Эноксапарин в алгоритме ведения пациентов с острым коронарным синдромом

Ольга Витальевна Крикунова, Раиса Ивановна Стрюк*

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр.1

Антикоагулянтная терапия широко применяется при всех формах острого коронарного синдрома (ОКС) для ингибирования образования тромбина и/или подавления его активности с целью снижения риска тромботических событий (как при первичном чрескожном коронарном вмешательстве, так и в отсутствие реваскуляризации). Из всего спектра антикоагулянтов, предлагаемых отечественной и зарубежной фарминдустрией, в лечении ОКС используется ограниченное число лекарственных средств этой группы, в частности, нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярный гепарин – эноксапарин.
Эноксапарин имеет профиль безопасности и клиническую эффективность, как минимум, сопоставимые с таковыми у НФГ, и, вместе с тем, обладает рядом очевидных преимуществ – более простой протокол введения и дозирования, отсутствие необходимости рутинного контроля параметров свертывающей системы крови. У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST рутинное введение эноксапарина следует рассмотреть как альтернативу стандартной схеме лечения НФГ; при ОКС без подъема сегмента ST – применять в случае недоступности фондапаринукса.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антикоагулянты, эноксапарин.

Для цитирования: Крикунова О.В., Стрюк Р.И. Эноксапарин в алгоритме ведения пациентов с острым коронарным синдромом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):131-136. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-131-136

Utilizing Enoxaparin in the Management of Acute Coronary Syndrome

Olga V. Krikunova, Raisa I. Stryuk*
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20-1, Moscow, 127473 Russia

Anticoagulant therapy is widely used in all forms of acute coronary syndrome (ACS) to inhibit the formation of thrombin and/or to inhibit its activity to reduce the risk of thrombotic events (both in primary percutaneous coronary intervention and in the absence of revascularization). Of the entire range of anticoagulants offered by the domestic and foreign pharmaceutical industry, a limited number of drugs of this group are used in the treatment of ACS, in particular, unfractionated heparin and low molecular weight heparin – enoxaparin.
Enoxaparin has a safety profile and clinical efficacy at least comparable to that of unfractionated heparin, and at the same time has a number of obvious advantages, such as a simpler protocol of administration and dosing, does not require routine monitoring of the parameters of the blood coagulation system. In patients with ACS with ST-segment elevation the routine administration of enoxaparin should be considered as an alternative to the standard regimen of unfractionated heparin therapy. In patients with ACS without ST-segment elevation enoxaparin should be used when fondaparinux is unavailable.

Keywords: acute coronary syndrome, anticoagulants, enoxaparin.

For citation: Krikunova O.V., Stryuk R.I. Utilizing Enoxaparin in the Management of Acute Coronary Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):131-136. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-131-136

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): rstryuk@list.ru

Введение

Согласно мнению экспертов Российского кардиологического общества «острый коронарный синдром (ОКС) – термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию. ОКС включает в себя понятия ОИМ, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) и без подъема (ИМбпST) сегмента ST, ИМ, диагностированный по изменениям ферментов, по другим биомаркерам, по поздним электрокардиографическим (ЭКГ) признакам, и нестабильную стенокардию» [1].

Термин «ОКС» был введен в клиническую практику с развитием активных методов восстановления коронарного кровотока, когда выяснилось, что вопрос об их применении в большинстве случаев требуется решить до установления окончательного диагноза ИМ. Известно, что характер и срочность реперфузионной

Received / Поступила: 13.12.2017
Accepted / Принята в печать: 23.01.2018

терапии у пациентов с ОКС во многом определяется положением сегмента ST относительно изоэлектрической линии на ЭКГ: при смещении сегмента ST вверх (подъеме ST) методом выбора восстановления коронарного кровотока является срочная коронарная ангиопластика (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика [ЧТКА], чрескожное коронарное вмешательство [ЧКВ]), при невозможности проведения которых в соответствующие сроки показана тромболитическая терапия. При отсутствии подъема сегмента ST тромболитическая терапия не эффективна, сроки проведения коронарной ангиопластики (в редких случаях – операции коронарного шунтирования) зависят от степени риска заболевания [1]. Таким образом, с практической точки зрения целесообразным стало при первом контакте врача с больным использовать термины ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST.

