

Использование антикоагулянтов в кардиологии: эноксапарин натрия в лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ

Е.В.Константинова, Н.А. Шостак
Кафедра факультетской терапии имени акад.
А.И.Нестерова лечебного факультета
Российского национального
исследовательского медицинского
университета им. Н.И.Пирогова, Москва

Основной причиной инфаркта миокарда является атеротромбоз в соответствующей коронарной артерии. Повреждение покрышки происходит у атеросклеротической бляшки, которую отличают специфические черты, объединяемые понятием нестабильность, что является угрозой повторных атеро-тромботических событий. Разрыв или другой вариант повреждения покрышки атеромы сопровождается взаимодействием высокотромбогенного содержания ее сердцевины с клетками крови и свертывающей системой. Ключевым фактором тромбообразования является тромбин, благодаря которому происходит конверсия фибриногена в фибрин и активация тромбоцитов. Для лечения любой формы инфаркта миокарда при всех возможных вариантах и выбранной тактике ведения пациента в остром периоде заболевания показано назначение антикоагулянтов. В статье рассмотрены варианты назначения парентеральных антикоагулянтов в разных группах больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ и наиболее подробно описано применение эноксапарина натрия (далее – эноксапарина) – одного из самых изученных и часто назначаемых в реальной клинической практике. В обзоре проведен анализ результатов клинических исследований антикоагулянтов. Рассмотрено место эноксапарина в современных рекомендациях.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, антикоагулянты, эноксапарин натрия.

The Use of Anticoagulants
in Cardiology: Sodium Enoxaparin
in the Treatment of Acute Myocardial
Infarction with ST-Segment Elevation
on ECG

E.V.Konstantinova, N.A.Shostak
Chair of Faculty Therapy named after
A.I.Nesterov, Pirogov Russian National
Research Medical University

The main cause of myocardial infarction is atherothrombosis in the corresponding coronary artery. Damage to tegmentum occurs in atherosclerotic plaque, which is distinguished by specific features united by the concept of instability that poses a threat of repeated atherothrombotic events. The rupture or the other damage to tegmentum of atheroma is accompanied by the interaction of high thrombogenic content of its core with the cells and blood clotting system. A key factor in thrombus formation is thrombin, which helps conversion of fibrinogen to fibrin and activates platelets. Anticoagulants are indicated for the treatment of any form of myocardial infarction with all the possible options and chosen tactics during the acute phase of the disease. The article describes the options for the designation of parenteral anticoagulants in different groups of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation on ECG and describes in detail the use of sodium enoxaparin (hereinafter - enoxaparin) - one of the most studied and commonly prescribed in clinical practice. The results of clinical trials of anticoagulants are analyzed in the review. The estimated place of enoxaparin in the current recommendations is considered.

Keywords: myocardial infarction, anticoagulants, sodium enoxaparin.

Ключевое значение в диагностике инфаркта миокарда (ИМ) принадлежит маркерам повреждения миокарда, прежде всего сердечным тропонинам. Однако в начале заболевания может наблюдаться интервал времени, когда их уровень еще не стал диагностически значимым и решающее значение в диагностике и выборе тактики ведения пациента имеют изменения на ЭКГ, прежде всего положение сегмента ST относительно изолинии.

Стойкий подъем сегмента ST на ЭКГ является отражением трансмуральной ишемии миокарда, чаще всего возникающей из-за острой полной окклюзии коронарной артерии, чаще всего тромботической. При повышении в динамике кардиоспецифических ферментов в диагностическом диапазоне диагностируют инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) [1]. Неокклюзирующий тромбоз коронарной артерии является частой причиной инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST).

В большинстве случаев формирование тромба в коронарной артерии происходит над поврежденной атеросклеротической бляшкой, разрыв или другой вариант повреждения покрышки которой сопровождается взаимодействием высокотромбогенного содержания ее сердцевины с клетками крови и свертывающей системой. Ключевым фактором тромбообразования является тромбин, благодаря которому происходит конверсия фибриногена в фибрин и активация тромбоцитов. Повреждение покрышки происходит у атеросклеротической бляшки, которую отличают специфические черты, объединяемые понятием нестабильность, что является угрозой повторных атеротромботических событий. Для подавления эффектов тромбина применяются антикоагулянты, которые являются обязательным компонентом раннего лечения любой формы ИМ у больных, не имеющих противопоказаний.

