузию, подобранные по массе тела, с целью поддерживать АЧТВ в 1,5–2 раза выше контрольной величины, в течение 48 ч или до реваскуляризации	I	C
эноксапарин в дозе с учетом массы тела, возраста и клиренса креатинина, в виде внутривенного болюса и первой подкожной инъекцией через 15 мин после болюса, в период госпитализации, вплоть до 8-х суток или реваскуляризации	I	A
фондапаринукс с введением первой дозы внутривенно и первой подкожной инъекцией через 24 ч после внутривенного введения, если клиренс креатинина >30 мл/мин, в период госпитализации, вплоть до 8-х суток или реваскуляризации	I	B
При выполнении ЧКВ после тромболитической терапии и получающих нефракционированный гепарин, во время процедуры необходимо вводить дополнительные болюсы нефракционированного гепарина, величина которых зависит от одновременного использования или не использования блокатора гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов	I	C
При выполнении ЧКВ после тромболитической терапии и получающих эноксапарин, в первые 8 ч после подкожной инъекции дополнительно эноксапарин вводить не следует, через 8–12 ч от последней подкожной инъекции надо ввести внутривенно 0,3 мг/кг	I	B
При выполнении ЧКВ после тромболитической терапии фондапаринукс не должен использоваться в качестве единственного антикоагулянта, из-за риска тромбоза катетера к нему надо добавить антикоагулянт с антитромбиновой активностью	III	C
Примечание. Здесь и далее АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; * указано также, что эноксапарин предпочтительнее нефракционированного гепарина, если длительность использования антикоагулянтов превышает 48 ч; у больных с развившейся иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином, может применяться бивалирудин, если требуется продолжение использования антикоагулянтов. Класс I – существуют факты и/или всеобщее соглашение о полезности и эффективности ИАПФ (т.е. вмешательство определено показано). Класс IIa – хотя есть противоречивые свидетельства и/или различные мнения о полезности или эффективности ИАПФ, больше данных или мнений в пользу вмешательства. Степень доказанности A – данные получены во многих рандомизированных клинических исследованиях или при метаанализах. Степень доказанности B – данные получены в единственном рандомизированном клиническом исследовании или в нерандомизированных исследованиях.		

Таблица 2. Чрескожные коронарные вмешательства на фоне начатого лечения антикоагулянтами	
Начатое лечение	Подход во время ЧКВ
Внутривенная инфузия нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ	Дополнительные внутривенные болюсы под контролем активированного времени свертывания крови
Эноксапарин	Вмешательство в первые 8 ч после подкожной инъекции: процедура без дополнительного введения антикоагулянтов
	Вмешательство через 8–12 ч после подкожной инъекции или только одна подкожная инъекция до процедуры: внутривенный болюс 0,3 мг/кг
	Вмешательство более чем через 12 ч после подкожной инъекции: во время вмешательства стандартные внутривенные болюсы нефракционированного гепарина под контролем активированного времени свертывания крови, внутривенная инфузия бивалирудина или внутривенный болюс эноксапарина 0,5–0,75 мг/кг
Фондапаринукс	Во время процедуры внутривенные болюсы нефракционированного гепарина под контролем активированного времени свертывания крови (первоначально 85 ЕД/кг или 60 ЕД/кг, если одновременно применяются блокаторы гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов)
Бивалирудин	Перед процедурой дополнительно болюсом 0,5 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры (при необходимости введение можно продолжить в той же дозе в течение 4 ч, а затем в дозе 0,25 мг/кг/ч вплоть до 12 ч)

