

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНОКСАПАРИНА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Н.М. ВОРОБЬЕЕВА, д.м.н., ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Российский геронтологический научно-клинический центр, г. Москва

В данной статье обсуждаются возможности использования эноксапарина при остром коронарном синдроме (ОКС). Подробно рассматриваются вопросы эффективности и безопасности эноксапарина при ОКС как с подъемом сегмента ST (в т. ч. в зависимости от реперфузионной стратегии), так и без подъема ST, а также основные моменты, на которые следует обратить внимание при лечении эноксапарином (лабораторный контроль, нарушение функции почек, масса тела, смена антикоагулянта в процессе лечения, пожилой возраст).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эноксапарин, острый коронарный синдром, нефракционированный гепарин, антикоагулянты

Низкомолекулярный гепарин (НМГ) эноксапарин — представитель парентеральных антикоагулянтов прямого действия, один из наиболее широко применяемых в настоящее время препаратов для лечения и профилактики тромботических осложнений. Среди трех НМГ, представленных на российском фармацевтическом рынке, эноксапарин имеет самую большую доказательную базу при артериальных и венозных тромбозах и наиболее обширный практический опыт использования у пациентов как терапевтического, так и хирургического профиля.

НМГ производят из нефракционированного гепарина (НФГ) посредством химической или ферментативной деполимеризации. В частности, эноксапарин получают щелочным гидролизом бензилового эфира НФГ, выделенного из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи. Средняя молекулярная масса эноксапарина составляет около 4 500 Да. Связываясь с антитромбином, эноксапарин ингибирует

тромбин (фактор IIa) и активность Ха фактора свертывания крови, причем его активность против фактора Ха значительно преобладает над антитромбиновой. Так, соотношение активности против факторов Ха и IIa составляет 4,1:1 и является самым высоким по сравнению с другими НМГ (дальтепарин — 2,6:1; надропарин — 3,5:1). Для эноксапарина характерны быстрое начало действия (через 5—10 мин после в/в введения), длинный период полужизни и высокая биодоступность, достигающая 100%, что позволяет достаточно быстро обеспечить стабильный, предсказуемый и продолжительный (до 24 ч после отмены препарата) антикоагулянтный эффект.

Спектр показаний для назначения эноксапарина достаточно широк и включает острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом (ОКСпST) и без подъема (ОКСбпST) сегмента ST; лечение венозных тромбоэмболических осложнений; профилактику венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов тера-

певтического и хирургического профиля; профилактику тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа (обычно при продолжительности сеанса не более 4 ч).

В данной публикации будут рассмотрены возможности использования эноксапарина для лечения больных с ОКС.

ОКС С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

При ОКСпST эноксапарин применяют как у больных, получивших реперфузионное лечение, так и у пациентов без такового.

Тромболитическая терапия (ТЛТ). Возможности использования эноксапарина у больных с ОКСпST, получающих ТЛТ, суммированы в метаанализе 6 наиболее крупных сравнительных исследований эноксапарина и НФГ с участием более 27 000 человек. По данным метаанализа [1], по сравнению с 2–3-суточной в/в инфузией НФГ п/к введение эноксапарина в течение 4–8 дней способствовало уменьшению частоты неблагоприятных событий (смерть, рецидив инфаркта миокарда (ИМ) и большое кровотечение) в ближайшие 30 дней с 12,9% до 11,1%, что соответствовало снижению риска на 16% ($p = 0,018$). При этом частота рецидивов ИМ у получавших НФГ и эноксапарин составила 5,1% и 3,4% (снижение риска на 46%; $p = 0,001$), случаев смерти – 7,1% и 6,6% ($p = 0,097$), а суммарная частота данных событий – 11,7% и 9,6% соответственно (снижение риска на 22%; $p = 0,002$). Несмотря на то что в группе эноксапарина большие кровотечения возникали чаще, чем в группе НФГ (1,8% против 2,5%; $p = 0,001$; увеличение риска на 45%), в целом преимущества эноксапарина, реализованные главным образом за счет предупреждения рецидива ИМ, преобладали над риском геморрагических осложнений.