В зависимости от эффекта воздействия антикоагулянтов на соответствующее звено коагуляционного каскада выделяют их следующие подгруппы: антикоагулянты прямого действия (нуждающиеся в кофакторе – антитромбине – для реализации эффектов, и не нуждающиеся в кофакторе) и антикоагулянты непрямого действия.

К прямым ингибиторам тромбина, для реализации эффекта которых необходим антитромбин, относятся нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ). НМГ обладают более продолжительной антитромботической активностью и меньшей способностью связываться с мембранами эндотелиальных клеток и плазменными белками в сравнении с НФГ, что делает их эффект более предсказуемым и не требует постоянного лабораторного контроля. Из всех представителей группы НМГ эноксапарин наиболее изучен при различных формах и вариантах лечения ИМ. Также при ИМпСТ в ряде случаев назначают в качестве антикоагулянтной терапии ингибитор тромбина бивалирудин (прямой ингибитор свертывания, не нуждающийся в кофакторе) или ингибитор Ха-фактора – фондапаринукс натрия (далее фондапаринукс).

В первые 12 ч от начала клинической картины заболевания у больного с ИМпСТ основной целью является восстановление кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии. Главным вопросом является вопрос о возможности и методе реперфузии: либо медикаментозным путем – с помощью фибринолитических препаратов, либо механическим – с помощью первичных чрескожных коронарных вмешательств, либо с использованием комбинации этих методов. Оптимальную антикоагулянтную терапию выбирают в зависимости от выбранной реперфузионной стратегии. Кроме того, у некоторых пациентов реперфузионная терапия не выполняется по различным причинам, например, из-за поздней обращаемости за медицинской помощью.

Методом выбора механической реперфузии у больных с ИМпСТ является баллонная ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии – первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Этот метод по сравнению с проведением тромболитической терапии имеет ряд преимуществ: более высокую эффективность восстановления проходимости окклюзированной артерии, меньшую частоту ре-окклюзий и геморрагических осложнений. Согласно современным рекомендациям, у больных с ИМпСТ первичное ЧКВ должно быть проведено в первые 12 ч от начала заболевания, при условии, что оно может быть выполнено в первые 120 мин от момента первого врачебного контакта опытным врачом-ангиохирургом [2, 3].

Первичное ЧКВ у больных с ИМпСТ выполняется на фоне двойной антиагрегантной терапии и введения антикоагулянта, при этом стандартным подходом до настоящего времени остается внутривенное введение болюсов НФГ под контролем значений активированного времени свертывания крови (АВС) во время процедуры. Однако применение НФГ при первичном ЧКВ лимитировано непредсказуемостью его эффективности, необходимостью контроля АВС и отсутствием общепринятых оптимальных значений данного показателя [4–7].

Более того у НФГ наряду с антитромботической описана протромботическая активность, особенно после отмены препарата и неудовлетворительная степень контроля за активностью фактора Виллебранта [8, 9].

Несмотря на большой многолетний опыт применения НФГ при ЧКВ перечисленные причины обуславливают необходимость поиска альтернативного антикоагулянта. Вероятной альтернативой НФГ в этой ситуации может быть эноксапарин, обладающий более предсказуемым антикоагулянтным эффектом и не требующий пристального мониторингового контроля эффективности и безопасности [10, 11].

Эффективность и безопасность эноксапарина у больных с ИМпСТ при первичном ЧКВ изучалась в клинических исследованиях. Так, в исследовании ATOLL проводилось сравнение НФГ и эноксапарина у больных с ИМпСТ, у которых выполнялось первичное ЧКВ. В группе больных, получавших эноксапарин в дозе 0,5 мг/кг, по сравнению с группой больных, получавших НФГ в стандартной дозе, наблюдалась меньшая смертность, количество повторных ИМ и экстренных реваскуляризаций. При этом сравнительно большая эффективность эноксапарина не сопровождалась увеличением геморрагических осложнений, по сравнению с группой больных, получавших НФГ [12, 13].

В качестве другой альтернативы применения НФГ при первичном ЧКВ у больных с ИМпСТ рассматривается еще один антикоагулянт – бивалирудин – белковый аналог гирудина. Данные сравнительного исследования HORIZONS-AMI показали, что в группе больных получавших бивалирудин частота тромбоза стентов в первые сутки после ЧКВ оказалась выше, в сравнении с больными на терапии НФГ, а общая и кардиальная смертность за год наблюдения оказалась ниже в группе получавших прямой ингибитор тромбина [14, 15].