Таблица 3. Парентеральные антикоагулянты при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ: плюсы и минусы	
«Плюсы»	«Минусы»
Внутривенная инфузия нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ	
• Наиболее «привычен» • Наиболее управляем, есть антидот • Допускает гибкие сроки применения (2–8 сут)	• Неудобный режим дозирования • Менее эффективен • Возможна иммунная тромбоцитопения
Эноксапарин	
• Эффективнее нефракционированного гепарина (особенно у больных высокого риска) • Хорошо изучен при выполнении ЧКВ • Допускает гибкие сроки применения (2–8 сут) • Возможно применение при клиренсе креатинина 30 мл/мин	• Дозируется с учетом массы тела • Дает несколько больше кровотечений, чем НФГ • Сомнительная целесообразность использования при клиренсе креатинина <30 мл/мин • Нет полноценного антидота • Нежелателен за 24 ч до коронарного шунтирования • Не исключена иммунная тромбоцитопения
Фондапаринукс	
• По эффективности сопоставим с эноксапарином • Безопаснее эноксапарина (особенно при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин) • Фиксированная доза • Длительный период полувыведения • Длительный период полувыведения	• Должен вводиться вплоть до дня 8 • Противопоказан при клиренсе креатинина <20 мл/мин • Нежелателен за 24 ч до коронарного шунтирования • Длительный период полувыведения (при возникновении кровотечения) • Не имеет антидота
Бивалирудин	
• Меньше крупных кровотечений по сравнению с сочетанием гепарина и блокатора гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов • Нет необходимости лабораторного контроля при подборе дозы • Короткий период полувыведения (наименьшее число проблем при необходимости быстро прекратить действие препарата)	• Может использоваться только при инвазивном подходе к раннему лечению (планируемая коронарная ангиография на фоне начатой инфузии бивалирудина) • Нет ясности в наличии преимуществ перед препаратами гепарина при избирательном применении блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов • Высокая стоимость

ческих последствий), противодействовать которому может догоспитальное введение болюса нефракционированного гепарина, достаточная степень блокады рецептора P2Y₁₂ (что, как оказалось, далеко не всегда осуществимо даже при использовании современных пероральных препаратов), а также, как полагают, продление инфузии бивалирудина на несколько часов после окончания вмешательства [32].

В целом, при планируемом первичном ЧКВ с использованием нефракционированного гепарина или бивалирудина догоспитальное введение небольшого (около 5000 ЕД) болюса нефракционированного гепарина кажется небезосновательным, поскольку способно обеспечить несколько лучшую проходимость коронарной артерии к моменту вмешательства и, возможно, положительно сказаться на частоте тромбоза стента.

Альтернативой нефракционированному гепарину может также служить внутривенное введение эноксапарина в дозе 0,5 мг/кг, способное, согласно результатам исследования ATOLL, включавшего 910 больных, обеспечить как минимум сопоставимую клиническую эффективность и безопасность (а при анализе больных, получавших лечение в соответствии с протоколом клинического испытания, суще-

ственно большую эффективность при меньшей частоте крупных кровотечений) [33, 34].

В настоящее время в рекомендациях Европейского кардиологического общества при выполнении первичного чрескожного коронарного вмешательства бивалирудину или эноксапарину предлагается отдать предпочтение. Позиция Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца более сдержанна – в соответствующих рекомендациях речь идет о выборе между нефракционированным гепарином и бивалирудином и последний считают предпочтительным у больных с высоким риском кровотечений (см. табл. 1). Сведения о преимущественности использования антикоагулянтов представлены в табл. 5.

Тромболитическая терапия. По современным представлениям стандартным дополнением к тромболитической терапии, наряду с антиагрегантами (сочетание ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела) служит парентеральное введение антикоагулянтов (табл. 1 и 6) [1–2].

Исторически сложившаяся схема использования фибрин-специфичных препаратов (алтеплазы, тенектеплазы, ретеплазы) включает 48-часовую инфузию нефракционированного гепарина. При мета-анализе 26 рандомизированных исследований, вклю-

Таблица 4. Смена парентерального антикоагулянта в процессе лечения больных с острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ

Продолжено лечение	Начато лечение		
	внутривенная инфузия нефракционированного гепарина	эноксапарин	фондапаринукс
Внутривенная инфузия нефракционированного гепарина	Оптимально	Противопоказано	Не исключено (?)
Эноксапарин	Противопоказано	Оптимально	Не изучено
Фондапаринукс	Не исключено (?)	Неизучено	Оптимально
Бивалирудин (при инвазивном подходе к ведению больного)	Возможно	Возможно	Не изучено

Таблица 5. Преимущество в использовании антикоагулянтов при первичном ЧКВ у больных со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ

Начато догоспитально	Продолжено в стационаре
Нефракционированный гепарин (обычно один внутривенный болюс)	• Переход на бивалирудин • Во время процедуры стандартные болюсы нефракционированного гепарина под контролем активированного времени свертывания крови или • Переход на эноксапарин не изучен
Эноксапарин 0,5 мг/кг внутривенно	• Выполнять процедуру без дополнительного введения антикоагулянта; если вмешательство еще не закончено, а после первого болюса прошло более 2 ч – ввести внутривенно дополнительно 0,25 мг/кг
Антикоагулянт не вводился	• Бивалирудин или • Внутривенно эноксапарин 0,5 мг/кг внутривенно или • Во время процедуры стандартные болюсы под контролем активированного времени свертывания крови

чавшем в совокупности 68 000 больных, 93% из которых получало фибринолитик (в основном стрептокиназу), добавление нефракционированного гепарина к ацетилсалициловой кислоте за время госпитализации на каждую 1000 леченных позволяло предотвратить в среднем 5 смертей ($p=0,03$), 3 повторных ИМ ($p=0,04$) и 1 тромбоэмболию легочной артерии ($p=0,01$) [35]. Этот положительный эффект сопровождался высоко достоверным увеличением числа серьезных кровотечений и инсульта (в среднем 3 и 1 на каждую 1000 леченных соответственно). В целом представляется, что краткосрочное введение нефракционированного при использовании стрептокиназы хотя и сравнительно безопасно (если введение надлежащим образом контролируется и не используются слишком высокие дозы препарата), но не позволяет существенно улучшить клинические результаты лечения. Поэтому если из-за высокого риска кровотечений применение антикоагулянта представляется нежелательным, можно думать о возможности использования стрептокиназы без антикоагулянтов.

С появлением парентеральных антикоагулянтов, более удобных для повседневного использования (подкожное введение 1 или 2 раза в сутки без строгой необходимости в коагулологическом контроле), появилась возможность не только существенно упростить лечение, но и проверить гипотезу о целесообразности продления активного антитромботического лечения после тромболитической терапии, по крайней мере, вплоть до 1 нед [36]. История изучения эффективности и безопасности низкомолекулярных гепаринов в сочетании с тромболитической терапией при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST на ЭКГ насчитывает более 10 лет [37–51]. При этом абсолютное большинство рандомизированных клинических испытаний были выполнены с использованием эноксапарина. Данные небольших клинических исследований показали, что 4–8-дневное лечение низкомолекулярными гепаринами (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 [52, 53]. Однако размер большинства из них был небольшим и поэтому полученные результаты не могли служить основанием для каких-либо практических рекомендаций.

Наиболее крупным клиническим испытанием, которое определило место низкомолекулярных гепаринов при тромболитической терапии у больных с ОКСпST и позволило сформулировать суждение о целесообразности продленного введения антикоагулянта является крупное контролируемое исследование EXTRACT-TIMI 25 [50, 54]. В этом клиническом испытании при проведении тромболитической терапии в первые 6 ч от начала заболевания как минимум 48-часовая инфузия нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ сопоставлялась в подкожном введении эноксапарина до 8-х или до выписки, если она наступала ранее. Итоге длительное применение эноксапарина обеспечивала более низкую сумму случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ в ближайшие 30 сут, в основном за счет более редкого развития не смертельного рецидива ИМ, начиная с первых 48 ч после начала исследования. В группе эноксапарина достоверно реже возникала потребность в неотложной реваскуляризации миокарда из-за возобновившейся ишемии. 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 1000 леченных; $p=0,08$) заметно увеличилось к 8-м суткам (предотвращен 21 исход на каждую 1000 леченных; $p<0,001$) и сохранялся неизменным вплоть до 30-х суток. Очевидно, этот результат свидетельствует о целесообразности достаточно продолжительного введения эноксапарина. С другой стороны, частота крупных кровотечений (включая внутричерепные) оказалась выше у получавших эноксапарин уже с первых 48 часов от начала лечения (4 дополнительных случая на каждые 1000 леченных; $p=0,004$), причем несмотря на большую длительность введения эноксапарина по сравнению с НФГ это различие к 30-м суткам серьезно не увеличилось (7 дополнительных случаев на каждые 1000 леченных; $p<0,001$). По частоте внутричерепных кровотечений группы достоверно не различались. Использование более низкой дозы эноксапарина у пожилых способствовало повышению безопасности лечения (уменьшению частоты серьезных кровотечений), но не привело к потере его эффективности.