Во всех исследованиях, включенных в метаанализ [1], продолжительность лечения эноксапарином превышала таковую НФГ. Судя по всему, положительный эффект эноксапарина и его превосходство над НФГ в отношении снижения риска неблагоприятных исходов были связаны именно с продлением лечения свыше 3 сут. На это указывают результаты исследования ExTRACT-TIMI 25 [2]. Так, в данной работе риск смерти или рецидива ИМ в первые 2 сут лечения при использовании эноксапарина оказался на 10% ниже, чем при лечении НФГ. При продолжении терапии эноксапарином вплоть до 8-го дня степень снижения риска возрастала до 23%, что соответствовало предотвращению 5 и 21 неблагоприятных исходов на каждую 1 000 пролеченных больных. Частота больших кровотечений при продленном введении эноксапарина существенно не повышалась – 4 и 7 дополнительных геморрагических эпизодов на каждую 1 000 пациентов в первые 48 ч и 30 дней лечения соответственно.

Выгоду от назначения эноксапарина извлекают больные с ОКСпST, получающие различные тромболитические агенты (стрептокиназу, альтеплазу и тенектеплазу) [2], а также разные режимы антитромбоцитарной терапии – как монотерапию ацетилсалициловой кислотой, так и ее комбинацию с клопидогрелом [3]. В соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества [4], у больных с ОКСпST, получающих ТЛТ, эноксапарин имеет преимущества перед НФГ (уровень доказательности IA).

Дозы эноксапарина при ТЛТ у больных с ОКСпST соответствуют таковым, использовавшимся в крупнейшем рандомизированном контролируемом исследовании ExTRACT-TIMI 25 [5]. В этой работе эноксапарин вводили в пределах 15 мин перед ТЛТ и 30 мин после ее начала. Дозу препарата подбирали в зависимо-

сти от возраста и функции почек (*табл.*). Пациентам <75 лет перед ТЛТ в/в вводили 30 мг эноксапарина, а через 15 мин начинали п/к инъекции (1 мг/кг каждые 12 ч), причем первые две дозы препарата в сумме не должны были превышать 100 мг. У больных ≥75 лет болюс эноксапарина перед ТЛТ не применяли, а дозу для п/к введения уменьшали до 0,75 мг/кг 2 р/сут; при этом сумма первых двух доз должна была быть <75 мг. При клиренсе креатинина (КК) <30 мл/мин дозу эноксапарина уменьшали до 1 мг/кг 1 р/сут. Если в течение 3 ч, предшествующих включению в исследование, пациенту ввели ≥ 4 000 ЕД НФГ, то болюс эноксапарина не назначали.

При лечении больных с ОКСпСТ нередко возникает ситуация, когда после ТЛТ требуется

проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В том же исследовании ExTRACT-TIMI 25 [5, 6] при выполнении ЧКВ в первые 8 сут после ТЛТ продолжали введение того антикоагулянта, который больной уже получал в рамках данного клинического испытания. В группе эноксапарина в случаях, когда после последней п/к инъекции прошло не более 8 ч, антикоагулянты дополнительно не вводили. Если после последней инъекции прошло 8—12 ч, дополнительно в/в вводили эноксапарин из расчета 0,3 мг/кг; если более 12 ч — 0,5 мг/кг эноксапарина в/в перед ЧКВ. После успешного ЧКВ введение антикоагулянтов прекращали.