В проекте новых Российских рекомендаций «Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» 2014 г. в качестве антикоагулянтной терапии сопровождающей первичное ЧКВ у больных с ИМпСТ рекомендовано использование НФГ, НМГ (эноксапарина) и бивалирудина [16].

Для того чтобы иметь возможность выполнить всем больным с ИМпСТ первичное ЧКВ необходимо создать в большом количестве медицинских учреждений дорогостоящую круглосуточную службу с наличием специального оборудования и высококвалифицированного персонала. Однако некоторые логистические сложности, связанные с территориальными, транспортными, организационными и финансовыми особенностями в некоторых регионах, не всегда позволяют провести вмешательство в установленные рекомендациями сроки. В таких случаях тромболитическая терапия (ТЛТ) остается методом выбора реперфузионной терапии и должна быть проведена всем пациентам с ИМпСТ в первые 12 ч от начала заболевания. Недостатком ТЛТ является наличие противопоказаний к ее применению, ограниченная эффективность и риск геморрагических осложнений. Однако существенными плюсами тромболитической является сравнительная простота и удобство применения, отсутствие необходимости в специальном оборудовании, но самое главное ТЛТ может быть выполнена существенно раньше ЧКВ, даже на догоспитальном этапе, что сокращает время до начала реперфузии миокарда и улучшает результаты лечения и отдаленный прогноз.

Фибринолитики различаются по механизмам действия и селективности воздействия на фибрин. Стрептокиназа и урокиназа являются фибрин-неспецифическими тромболитиками, активирующими как свободный, так и связанный с фибрином плазмин. В реальной клинической практике эти тромбо-

литики используются последние годы не столь широко, как фибрин-специфичные препараты самыми «популярными» из которых в нашей стране является препарат II поколения – альтеплаза и его производное – тенектеплаза. Также в Российской Федерации зарегистрирована модифицированная (рекомбинантная) проурокиназа.

Независимо от того, какой тромболитический препарат используется больным назначается двойная антиагрегантная терапия и парентеральный антикоагулянт, оптимальный выбор которого зависит от выбранного фибринолитика.

По данным анализа R.Collins, при дополнительном назначении к ТЛТ стрептокиназой НФГ эффективность терапии зависит от выбранной дозы гепарина и длительности его назначения. Введение НФГ должно быть краткосрочным, без превышения среднетерапевтических доз и проводиться под тщательным контролем [17].

В связи с тем, что назначение эноксапарина не требует такого пристального лабораторного контроля, как НФГ, и не уступает ему по эффективности, он также может назначаться при ТЛТ стрептокиназой, что подтвердили данные исследования EXTRACT-TIMI 25 [18, 19].

В другом исследовании – OASIS изучалась возможность применения антикоагулянта фондапари-

нукса в дополнении к ТЛТ стрептокиназой. Было показано, что 30-дневная смертность и частота реинфарктов у пациентов, получавших фондапаринукс дополнительно к ТЛТ, была ниже, чем у пациентов получавших стрептокиназу без антикоагулянта. Безопасность фондапаринукса в плане развития крупных кровотечений не отличалась от плацебо [20].

Российские эксперты Общества специалистов по неотложной кардиологии рекомендуют в качестве антикоагулянтной терапии сопровождающую ТЛТ стрептокиназой применение фондапаринукса, эноксапарина или НФГ [16].

В реальной клинической практике у врачей в последние годы все чаще есть возможность применять в качестве ТЛТ фибрин-специфичные препараты. При их назначении возможности применения эноксапарина в качестве сопутствующей антикоагулянтной терапии изучались в ряде крупных клинических исследований, продемонстрировавших его высокую эффективность, безопасность и удобство применения.