При учете совокупного клинического эффекта вмешательства (сумма случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и не смертельного крупного кровотечения) преимущество эноксапарина распространялось в основном на больных с клиренсом

Таблица 6. Тромболитическая терапия при остром коронарном синдроме со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ	
Фибринолитик	Дополнительная антитромботическая терапия
	Ацетилсалициловая кислота: первая доза (150) 160–325 (500) мг, со 2-х суток – 75–100 мг 1 раз в сутки + клопидогрел: первая доза 300 мг если ≤ 75 лет, 75 мг если > 75 лет, со 2-х суток – 75 мг 1 раз в сутки + парентеральный антикоагулянт:
Стрептокиназа	<i>Оптимально:</i> подкожно фондапаринукс или эноксапарин до 8-х суток или более ранней выписки из стационара/успешного ЧКВ; <i>при существенно нарушенной функции почек, высоком риске кровотечения:</i> внутривенная инфузия нефракционированного гепарина в течение 24–48 ч с подбором дозы под контролем АЧТВ или отказ от использования антикоагулянтов
• Алтеплаза или тенектеплаза	<i>Оптимально:</i> подкожно эноксапарин до 8-х суток или более ранней выписки из стационара/успешного ЧКВ; <i>при существенно нарушенной функции почек, высоком риске кровотечения:</i> внутривенная инфузия; нефракционированного гепарина в течение 24–48 ч с подбором дозы под контролем АЧТВ
• Проурокиназа рекомбинантная	внутривенная инфузия нефракционированного гепарина в течение 24–48 ч с подбором дозы под контролем АЧТВ

Таблица 7. Длительное парентеральное введение антикоагулянтов при тромболитической терапии стрептокиназой у больных с острым коронарным синдромом со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ		
Особенность	Эноксапарин	Фондапаринукс
Время от начала симптомов до включения в клиническое исследование, ставшее основанием для одобрения регулирующими инстанциями	До 6 ч	До 12 ч
Эффективность	Лучше краткосрочной внутривенной инфузии НФГ	Лучше плацебо
Кровотечения	Больше крупных несмертельных внечерепных	Нет увеличения
Кратность введения	2 раза в сутки	1 раз в сутки
Подбор дозы	С учетом массы тела, возраста и клиренса креатинина	Не требуется
Длительность лечения	До 8-х суток или более ранней выписки	До 8-х суток или более ранней выписки
Доза при почечной недостаточности	При клиренсе креатинина < 30 мл/мин уменьшить дозу	При клиренсе креатинина < 20 мл/мин противопоказан
	При клиренсе креатинина на стандартной дозе соотношение польза/риск менее благоприятно	
Подход при чрескожном коронарном вмешательстве	Проводить без введения другого антикоагулянта	Необходим НФГ
Переход с/на НФГ	Нежелателен	Сравнительно безопасен
Вероятность иммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином	Низкая	Крайне низкая

креатинина выше 60 мл/мин и менее 30 мл/мин (когда дозу препарата снижали) [55] (рис. 2). Также, как и при ОКСбпST, это может свидетельствовать о целесообразности уменьшения дозы эноксапарина у больных с клиренсом креатинина 30–60 мл/мин, однако такой подход не проверен на практике.

Преимущество эноксапарина перед нефракционированным гепарином 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 (стрептокиназы, алтеплазы, тенектеплазы) [56]. При этом польза от замены нефракционированного гепарина на эноксапарин во всех случаях заметно превосходила опасность геморрагических осложнений.

Преимущество эноксапарина сохранялось и если на фоне продолжающегося введения сопоставлявшихся препаратов проводилось ЧКВ при том, что частота кровотечений не увеличилась [57]. Уменьшение частоты неблагоприятных исходов отмечалось как в случаях, когда эноксапарин или нефракционированный гепарин продолжали использовать непосредственно до ЧКВ, так и в случаях, когда двойное слепое лечение ко времени вмешательства уже прекратилось, и было возобновлено для проведения процедуры. Таким образом, результаты исследования ExTRACT-TIMI 25 свидетельствуют в пользу преимущества эноксапарина перед нефракционированным гепарином не только при медикаментозном лечении ОКСбпST, 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.