В итоге в данной работе ЧКВ было выполнено у 2 178 больных с ОКСпСТ, получивших ТЛТ

ТАБЛИЦА. Основные рекомендации по применению эноксапарина при ОКС

Показание		Доза	Коррекция дозы у пожилых	Коррекция дозы при нарушении функции почек
ОКС с подъемом сегмента ST	При ТЛТ	В/в болюс 30 мг; через 15 мин 1 мг/кг п/к 2 р/сут 8—10 дней	У лиц ≥75 лет в/в болюс не вводят; 0,75 мг/кг п/к 2 р/сут	При КК <30 мл/мин 1 мг/кг 1 р/сут
	При ЧКВ	После последней п/к инъекции в дозе 1 мг/кг прошло: <ul style="list-style-type: none"> • <8 ч — дополнительного введения не требуется; • 8—12 ч — перед ЧКВ вводят в/в 0,3 мг/кг; • >12 ч — перед ЧКВ вводят в/в 0,5 мг/кг 	Не требуется	При КК <30 мл/мин 1 мг/кг 1 р/сут
ОКС без подъема сегмента ST		1 мг/кг 2 р/сут п/к 2—8 дней (сначала можно ввести 30 мг в/в болюсом)	Не требуется	При КК <30 мл/мин 1 мг/кг 1 р/сут

ОКС — острый коронарный синдром; ТЛТ — тромболитическая терапия; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; КК — клиренс креатинина

[7]. В этой подгруппе по сравнению с НФГ у получавших эноксапарин наблюдали значимое снижение суммарной частоты неблагоприятных исходов (смерть + нефатальный рецидив ИМ), аналогичное исследованию в целом, но без увеличения частоты больших кровотечений. Результаты исследования ExTRACT-TIMI 25 свидетельствуют о том, что в случае необходимости проведения ЧКВ у больных с ОКСпСТ после ТЛТ, получающих эноксапарин, процедура может быть выполнена на фоне продолжающегося лечения эноксапарином (без использования других антикоагулянтов), при этом по сравнению с НФГ терапия эноксапарином у лиц, подвергнутых ЧКВ, более эффективна и безопасна.

Первичное ЧКВ. Традиционно при ЧКВ используют в/в болюсное введение НФГ. Вместе с тем в нескольких нерандомизированных исследованиях [8–10] было обнаружено превосходство эноксапарина (в/в болюс из расчета 0,5 мг/кг перед ЧКВ с последующим п/к введением) над НФГ при первичном ЧКВ. Всего в одном рандомизированном исследовании ATOLL [11], в котором участвовали 850 больных с ОКСпСТ, подвергнутых первичному ЧКВ, сравнили НФГ и эноксапарин. Использование эноксапарина в этой работе в условиях лечения ОКСпСТ, соответствующих современным стандартам (частое догоспитальное начало лечения, широкое применение нагрузочных доз клопидогрела и ингибиторов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, частое использование тромбэктомии и лучевого доступа при ЧКВ), по меньшей мере не уступало стандартному подходу с использованием НФГ при сопоставимой безопасности. Тем не менее в группе эноксапарина 17%-ное снижение частоты комбинированной первичной конечной точки, включавшей 30-дневную летальность, осложнения ИМ, неудачное ЧКВ и большое кровотечение, не оказалось статистически значимым

($p = 0,063$). При этом было отмечено уменьшение частоты комбинированной вторичной конечной точки (смерть, рецидив ИМ или нестабильная стенокардия, потребность в экстренной реваскуляризации), а также других вторичных конечных точек (смерть или смерть + успешные реанимационные мероприятия при остановке сердца или осложнения ИМ). При этом применение эноксапарина не повышало риск геморрагических осложнений. Основываясь на результатах исследования ATOLL и накопленном в других исследованиях [12–14] клиническом опыте использования эноксапарина при первичном ЧКВ, эксперты Европейского кардиологического общества [4] считают, что при первичном ЧКВ у больных с ОКСпСТ назначение эноксапарина (в сочетании с ингибиторами рецепторов гликопротеина IIb/IIIa или без них) предпочтительнее, нежели НФГ [IIb B]. В свою очередь, НФГ (также в комбинации с ингибиторами рецепторов гликопротеина IIb/IIIa или без них) может быть использован у пациентов, не получивших бивалирудин или эноксапарин [IC].