В исследовании ASSENT-3, в которое вошли более 6 тыс больных с ИМПСТ, тенектеплаза назначалась в сочетаниях либо с НФГ, либо с эноксапарином, либо с абиксимабом (блокатором гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов). По совокупности показателей эффективности и безопасности наилучшей оказа-

Информация о препарате	Эниксум® (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) Эноксапарин натрия Раствор для инъекций
<p>СОСТАВ: 1 шприц (0,2 мл) содержит в качестве активного вещества эноксапарин натрия 2000 анти-Ха МЕ (20 мг), вспомогательные вещества: вода для инъекций – до 0,2 мл; 1 шприц (0,3 мл) содержит в качестве активного вещества эноксапарин натрия 3000 анти-Ха МЕ (30 мг), вспомогательные вещества: вода для инъекций – до 0,3 мл; 1 шприц (0,4 мл) содержит в качестве активного вещества эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ (40 мг), вспомогательные вещества: вода для инъекций – до 0,4 мл;</p>	<p>1 шприц (0,5 мл) содержит в качестве активного вещества эноксапарин натрия 5000 анти-Ха МЕ (50 мг), вспомогательные вещества: вода для инъекций – до 0,5 мл; 1 шприц (0,6 мл) содержит в качестве активного вещества эноксапарин натрия 6000 анти-Ха МЕ (60 мг), вспомогательные вещества: вода для инъекций – до 0,6 мл; 1 шприц (0,7 мл) содержит в качестве активного вещества эноксапарин натрия 7000 анти-Ха МЕ (70 мг), вспомогательные вещества: вода для инъекций – до 0,7 мл; 1 шприц (0,8 мл) содержит в качестве активного вещества эноксапарин натрия 8000 анти-Ха МЕ (80 мг), вспомогательные вещества: вода для инъекций – до 0,8 мл.</p>
<p>ФАРМАКОДИНАМИКА Эноксапарин натрия – низкомолекулярный гепарин. Средняя молекулярная масса около 4500 дальтон. <i>In vitro</i> эноксапарин натрия обладает высокой активностью в отношении фактора Ха свертывания крови (анти-Ха активность примерно 100 МЕ/мл) и низкой активностью в отношении фактора IIa свертывания (анти-IIa или антитромбиновая активность примерно 28 МЕ/мл). Эта антикоагулянтная активность опосредована антитромбином III (АТ-III). Кроме анти-Ха/IIa активности также выявлены дополнительные антикоагулянтные и противовоспалительные свойства эноксапарина натрия как у человека, так и на моделях животных, которые включают АТ-III зависимое ингибирование других факторов свертывания, таких как фактор VIIa, активацию высвобождения ингибитора пути тканевого фактора, а также снижение высвобождения фактора Виллебранда из эндотелия сосудов в кровотоке. Эти факторы обеспечивают антикоагулянтный эффект эноксапарина натрия в целом. При применении в профилактических дозах эноксапарин натрия незначительно изменяет активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), практически не оказывает воздействия на агрегацию тромбоцитов и на степень 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 подкожного введения и достигает 0,13 МЕ/мл и 0,19 МЕ/мл после повторного введения 1 мг/кг массы тела – при двукратном введении и 1,5 мг/кг массы тела – при однократном введении соответственно.</p>	<p>Средняя максимальная анти-Ха активность плазмы наблюдается через 3–5 ч после подкожного введения препарата и составляет примерно 0,2; 0,4; 1,0 и 1,3 анти-Ха МЕ/мл после подкожного введения 20, 40 мг и 1 мг/кг и 1,5 мг/кг соответственно.</p> <p>ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях; профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных, находящихся на постельном режиме в связи с острыми терапевтическими заболеваниями (включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс NYHA), острую дыхательную недостаточность; острые инфекционные заболевания; острые стадии ревматических заболеваний в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования (см. «Особые указания»); лечение тромбоза глубоких вен, который сопровождается или не сопровождается тромбоемболией легочной артерии; лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой; профилактика тромбообразования в экстракорпоральной системе кровообращения во время гемодиализа (обычно, при продолжительности сеанса не более 4-х часов); лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству.</p> <p>Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.</p>

лась терапия тенектеплазой в сочетании с эноксапарином: наблюдалось достоверное снижение частоты возникновения повторного ИМ и ранней постинфарктной стенокардии. Результаты исследования ASSENT-3 позволили рекомендовать при проведении ТЛТ тенектеплазой длительной (вплоть до 1 нед) дополнительной антикоагулянтной терапии эноксапарином [21].