В 2007 г. был проведен новый мета-анализ 6-ти наиболее крупных сравнительных исследований энокса-

парина и нефракционированного гепарина при тромболитической терапии у больных ИМ, включавших в совокупности 27131 больного [58]. Было показано, что подход, предусматривающий 4–8-дневные подкожные инъекции эноксапарина, по сравнению с 2–3-дневной внутривенной инфузией нефракционированного гепарина 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 относительного риска на 16% ($p=0,018$). При этом относительный риск рецидива ИМ у получавших эноксапарин уменьшился на 46% ($p=0,001$), суммы случаев смерти и рецидива ИМ – на 22% ($p=0,002$). 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 устранило положительное воздействие вмешательства, которое, как представляется, в основном связано с предотвращением рецидива ИМ.

Данные о результатах применения фондапаринукса на протяжении 8-ми суток или до более ранней выписки из стационара при тромболитической терапии у больных с ОКСбпST были получены в крупном плацебо-контролируемом исследовании OASIS-6 [28]. Это клиническое испытание было достаточно сложно организовано, чтобы охватить наиболее широкий контингент больных и определить место фондапаринукса при различных подходах к лечению заболевания (первичное ЧКВ, тромболитическая терапия с использованием различных фибринолитиков, а также отсутствие реперфузионного лечения). При этом фондапаринукс в зависимости

от обстоятельств (тип применяемого фибринолитика, наличие других показаний к антикоагулянтам) сопоставлялся либо с 24–48-часовой инфузией нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ, либо с плацебо. В целом фондапаринукс обеспечивал достоверное снижение относительного риска смерти или рецидива ИМ в первые 9 сут на 17%, однако этот эффект распространялся только на больных, получавших стрептокиназу (когда фондапаринукс сопоставлялся в основном с плацебо). Число больных, у которых использовались фибрин-специфичные фибринолитики, было очень мало, и у них эффективность длительного введения фондапаринукса существенно не отличалась от группы сравнения, в которой большинство больных получали краткосрочную инфузию нефракционированного гепарина [59]. При этом фондапаринукс в используемой низкой дозе в этом исследовании подтвердил свою безопасность – частота крупных кровотечений существенно не отличалась от плацебо.

В случаях, когда на фоне продолжающегося использования фондапаринукса выполнялось ЧКВ (231 человек), протокол исследования OASIS-6 предусматривал внутривенное болюсное введение стандартных доз нефракционированного гепарина, как это принято в ангиографической лаборатории. В итоге частота осложнений процедуры в группе фондапаринукса и стандартного лечения существенно не различалась, случаев тромбоза проводникового катетера отмечено не было. Соответственно, была подтверждена целесообразность добавления нефракционированного гепарина к фондапаринуксу для предупреждения тромбоза катетеров при выполнении ЧКВ.

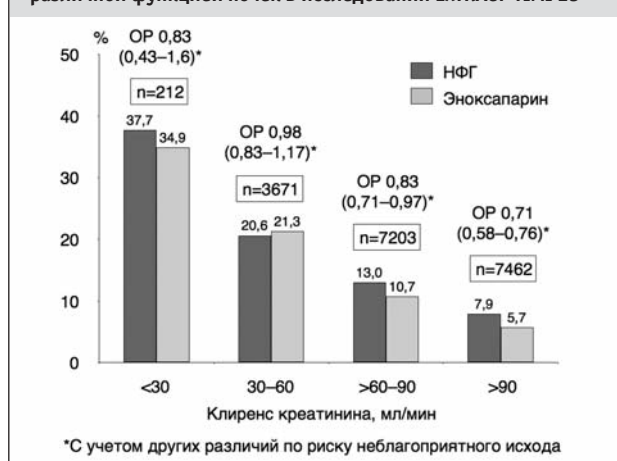
Таким образом, очевидно, что 1-недельное введение фондапаринукса при тромболитической терапии положительно влияет на исходы заболевания и при надлежащем отборе больных достаточно безопасно. В последующем на фоне начатого лечения фондапаринуксом можно выполнять ЧКВ при условии, что во время процедуры будут вводиться стандартные дозы нефракционированного гепарина. Вместе с тем свидетельства пользы продленного введения фондапаринукса касаются только больных, получавших стрептокиназу, в то время как его сочетание с другими фибринолитиками малоизучено.