Отсутствие реперфузионного лечения. Достаточного количества крупных плацебо-контролируемых исследований эноксапарина в случаях, когда больные с ОКСпСТ оставались без реперфузионного лечения, не проводилось. В единственном небольшом, но рандомизированном исследовании [15] у больных с ОКСпСТ, не получавших реперфузионную терапию, сравнили эноксапарин (в/в болюс 30 мг, затем п/к введение 1 мг/кг каждые 12 ч в течение 2–8 дней) и в/в инфузию НФГ; медиана длительности лечения составила 2,5 сут. Как показала эта работа, эноксапарин не уступал НФГ ни по эффективности, ни по безопасности. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества [4], у больных с ОКСпСТ, не получивших реперфузионного лечения, следует использовать один из трех ан-

тикоагулянтов (НФГ, эноксапарин или фондапаринукс) в дозах, рекомендованных при ТЛТ.

ОКС БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Целесообразность использования эноксапарина при ОКСбпСТ установлена в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях. Стандартный способ применения препарата заключается в п/к инъекциях из расчета 1 мг/кг (100 МЕ/кг) каждые 12 ч в течение 2–8 дней (*табл.*). Перед первой п/к инъекцией возможно в/в введение 30 мг эноксапарина, однако целесообразность болюсного введения неясна. Такой режим дозирования препарата использовали в исследовании TIMI 11B [16] и получили положительный эффект, хотя в других клинических испытаниях с аналогичными результатами болюс эноксапарина не вводили.

В процессе лечения переход с эноксапарина на НФГ или наоборот настоятельно не рекомендуется [17]. Если у больного с ОКСбпСТ, получающего эноксапарин, планируется ЧКВ, его можно выполнять, не прерывая лечения эноксапарином. При этом если после последней п/к инъекции препарата прошло не более 8 ч, необходимость в дополнительном введении эноксапарина во время ЧКВ отсутствует. В случаях, когда после последнего п/к введения препарата прошло ≥ 8 ч, непосредственно перед ЧКВ рекомендуется в/в болюсное введение эноксапарина в дозе 0,3 мг/кг [18, 19].

При КК < 30 мл/мин дозу эноксапарина необходимо уменьшить вдвое (1 мг/кг 1 р/сут). Нежелательно назначать эноксапарин пациентам с КК < 15 мл/мин. Продолжительность терапии эноксапарином при ОКСбпСТ обычно составляет 2–8 дней и зависит от сроков наступления клинической стабилизации состояния пациента. Так, при отсутствии осложнений введение эноксапарина может быть продолжено вплоть до 8-го дня, в то же время у стабильных боль-

ных с особенно высоким риском кровотечений может быть оправданно краткосрочное лечение.

Метаанализ всех исследований [20], в которых у больных с ОКСбпСТ сравнили эноксапарин и НФГ, продемонстрировал преимущества эноксапарина в отношении снижения частоты комбинированной конечной точки (смерть или ИМ в течение 30 дней) по сравнению с НФГ (10% против 11%; относительный риск (ОР) 0,90; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,81–0,996; $p = 0,043$), но не выявил статистически значимых различий по частоте больших кровотечений (6,3% в группе эноксапарина против 5,4% в группе НФГ; ОР 1,13; 95% ДИ 0,84–1,54) в течение 7 дней лечения.

Другой метаанализ [21], включивший 23 исследования и в совокупности 30 966 пациентов, подвергнутых ЧКВ, обнаружил весомые преимущества эноксапарина перед НФГ как по эффективности, так и по безопасности со значительным снижением риска смерти (ОР 0,66; 95% ДИ 0,57–0,76; $p < 0,001$), смерти или рецидива ИМ (ОР 0,68; 95% ДИ 0,57–0,81; $p < 0,001$), осложнений ИМ (ОР 0,75; 95% ДИ 0,60–0,85; $p < 0,001$) и большого кровотечения (ОР 0,80; 95% ДИ 0,68–0,95; $p = 0,009$).