Антикоагулянты при остром коронарном синдроме

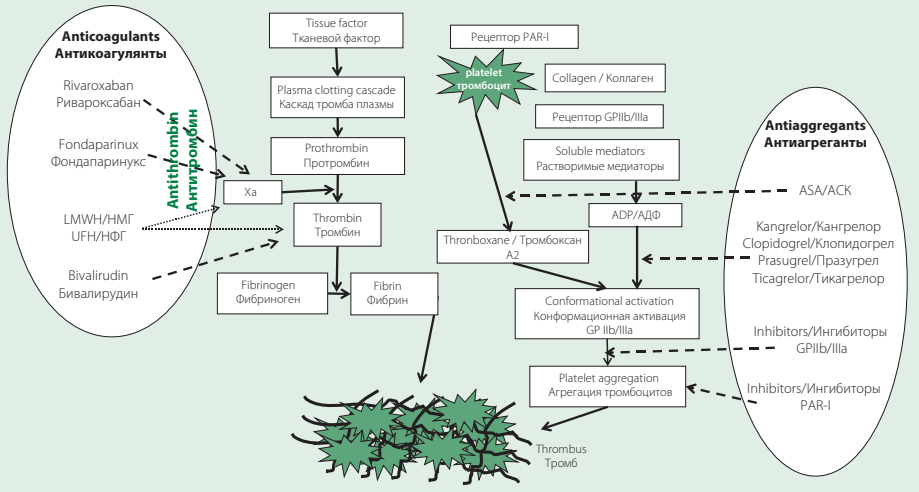
Обязательным элементом лечения ОКСпST и ОКСбпST являются прямые антикоагулянты – препараты быстрого действия, подавляющие активность свертывающей системы крови. Предназначением антикоагулянтной терапии является профилактика образования или ограничение распространения тромбов. Несмотря на то, что фарминдустрия предлагает большое количество антикоагулянтов (табл. 1), в лечении ОКС используется ограниченное число лекарственных средств этой группы, в частности, нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярный гепарин(НМГ) – эноксапарин.

Широко распространенный НФГ имеет ряд недостатков: он плохо всасывается из подкожной клетчатки и имеет короткий период полувыведения, поэтому для поддержания стабильной концентрации препарата в крови необходимо проведение постоянной внутривенной инфузии. Кроме того, НФГ связывается с белками плазмы крови (включая белки острой фазы), эндотелиальнами клетками и макрофагами, что делает ответ на введение выбранной дозы препарата трудно предсказуемым. В дополнение к этому антитромботическая активность различных партий препарата может существенно различаться, и при применении лечебных доз НФГ нельзя обойтись без лабораторного контроля активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Определение времени свертывания крови, привлекательное простотой методики, не информативно [2, 3].

Низкомолекулярные гепарины получаются путем деполимеризации НФГ. В отличие от НФГ они активнее инактивируют Ха фактор свертывания крови, в большей степени угнетают высвобождение фактора фон Виллебранда и противодействуют его проагрегантной активности, полнее способствуют высвобождению ингибитора пути тканевого фактора, обладающего антикоагулянтными свойствами (рис. 1). НМГ хорошо всасываются при подкожном введении и имеют достаточно длительный период полувыведения, что позволяет вводить их подкожно 1-2 р/сут. Кроме того, они в меньшей степени связываются с белками крови и клетками, и, в отличие от НФГ, в меньшей степени инактивируются тромбоцитарным фактором 4, выделяющимся при агрегации тромбоцитов. Соответственно, антикоагулянтный эф-

Table 1. Anticoagulants
Таблица 1. Антикоагулянты

Прямые Угнетают синтез тромбина, тормозят образование фибрина из фибриногена в крови	Непрямые Угнетают процессы образования в печени факторов свертывания крови
1. Гепарин и его производные: • Гепарин • Антитромбин III • Дальтепарин НМГ • Эноксапарин НМГ • Надропарин НМГ • Парнапарин НМГ • Сулодексид • Бемипарин	1. Антагонисты витамина К • Фениндион • Варфарин • Аценокумарол
2. Прямые ингибиторы тромбина • Бивалирудин • Дабигитрана этексилат	
3. Селективные ингибиторы фактора Ха • Апиксабан • Фондапаринукс • Ривароксабан	



The figure shows the goals of available antithrombotic drugs that can be used to inhibit blood clotting and platelet aggregation during and after thrombus formation