В целом на сегодняшний день представляется, что наилучшим путем к использованию антикоагулянтов при тромболитической терапии является 1-недельное подкожное введение эноксапарина или фондапаринукса (другие лекарственные средства не обладают здесь достаточной доказательной базой). При введении стрептокиназы свидетельства пользы есть как для эноксапарина, так и для фондапаринукса. Из-за отсутствия прямого сравнения и существенных различий в характере проведенного изучения нельзя определить, какое из этих лекарственных средств является предпочтительным. Основные особенности, которые стоит учитывать при выборе фондапаринукса или эноксапарина при использовании стрептокиназы, представлены в табл. 7.

При использовании фибрин-специфичных фибринолитиков положительный результат был получен только при изучении эноксапарина, в то время как данные по фондапаринуксу крайне ограничены.

Для обеспечения приемлемого соотношения эффективности и безопасности лечения у получающих эноксапарин необходимо строго придерживаться методики его введения, изложенной в аннотации к препарату (определять дозу, исходя из реальной массы тела, уменьшать дозу у больных старческого возраста и при тяжелом нарушении функции почек).

Рис. 2. Сумма случаев смерти, несмертельного рецидива ИМ и несмертельного кровотечения за 30 суток при использовании эноксапарина и нефракционированного гепарина у больных с различной функцией почек в исследовании EXTRACT-TIMI 25



*С учетом других различий по риску неблагоприятного исхода

Следует также учитывать, что длительное подкожное введение антикоагулянтов было изучено на больных, исходно не имевших чрезмерно высокого риска кровотечений и выраженного повышения креатинина в крови. Очевидно, что при наличии подобных обстоятельств разумно ограничиться менее длительным (24–48-часовым) и более управляемым режимом поддержания гипокоагуляции (внутривенной инфузией нефракционированного гепарина). При этом согласно современным представлениям использовать фибрин-специфичные препараты (алтеплазы, тенектеплазы, ретеплазы) без сопутствующего введения гепарина нельзя. Если используется стрептокиназа, в ситуации, когда приоритетом является снижение риска геморрагических осложнений, может быть разумным пожертвовать возможной дополнительной эффективностью в пользу безопасности и воздержаться от введения антикоагулянтов (см. табл. 6).

Не следует также забывать, что важнейшее условие безопасного применения нефракционированного гепарина – строгий контроль АЧТВ, особенно в ранние сроки после начала введения препарата, когда его действие накладывается на эффект введенного фибринолитика.

Отсутствие реперфузионного лечения. При анализе подгруппы больных, не получавших реперфузионного лечения в крупном контролируемом исследовании OASIS-6, подкожные инъекции фондапаринукса до 8-х суток или более ранней выписки обеспечивали снижение суммы смерти и рецидивов ИМ без существенного роста частоты крупных кровотечений [60]. При этом положительный эффект отмечался как при сравнении с плацебо, так и с 24–48-часовой инфузией нефракционированного гепарина. Соответственно, именно такой подход предлагается использовать в рекомендациях Европейского кардиологического общества у больных, не имеющих противопоказаний (табл. 1). Возможно, если фондапаринукс не доступен, речь может идти о длительном подкожном введении низкомолекулярного гепарина, однако в подобных обстоятельствах эти препараты в контролируемых исследованиях не изучались. Характерно, что в обновленной версии рекомендаций Американских Коллегии Кардиологов и Ассоциации сердца подходы к лечению больных с ОКС/СТ, не получавших реперфузионного лечения, не рассматриваются.