Данные исследования Ex-TRACT-TIMI 25 подтвердили результаты, полученные в исследовании ASSENT-3. В исследовании Ex-TRACT-TIMI 25 не только изучались различные возможности ТЛТ (выбор фибринолитика был на усмотрение врача), но и оптимальные схемы сопутствующей антикоагулянтной терапии: сравнивалась эффективность и безопасность продленного введения эноксапарина и стандартного использования НФГ. Доза эноксапарина корректировалась с учетом возраста и функции почек. В результате проведенного исследования было показано, что продленное подкожное введение эноксапарина сопровождается снижением рецидивов ИМ и ранней постинфарктной стенокардии, требующей неотложной реваскуляризации миокарда [22, 23]. Расплатой за повышенную эффективность терапии оказалось некоторое повышение частоты кровотечений, однако увеличения внутримозговых кровотечений не наблюдалось, и в целом польза совместного назначения тенектеплазы и эноксапарина значительно превосходила возможный риск осложнений. Данные исследования Ex-TRACT-TIMI 25 подтвердили, что для достижения оптимального клинического эффекта необходимо снижать дозу эноксапарина у пациентов с нарушенной функцией почек, а также у пациентов старше 75 лет.

Результаты исследования OASIS-6 показали, что фондапаринукс не имеет преимуществ перед НФГ при проведении ТЛТ фибрин-специфичным фибринолитиком [20].

Таким образом, при проведении ТЛТ алтеплазой или тенектеплазой рекомендуется сопутствующая антикоагулянтная терапия НФГ эноксапарином или НФГ. При этом терапия НФГ требует более пристального контроля, а ее эффективность имеет выраженные межиндивидуальные различия.

Стремление объединить преимущества во времени, которые предоставляет ТЛТ, особенно возможность ее проведения на догоспитальном этапе и полного, стойкого эффекта реперфузии, достигаемых во время ЧКВ, привели к созданию фармакоинвазивного подхода. В исследовании STREAM было показано, что при невозможности своевременного выполнения первичного ЧКВ больным с ИМпСТ оптимальным путем реперфузионной терапии является срочное (догоспитальное) ведение тенектеплазы и безотлагательная транспортировка в «инвазивный» стационар. Необходимо отметить, что больные, рандомизированные в группу фармакоинвазивного подхода дополнительно к терапии тенектеплазой получали двойную антиагрегантную терапию (ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом), а в качестве антикоагулянтной терапии назначался эноксапарин (доза корректировалась в зависимости от возраста пациента и значений клиренса креатинина). Введение эноксапарина продолжалось вплоть до четвертого дня или до выписки в более ранние сроки от начала лечения [24]. Необходимо отметить, что в исследовании STREAM примерно у трети больных в группе ТЛТ потребовалось проведение «спасительного» ЧКВ (в 36,3% случаев).

Обычно необходимость в раннем, спасительном ЧКВ связана либо с несостоятельностью ТЛТ, либо с реокклюзией инфаркт-связанной артерии. Спасительное ЧКВ также выполняют при гемодинамической нестабильности, кардиогенном шоке, тяжелых нарушениях ритма сердца. Для того чтобы эффективность спасительного ЧКВ была максимальной также необходим наилучший выбор антикоагулянтной терапии. В качестве антикоагулянта в этой ситуации могут быть рекомендованы НФГ, эноксапарин и фондапаринукс. Необходимо отметить, что при проведении спасительного ЧКВ на фоне фондапаринукса обязательным дополнением является назначение НФГ внутривенно струйно непосредственно перед процедурой.

К сожалению значительная часть больных с ИМ госпитализируется поздно. По данным западных регистров, после 12 ч от начала заболевания в стационар попадают от 9 до 30% больных с ИМпСТ, а в РФ ситуация еще хуже [25, 26]. Получить данные доказательной медицины об оптимальном ведении больных ИМпСТ, не получивших реперфузионное лечение, чрезвычайно сложно. По-видимому, у этих пациентов может быть применен в качестве антикоагулянта фондапаринукс или НМГ (эноксапарин) [20].

Таким образом, антикоагулянты являются обязательным компонентом лечения больных с ИМпСТ, не имеющих противопоказаний, при всех вариантах лечения. НМГ имеет преимущество перед НФГ в связи с возможностью подкожного введения и отсутствием необходимости в коагулологическом контроле. Из всех представителей НМГ, используемых в лечении ИМ эноксапарин наиболее изучен и хорошо зарекомендовал себя в плане эффективности, безопасности и удобства применения. Для того, чтобы достигать оптимальных результатов лечения необходимо придерживаться рекомендованных производителем коррекций дозы препарата в зависимости от массы тела больного, его возраста и показателей функции почек.