По мнению экспертов Европейского кардиологического общества [22], при ОКСбпСТ эноксапарин или НФГ рекомендованы в тех случаях, если не доступен фондапаринукс [IV]. Эноксапарин также должен быть рассмотрен в качестве антикоагулянта при проведении ЧКВ у больного с ОКСбпСТ, если до процедуры он уже получал эноксапарин [Ша В].

Далее будут рассмотрены основные практические аспекты, связанные с рутинным использованием эноксапарина, знание которых необходимо врачу любой специальности.

Лабораторный контроль. Для контроля антикоагулянтного действия эноксапарина определяют анти-Ха активность в плазме крови,

которая отражает степень подавления активности фактора Ха под действием препарата. Нужно отметить, что определение анти-Ха активности характеризует только один из многочисленных аспектов воздействия НМГ на систему гемостаза и информирует в основном о содержании действующего вещества в крови. Терапевтический уровень анти-Ха активности при лечении эноксапарином составляет 1 МЕ/мл. Определять анти-Ха активность следует через 4 ч после п/к инъекции, т. к. именно в этот временной отрезок антикоагулянтный эффект эноксапарина достигает максимума.

В настоящее время при использовании стандартных доз эноксапарина рутинно контролировать уровень антикоагуляции не рекомендуется [23], однако такую возможность следует рассмотреть для отдельных категорий пациентов. Лабораторный контроль может потребоваться при трудностях дозирования эноксапарина у пациентов с выраженным ожирением (масса тела >150 кг; индекс массы тела >50 мг/м²), при тяжелом нарушении функции почек, использовании лечебных доз у беременных.

Отсутствие необходимости в обязательном коагулологическом контроле не означает, что при использовании эноксапарина лабораторный контроль не нужен совсем. Перед назначением эноксапарина следует определить содержание гемоглобина, величину гематокрита, число тромбоцитов и уровень креатинина сыворотки с расчетом КК или скорости клубочковой фильтрации. В процессе лечения при необходимости следует контролировать гемоглобин и гематокрит. Поскольку при лечении любым НМГ существует риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, манифестирующей обычно в течение первых 3 нед. лечения, необходимо регулярно определять количество тромбоцитов в эти сроки [24].

Нарушение функции почек. Эноксапарин выводится из организма через почки в виде метаболитов. При нарушении функции почек происходит постепенное накопление препарата в крови, что сопровождается повышением риска кровотечений. Было показано, что концентрация эноксапарина в крови (измеренная по уровню анти-Ха активности) и риск больших кровотечений существенно возрастают при снижении КК < 30 мл/мин [23]. Поэтому у пациентов с КК < 30 мл/мин рекомендуется уменьшать дозу эноксапарина на 50% (табл.). Вместе с тем данные, полученные в ходе ретроспективного анализа результатов исследований OASIS-5 [25] и ExTRACT-TIMI 25 [26], указывают на то, что у больных с ОКС увеличение риска геморрагических осложнений возможно и при КК 30–60 мл/мин. Эти факты позволяют предположить, что уменьшение дозы эноксапарина может быть оправданным и при КК 30–60 мл/мин, однако целесообразность подобного подхода никогда не изучали в рамках специально спланированных проспективных исследований.