ADP - adenosine diphosphate,
GP - glycoprotein receptors,
LMWH - low molecular weight heparin,
UFH - unfractionated heparin, Xa - Xa factor

На рисунке изображены цели доступных антитромботических препаратов, которые могут быть использованы для ингибирования свертывания крови и агрегации тромбоцитов во время и после образования тромба

АДФ – аденозиндифосфат,
GP – гликопротеиновые рецепторы,
НМГ – низкомолекулярный гепарин,
НФГ – нефракционированный гепарин,
Xa – фактор Xa

Figure 1. Antithrombotics in acute coronary syndrome (adapted from [5])
Рисунок 1. Антитромботические препараты при ОКС (адаптировано из [5])

фект НМГ более предсказуем, и в настоящее время полагают, что в абсолютном большинстве случаев лабораторного контроля при их использовании не требуется, и дозу препаратов можно подобрать, ориентируясь на вес больного. Исключением является наличие почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) = 15-30 мл/мин/1,73 м^2) и ожирения (масса тела >100 кг), при которых приходится регулировать дозу препаратов, ориентируясь на достигнутый уровень анти-Ха активности в крови [2]. Если этот показатель контролировать невозможно, при нарушенной функции почек целесообразно предпочесть НФГ, для которого есть простой и дешевый способ контроля [4].

В связи с различиями в методиках получения препаратов НМГ соотношение активности против фактора свертывания Ха к активности против фактора свертывания IIa (тромбина) у них не совпадает, поэтому существуют серьезные сомнения в наличии у НМГ класс-эффектов, и препараты НМГ предлагают рассматривать как отдельные, не взаимозаменяемые лекарственные вещества [6]. Соответственно, на практике следует ориентироваться на клинические исследования, выполненные по данному показанию с каждым отдельным препаратом НМГ. Кроме того, следует использовать дозы НМГ, эффективность и безопасность которых проверена в соответствующих клинических исследованиях, а механический пересчет доз различных НМГ только на основании их анти-Ха активности недопустим [7].

Низкомолекулярные гепарины при ОКСпST

Согласно обновленным рекомендациям по ведению пациентов с ИМпST Европейского общества кардиологов (ESC) антикоагулянтная терапия рекомендована всем пациентам с ОКСпSTв остром периоде (класс рекомендаций I, уровень доказательности C). Она может включать НФГ (рекомендован к использованию в общем порядке – I, C), эноксапарин (использование в общем порядке следует рассмотреть – IIa, A) или бивалирудин (использование в общем порядке следует рассмотреть – IIa, A). По данным исследования OASIS 6 использование фондапаринукса связано с потенциальным риском, и пациентам с первичным ЧКВ не рекомендуется (III, B) (рис. 2) [8].

Для применения НФГ при первичном ЧКВ не существует плацебо-контролируемых исследований, и рекомендация по его использованию при данном типе вмешательств основана на богатом предшествующем опыте ведения пациентов с ОКСпST [8], вместе с тем доказательная база применения НМГ эноксапарина в подобных ситуациях довольно обширна. В рандомизированном открытом исследовании ATOLL эноксапарин (0,5 мг/кг внутривенное, и затем подкожное введение) сравнивался с НФГ при лечении 910 пациентов с ОИМпST с помощью ЧКВ. Первичные конечные точки (все случаи смерти, осложнения ИМ, неудачи процедуры (ЧКВ) или большие кровотечения в течение 30 дней) случились у 126 (28%) больных, получавших эноксапарин, по сравнению с 155 (34%) пациентами в группе НФГ, межгрупповые различия по этому параметру оказались статистически недостоверными [относительный риск (ОР) 0,83; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,68-1,01; p=0,06]. Отмечалось значимое преимущество эноксапарина в отношении снижения частоты возникновения вторичных конечных точек: среди пациентов, которым вводился данный препарат, композитные вторичные точки регистрировались реже, чем в группе НФГ

Table 2. Doses of anticoagulants in patients with ST elevation acute coronary syndrome in primary percutaneous coronary intervention and in the absence of reperfusion therapy of ST elevation myocardial infarction (adapted from [8])
Таблица 2. Дозировки антикоагулянтных препаратов у пациентов с ОКСпST при первичном ЧКВ и в отсутствие реперфузионной терапии ИМпST (адаптировано из [8])