Если в остром периоде было начато лечение эноксапарином, его подкожное введение следует продолжать до 8 сут болезни или до выписки из стационара, или успешного ЧКВ, если она происходит раньше.

Если больному с ИМпСТ было проведено ЧКВ возможно применение в качестве антикоагулянтной терапии НФГ, эноксапарина, бивалирудина. В отсутствии осложнений терапию антикоагулянтами рекомендуют прекращать сразу после окончания ЧКВ.

Литература

1. Руда М.Я., Шахнович Р.М. Острый коронарный синдром. В кн. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 3: Заболевания сердечно-сосудистой системы (I) / Под ред. акад. Е.И. Чазова. М.: Практика, 2014; 864 / Ruda M.Ja., Shahnovich R.M. Ostrij koronarnyj sindrom. V kn. Rukovodstvo po kardiologii v chetyreh tomah. Tom 3: Zabolevaniya serdechno-sosudistoj sistemy (I) / Pod red. akad. E.I. Chazova. M.: Praktika, 2014; 864 [in Russian].
2. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. Eur Heart J. 2012; 33: 2569–619.
3. O Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 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. J Am Coll Cardiol. 2013; 61 (4): e78–e140.
4. Montalescot G., Cohen M., Saellet G. et al. Impact of anticoagulation levels on outcomes in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the STEEPLE trial. Eur Heart J. 2008; 29: 462–71.

5. Schulz S., Mehilli J., Neumann F.J. et al. ISAR-REACT 3A: a study of reduced dose of unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2482–91.
6. Steg P.G., Jolly S.S., Mehta S. et al. 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; 304: 1339–49.
7. Brener S.J., Moliterno D.J., Lincoff A.M., Steinhubl S.R., Wolski K.E., Topol E.J. Relationship between activated clotting time and ischemic or hemorrhagic complications: analysis of recent randomized clinical trials of percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2004; 110: 994–8.
8. Xiao Z., Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation.* 1998; 97: 251–6.
9. Montalescot G., Bal-dit-Sollier C., Chibedi D. et al. Comparison of effects on markers of blood cell activation of enoxaparin, dalteparin, and unfractionated heparin in patients with unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (the ARMADA study). *Am J Cardiol.* 2003; 91: 925–30.
10. Silvain J., Beygui F., Ankri A. et al. Enoxaparin anticoagulation monitoring in the catheterization laboratory using a new bedside test. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 617–25.
11. Montalescot G., Collet J.P., Tanguy M.L. et al. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. *Circulation.* 2004; 110: 392–8.
12. 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.
13. 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
14. Stone G.W., Witzencbichler 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.
15. 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.
16. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (часть 2). Рекомендации общества специалистов по неотложной кардиологии. *Неотложная кардиология.* 2014; 2: 36–61 / Diagnostika i lechenie bol'nyh ostrym infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST jelektrokardiogrammy (chast' 2). Rekomendacii obshhestva specialistov po neotlozhnoj kardiologii. *Neotlozhnaja kardiologija.* 2014; 2: 36–61. [in Russian]
17. Collins R. Drug Therapy: Aspirin, heparin and Fibrinolytic Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1997; 336: 847–60.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. White H.D., Braunwald E., Murphy S.A. 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 Journal.* 2007; 28: 1066–1071.
24. Armstrong P.W., Gershlick A., Goldstein P., et al., on behalf of the STREAM Steering Committee. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J.* 2010; 160: 30–35.
25. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология.* 2009; 7: 4–12 / Jerlih A.D., Gracianskij N.A. ot imeni uchastnikov registra REKORD. Registr ostryh koronarnyh sindromov REKORD. Harakteristika bol'nyh i lechenie do vypiski iz stacionara. *Kardiologija.* 2009; 7: 4–12. [in Russian]
26. Fox K.A., Goodman S.G., Klein W. et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the GRACE. *Eur Heart J.* 2002; 23: 1177–1189.

Сведения об авторах:

Константинова Екатерина Владимировна – д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени акад. А.И.Нестерова л/ф РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Шостак Надежда Александровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии имени акад. А.И.Нестерова л/ф РНИМУ им. Н.И.Пирогова