Масса тела. Лечебные дозы эноксапарина выбирают с учетом массы тела пациента. Ошибки в выборе дозы возникают из-за незнания истинной массы тела при отсутствии возможности для взвешивания пациентов или в случаях, когда массу тела регистрируют со слов пациента. По данным регистра CRUSADE [27], среди 1 378 больных ОКСпСТ чрезмерно высокую дозу НМГ получили 13,8%; при этом риск больших кровотечений значимо возрос на 39%. Наиболее опасным в отношении риска кровотечений оказалось превышение дозы эноксапарина 1,2 мг/кг. Эти данные соответствуют результатам ранее выполненного исследования TIMI-11A [28] по подбору дозы эноксапарина у больных ОКСпСТ, согласно которым госпитальная частота кровотечений оказалась значительно выше при использовании более

высокой дозы эноксапарина (1,25 мг/кг вместо 1 мг/кг 2 р/сут) – 6,5% и 1,9% соответственно. Интересно, что в регистре CRUSADE [27] введение дозы эноксапарина ниже терапевтической (<0,95 мг/кг) также ассоциировалось с увеличением риска больших кровотечений на 19% по сравнению с дозами 0,95–1,05 мг/кг. Представленные данные указывают на то, что безопасность лечения эноксапарином взаимосвязана с правильностью выбора дозы, поскольку ее увеличение приблизительно на 20% заметно повышает риск больших кровотечений. Поэтому перед назначением эноксапарина рекомендуется обязательно взвешивать пациентов.

Смена антикоагулянта в процессе лечения. В ходе изучения эноксапарина при ОКСбпСТ одним из факторов, влияющих на эффективность и безопасность лечения, оказалась смена антикоагулянта в процессе лечения (переход с эноксапарина на НФГ и наоборот). Первоначально на это обратили внимание при анализе результатов исследования SYNERGY [29], в котором сравнили эффективность и безопасность в/в инфузии НФГ и п/к введения эноксапарина (1 мг/кг каждые 12 ч) у 10 027 больных с ОКСбпСТ с высоким риском неблагоприятного исхода. В целом при сопоставимой с НФГ эффективности эноксапарин чаще вызывал большие кровотечения, оцененные по критериям TIMI. При дальнейшем анализе оказалось, что почти у 75% испытуемых лечение антикоагулянтами было начато до включения в данное исследование, поэтому многих из них после рандомизации переводили с НФГ на эноксапарин или наоборот. В подгруппе пациентов без смены антикоагулянта в начале лечения (n = 6138) эноксапарин способствовал статистически значимому снижению суммарной частоты смертельных исходов и рецидивов ИМ в ближайшие 30 дней на

18%. В последующем наличие этой закономерности подтвердили при более детальном анализе [30].

Данная находка послужила посылком для повторного анализа результатов других исследований с эноксапарином при ОКСпСТ. Оказалось, что смена антикоагулянта в начале лечения имела место во многих из них и нередко затрагивала значительное количество пациентов. По данным метаанализа [31], объединившего 6 рандомизированных контролируемых исследований эноксапарина при ОКСпСТ (SYNERGY, INTERACT, ESSENCE, TIMI 11B, ACUTE II, A to Z) с участием 21 946 больных, терапия эноксапарином сопровождалась снижением риска смерти или нефатального ИМ в течение 30 дней всего на 5%. Однако при отдельном анализе пациентов, не получавших антикоагулянты до включения в исследование (n = 9836) и, соответственно, избежавших смены препарата в начале лечения, эффективность эноксапарина оказалась выше (снижение риска смерти или нефатального ИМ составило 19%) без увеличения риска больших кровотечений.

Несмотря на то что влияние данного фактора на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии было обнаружено только при анализе результатов клинических исследований и в дальнейшем не было подтверждено в специально организованных проспективных исследованиях, наличие этой закономерности признается многими экспертами, и смена антикоагулянта в процессе лечения не рекомендуется [22].

Пожилый возраст. Возраст ≥ 65 лет является значимым фактором риска как тромбэмболических, так и геморрагических осложнений. С возрастом система гемостаза претерпевает ряд физиологических изменений, в результате которых увеличивается протромбогенный потенциал плазмы со снижением

фибринолитической активности, ухудшаются реологические свойства крови. Кроме того, у пожилых наблюдаются возрастные изменения в печени и почках, влияющие на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии, поэтому использование антикоагулянтов (и эноксапарина в том числе) в пожилом возрасте имеет некоторые особенности.