Парентеральная антикоагулянтная терапия при первичном ЧКВ	
НФГ	• 70-100 МЕ/кг внутривенно болюсно при отсутствии введения ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa • 50-70 МЕ/кг внутривенно болюсно при использовании ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa
Эноксапарин	0,5 мг/кг внутривенно болюсно
Бивалирудин	0,75 мг/кг внутривенно болюсно с последующей внутривенно инфузией препарата в дозировке 1,75 мг/кг/ч в течение 4 ч после процедуры
Парентеральная антикоагулянтная терапия в отсутствие реперфузионной терапии	
НФГ	60 МЕ/кг мг внутривенно болюсно (максимально 4000 МЕ) с последующим внутривенно инфузией препарата в дозировке 12 МЕ/кг (максимально 1000 МЕ/ч) в течение 24-48 ч. Целевое АЧТВ 50–70 с или в 1,5-2 раза превышающее исходное. Мониторинг АЧТВ следует провести через 3, 6, 12 и 24 ч
Эноксапарин	• **У пациентов <75 лет:** 30 мг внутривенно болюсно, затем подкожные инъекции препарата в дозировке 1 мг/кг [через 15 мин после болюсного введения с последующими инъекциями каждые 12 ч вплоть до реваскуляризации или выписки (максимально в течение 8 дней)]. При первых двух подкожных инъекциях дозировка эноксапарина не должна превышать 100 мг (на одну инъекцию). • **У пациентов ⩾75 лет:** внутривенная болюсная инъекция не проводится, подкожные инъекции препарата в дозировке 0,75 мг/кг. При первых двух подкожных инъекциях дозировка эноксапарина не должна превышать 75 мг (на одну инъекцию). • **У пациентов со СКФ<30 мл/мин/1,73 м²** вне зависимости от возраста подкожные инъекции выполняются каждые 24 ч
Фондапаринукс	2,5 мг внутривенно болюсно, затем подкожные инъекции препарата в дозировке 2,5 мг 1 р/сут вплоть до выписки (максимально в течение 8 дней)

НФГ – нефракционированный гепарин, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

(смерть, осложнения ИМ или большие кровотечения: 46 (10%) против 69 (15%) пациентов, соответственно (p=0,03); смерть или осложнения ИМ: 35 (8%) против 57 (12%), соответственно (p=0,02); смерть, осложнения ИМ или экстренная реваскуляризация: 23 (5%) против 39 (8%), соответственно (p=0,04). Таким образом, применение эноксапарина в сравнении с НФГ значительно снижало количество ишемических событий без увеличения частоты кровотечений и неудач процедуры ЧКВ [9]. Анализ подгруппы пациентов старческого возраста (>75 лет) в рамках исследования ATOLL выявил достоверное снижение частоты малых кровотечений при использовании эноксапарина в сравнении с терапией НФГ (5,9% против 22,8%, соответственно; p=0,01) без значимых различий в частоте первичной и вторичных конечных точек [10].

Согласно данным мета-анализа 23 исследований, связанных с вмешательствами на коронарных артериях (30966 пациентов с ИМпST и ИМбпST, 33% больным с ИМпST выполнено первичное ЧКВ), в общей популяции пациентов применение эноксапарина сопровождалось достоверным снижением смертности в сравнении с терапией НФГ (ОР 0,66;