Заключение

Выбор парентерального антикоагулянта для раннего лечения острого коронарного синдрома – одна из

наиболее сложных клинических задач, при решении которой необходимо учитывать множество факторов, включающих не только особенности конкретного больного и другое антитромботическое лечение, но и ожидаемые лечебные подходы, которые могут меняться по мере получения новой клинической информации или при изменении течения заболевания на фоне уже выбранного антикоагулянта. Соответственно, необходимо иметь представление о том, какие ограничения наложит выбор того или иного препарата, если план лечения больного внезапно изменится (в частности, возникнет потребность в срочном инвазивном вмешательстве или будет спровоцировано кровотечение). Кроме того, важно обеспечить надлежащую преемственность в лечении, поскольку во многих случаях замена одного препарата на другой либо может иметь неблагоприятные клинические последствия, либо систематически не изучалась. В целом, среди наиболее эффективных антикоагулянтов самый широкий спектр показаний при современном лечении острого коронарного синдрома имеет эноксапарин, который может использоваться при любом подходе к ведению больных с отсутствием стойких подъемов сегмента *ST* (как консервативном, так и инвазивном), первичном чрескожном коронарном вмешательстве, тромболитической терапии вне зависимости от выбора фибринолитика, а также в отдельных случаях, когда реперфузионное лечение оказалось не доступным. Для получения ожидаемого клинического результата при применении любого из антикоагулянтов необходимо учитывать его характерные особенности, строго соблюдая методику отбора больных, правила выбора дозы и следовать сложившимся представлениям о наилучшей продолжительности лечения.

Литература

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with *ST*-segment elevation. The Task Force on the management of *ST*-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2012; 33: 2569–2619.
2. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of *ST*-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC.* 2013; 61: 485–510.
3. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent *ST*-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent *ST*-segment elevation. *Eur Heart J.* 2011; 32: 2999–3054.
4. 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.* 2011; 123: 104–123.
5. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-*ST*-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC.* 2012; 654–690.
6. Bijsterveld N.R., Peters R.J.G., Murphy S.A. et al., for the TIMI 11B/ESSENCE Study Groups. Recurrent Cardiac Ischemic Events Early After Discontinuation of Short-Term Heparin Treatment in Acute Coronary Syndromes. Results From the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B and Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events (ESSENCE) Studies. *JACC.* 2003; 42: 2083–2039.
7. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1464–1476.
8. The FRAX.I.S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischemic Syndrome). *Eur Heart J.* 1999; 20: 1553–1562.
9. Klein W., Buchwald A., Hillis S. et al. Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin With Unfractionated Heparin Acutely and With Placebo for 6 Weeks in the Management of Unstable Coronary Artery Disease. Fragment in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC). *Circulation.* 1997; 96: 61–68.
10. 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: 447–452.
11. Goodman S., Cohen M., Bigonzi F. et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: 1-year results of the ESSENCE Study. *JACC.* 2000; 36: 493–698.
12. Antman E.M., 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: 1593–1601.
13. Lindahl B., Venge P., Wallentin L., for the FRAGMIN IN UNSTABLE CORONARY ARTERY DISEASE (FRISC) STUDY GROUP. Troponin T Identifies Patients With Unstable Coronary Artery Disease Who Benefit From Long-Term Antithrombotic Protection. *JACC.* 1997; 29: 43–48.
14. Granger C.B., Miller J.M., Bovill E.G., et al. Rebound Increase in Thrombin Generation and Activity After Cessation of Intravenous Heparin in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 1995; 91: 1929–1935.
15. Bijsterveld N.R., Moons A.H., Meijers J.C.M. et al. Rebound Thrombin Generation After Heparin Therapy in Unstable Angina. A Randomized Comparison Between Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparin. *JACC.* 2002; 39: 811–817.
16. Theroux P., Waters D., Lam J., Juneau M., McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med.* 1992; 327: 141–145.
17. Antman E.M., Cohen M., Radley D. et al. Assessment of the Treatment Effect of Enoxaparin for Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction. TIMI 11B-ESSENCE Meta-Analysis. *Circulation.* 1999; 100: 1602–1608.
18. Antman E.M. Cohen M., McCabe S. et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J.* 2002; 23: 308–314.
19. Antman E.M., Cohen M., Bernink P. et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-*ST* elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000; 284: 835–842.
20. 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.
21. Cohen M., Mahaffey K.W., 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: 1346–1354.
22. Petersen J.L., Mahaffey K.W., Hasselblad V., et al. Efficacy and Bleeding Complications Among Patients Randomized to Enoxaparin or Unfractionated Heparin for Antithrombin Therapy in Non-*ST*-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. A Systematic Overview. *JAMA.* 2004; 292: 89–96.
23. Gore J.M., Spencer F.A., Goldberg R.J., 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.
24. Wong G.C., Giugliano R.P., Antman E.M.. Use of Low-Molecular-Weight Heparins in the Management of Acute Coronary Artery Syndromes and Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA.* 2003; 289: 331–342.
25. Fox K.A.A., Bassand J.-P., Mehta S.R., 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: 304–310.