Как показало исследование SYNERGY [32], в котором около 25% больных ОКС из 9 977 рандомизированных в группы эноксапарина и НФГ были >75 лет, у пожилых пациентов терапия эноксапарином в тех же дозах, что и у лиц более молодого возраста, сопровождалась значимым увеличением риска кровотечений. Анализ результатов исследований ASSENT-3 и ASSENT-3 PLUS [33] у больных с ОКСпСТ, получивших ТЛТ теноктеплазой, также обнаружил значимые взаимосвязи возраста, пола и лечения эноксапарином с внутримозжечковым кровоизлиянием у женщин ≥75 лет: частота внутримозжечкового кровоизлияния составила 5,5% (10/183) в группе эноксапарина и 0,5% (1/185) в группе НФГ ($p = 0,005$). Как и в SYNERGY, коррекции дозы эноксапарина в зависимости от возраста в этих исследованиях не проводили.

В уже упоминавшемся нами исследовании ExTRACT-TIMI 25 [34] почти 2 500 человек среди 20 500 больных с ОКСпСТ были >75 лет. Все больные получили ТЛТ теноктеплазой и были рандомизированы для лечения НФГ или эноксапарином. Эноксапарин дозировали в зависимости от возраста и функции почек: в/в болюс 30 мг и 1 мг/кг п/к каждые 12 ч для лиц <75 лет; 0,75 мг/кг п/к каждые 12 ч у пациентов ≥75 лет без в/в болюса или каждые 24 ч при КК <30 мл/мин. У пациентов в возрасте ≥75 лет эноксапарин оказался эффективнее НФГ без увеличения риска кровотечения. При этом снижение дозы эноксапа-

рина у пожилых, способствовавшее повышению безопасности лечения, не снизило его эффективность. Соответственно, необходимость уменьшения дозы эноксапарина у больных с ОКСпСТ в возрасте ≥75 лет при проведении ТЛТ очевидна. В 2015 г. эксперты рабочей группы по тромбозам Европейского кардиологического общества представили консенсусный документ по антитромботической терапии у пожилых [35], в котором у больных с ОКСпСТ в возрасте ≥75 лет при проведении ТЛТ рекомендуется уменьшать дозу эноксапарина и не вводить в/в болюс перед ТЛТ (*табл.*) [1В].

Таким образом, в соответствии с современными рекомендациями [4, 22], эноксапарин может применяться при любой форме ОКС вне зависимости от выбранной стратегии лечения (инвазивной или консервативной). Среди других НМГ эноксапарин является не только наиболее изученным антикоагулянтом при ОКСпСТ, но и единственным НМГ, рекомендованным к применению при данной форме ОКС, поскольку в настоящее время схемы применения НМГ при ТЛТ и ЧКВ у больных с ОКСпСТ разработаны только для эноксапарина. Возможность применения при ЧКВ у больных с ОКСбпСТ – еще одно существенное преимущество эноксапарина перед другими НМГ. Кроме того, на данный момент эноксапарин – единственный НМГ, изученный у пожилых больных с ОКСпСТ при ТЛТ и показавший приемлемую безопасность без потери эффективности даже при уменьшении дозы у лиц >75 лет. Указанные преимущества эноксапарина, солидная доказательная база и накопленный клинический опыт дают основания для его широкого применения в кардиологической практике при лечении разных форм ОКС.



ИСТОЧНИКИ

- Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2007, 28: 2077–2086.
- Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J*, 2007, 28: 1566–1573.
- Sabatine MS, Morrow DA, Dalby A et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Also Treated With Clopidogrel. *JACC*, 2007, 49: 2256–2263.
- Steg PG, James SK, Atar D et al. 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.
- Antman EM, Morrow DA, McCabe CH et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1477–1488.
- Antman EM, Morrow DA, McCabe CH et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction: Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25). *Am Heart J*, 2005, 149: 217–226.
- Gibson CM, Murphy SA, Montalescot G et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Percutaneous Coronary Intervention in Patients Receiving Enoxaparin or Unfractionated Heparin After Fibrinolytic Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in the ExTRACT-TIMI 25 Trial. *JACC*, 2007, 49: 2238–2246.
- Silvain J, Beygui F, Barthelemy O et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*, 2012, 344: e553.
- Montalescot G, Ellis SG, de Belder MA et al. Enoxaparin in primary and facilitated percutaneous coronary intervention. A formal prospective nonrandomized substudy of the FINESSE trial (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events). *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3: 203–212.
- Navarese EP, De Luca G, Castriota F et al. Low-molecular-weight heparins vs. unfractionated heparin in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2011, 9: 1902–1915.
- Montalescot G, Zeymer U, Silvain J et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*, 2011, 378: 693–703.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2001–2015.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1045–1057.
- Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, 373: 723–731.
- Cohen M, Gensini GF, Maritz F et al. The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and tirofiban versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI): a randomized trial. *JACC*, 2003, 42: 1348–1356.
- Antman E, McCabe C, Gurfinkel E et al. Enoxaparin Prevents Death and Cardiac Ischemic Events in Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial. *Circulation*, 1999, 100: 1593–1601.
- Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM et al. 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.
- Collet JP, Montalescot G, Lison L et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin

- pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation*, 2001, 103: 658–663.
19. Martin JL, Fry ET, Sanderink GJ et al. Reliable anticoagulation with enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the pharmacokinetics of enoxaparin in PCI (PEPCI) study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004, 61: 163–170.
 20. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2007, 28: 2077–2086.
 21. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2012, 344 : 553.
 22. Roffi M, Patrono C, Collet J-P et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016, 37: 267–315.
 23. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral Anticoagulants. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2): 24–43.
 24. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK et al. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141: 495–530.
 25. Fox KAA, Bassand J-P, Mehta SR et al on behalf of the OASIS 5 Investigators. Influence of Renal Function on the Efficacy and Safety of Fondaparinux Relative to Enoxaparin in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Ann Intern Med*, 2007, 147: 304–310.
 26. Fox KAA, Antman EM, Montalescot G et al. The Impact of Renal Dysfunction on Outcomes in the EXTRACT-TIMI 25 Trial. *JACC*, 2007, 49: 2249–2255.
 27. Alexander KP, Chen AY, Roe MT et al for the CRUSADE Investigators. Excess Dosing of Antiplatelet and Antithrombin Agents in the Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *JAMA*, 2005, 294: 3108–3116.
 28. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. *JACC*, 1997, 29: 1474–1482.
 29. 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.
 30. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K et al on behalf of the SYNERGY Trial Investigators. A Subgroup Analysis of the Impact of Prerandomization Antithrombin Therapy on Outcomes in the SYNERGY Trial. *JACC*, 2006, 48: 1346–1354.
 31. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V et al. Efficacy and Bleeding Complications Among Patients Randomized to Enoxaparin or Unfractionated Heparin for Antithrombin Therapy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. A Systematic Overview. *JAMA*, 2004, 292: 89–96.
 32. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G et al. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J*, 2008, 29: 1827–1833.
 33. Armstrong PW, Chang WC, Wallentin L et al. Efficacy and safety of unfractionated heparin versus enoxaparin: a pooled analysis of ASSENT-3 and -3 PLUS data. *CMAJ*, 2006, 174: 1421–1426.
 34. Thomas D, Giugliano RP. EXTRACT-TIMI 25 in perspective: key lessons regarding enoxaparin as an adjunct to fibrinolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, 27: 1–10.
 35. Andreotti F, Rocca B, Husted S et al., on behalf of the ESC Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*, 2015, 36: 3238–3249.