26. Anderson J.A., Hirsh J., Yusuf S., et al. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 243–249.
27. FUTURA/OASIS-8 Trial Group. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA.* 2010; 22; 304: 1339–1349.
28. The OASIS-6 Trial Group. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. The OASIS-6 Randomized Trial. *JAMA.* 2006; 295: 1519–1530.
29. Stone G.W., McLaurin B.T., Cox D.A., et al., for the ACUITY Investigators. Bivalirudin for Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2203–2216.
30. Aoki J., Lansky A.J., Mehran R., et al. Early Stent Thrombosis in Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Drug-Eluting and Bare Metal Stents. The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial. *Circulation.* 2009; 119: 687–698.
31. Stone G.W., Witzenbichler B., Guagliumi G., et al., for the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2218–2230.
32. Dangas G.D., Caixeta A., Mehran R., et al.; Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI). Trial Investigators. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2011; 123: 1745–1756.
33. Montalescot G., Zeymer U., Silvain J., et al., for the ATOLL Investigators. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *The Lancet.* 2011; 378: 693–703.
34. Collet J.-P., Huber K., Cohen M., et al., for the ATOLL Investigators. A Direct Comparison of Intravenous Enoxaparin With Unfractionated Heparin in Primary Percutaneous Coronary Intervention (from the ATOLL Trial) *Am J Cardiol* 2013; doi: 10.1016/j.amjcard.2013.07.003.
35. Collins R. Drug Therapy: Aspirin, heparin and Fibrinolytic Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1997; 336: 847–60.
36. Hirsh J., Bauer K.A., Donati M.B. et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133: 141S–159S.
37. Chamuleau S.A.J., de Winter R.J., 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: 35–39.
38. Curylo A.M., Kawecka-Jaszcz K., Czarnicka D., et al. Nadroparin calcium in the treatment of acute myocardial infarction. *Med Sci Monit* 1997; 3: 700–703.
39. 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: 627–633.
40. Konny 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: 962–969.
41. 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: I–12–I–14.
42. Glick A., Kornowski R., Michowicz 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: 1145–1148.
43. 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: 1282–1290.
44. Tatu-Chitoiu G., Teodorescu C., Fluerasu A., et al. Accelerated SK + enoxaparin – a new thrombolytic regimen in acute MI. The ASENIX study. *Rom J Intern Med* 1998; 36: 183–196.
45. 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: 627–632.
46. 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: 1642–1649.
47. 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: 648–652.
48. 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: 605–613.
49. Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W., 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: 135–142.
50. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. 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: 1477–1488.
51. 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: 427–436.
52. Eikelboom J.W., Quinlan D.J., Mehta S.R. 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: 3855–3867.
53. Theroux P., Welsh R.C. 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: 860–864.
54. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. 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: 217–226.
55. Fox K.A.A., Antman E.M., Montalescot G. et al. The Impact of Renal Dysfunction on Outcomes in the ExTRACT-TIMI 25 Trial. *JACC* 2007; 49: 2249–2255.
56. 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: 1566–1573.
57. Gibson C.M., Murphy S.A., 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: 2238–2246.
58. Murphy S.A., Gibson C.M., Morrow D.A., 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: 2077–2086.
59. Peters R.J.G., Joyner C., Bassand J.-P., et al., for the OASIS-6 investigators. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J.* 2008; 29: 324–331.
60. Oldgren J., Wallentin L., Afzal R., et al., for the OASIS-6 Investigators. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. *Eur Heart J.* 2007; doi:10.1093/eurheartj/ehm578.