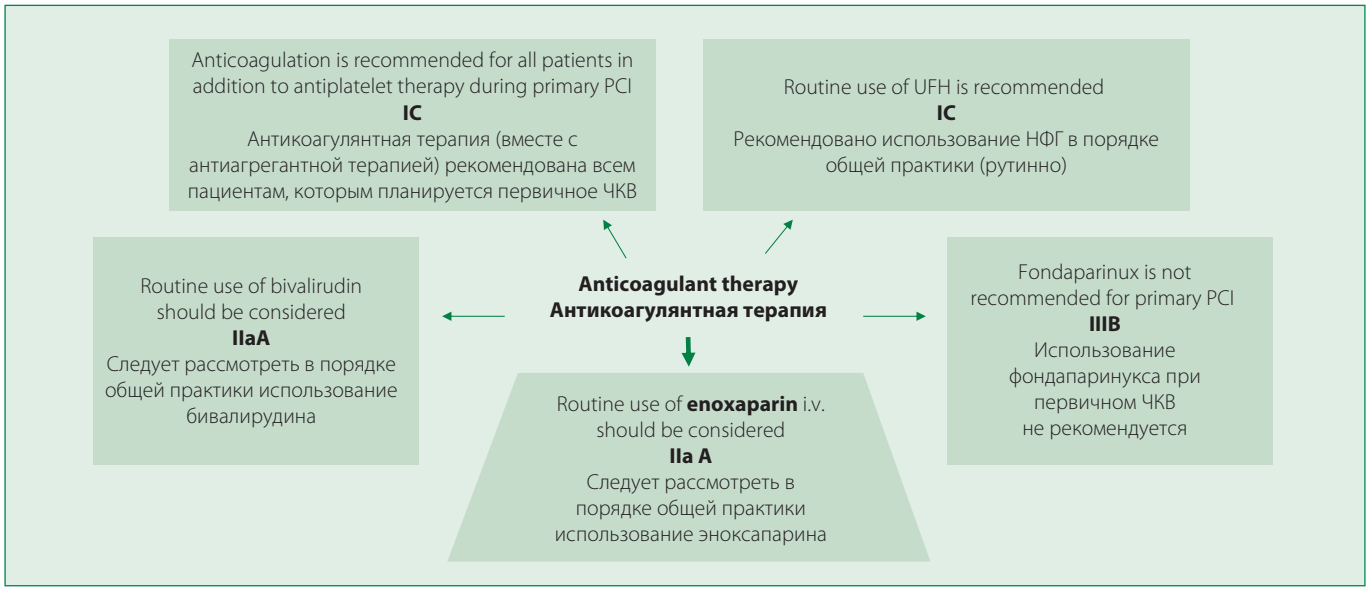


Figure 2. Anticoagulant therapy in patients with ST elevation myocardial infarction (adapted from [8])
Рисунок 2. Антикоагулянтная терапия у пациентов с ИМпST (адаптировано из [8])

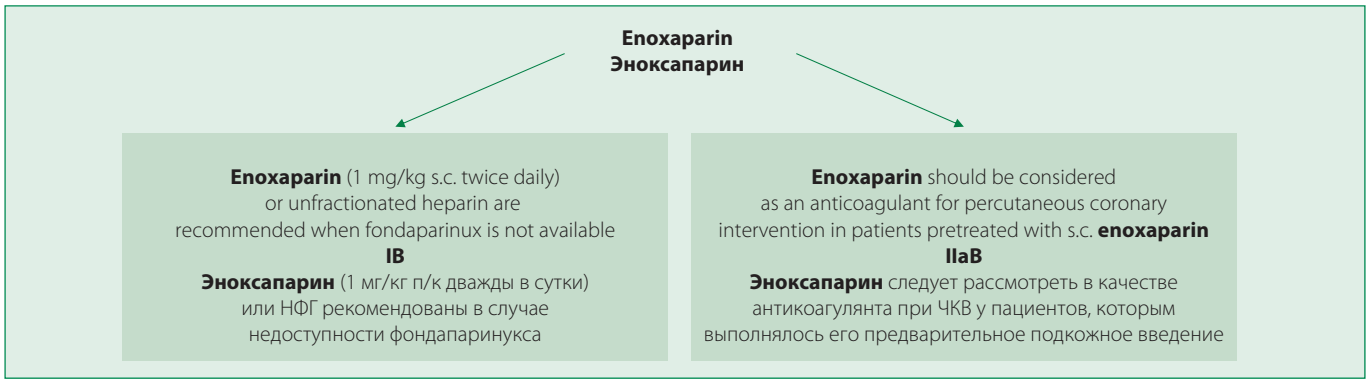


Figure 3. The place of enoxaparin in the ESC Guidelines on anticoagulant therapy for non-ST elevation with acute coronary syndrome (adapted from [5])

Рисунок 3. Место эноксапарина в Рекомендациях ESC по антикоагулянтной терапии при ОКСбпST (адаптировано из [5])

95% ДИ 0,57-0,76; p<0,001), снижением частоты композитной конечной точки (смерть или ИМ) (ОР 0,68; 95% ДИ 0,57-0,81; p<0,001), уменьшением частоты осложнений ИМ (ОР 0,75; 95% ДИ 0,6-0,85; p<0,001) и больших кровотечений (ОР 0,80; 95% ДИ 0,68-0,95; p=0,009). В подгруппе пациентов с ИМпST и первичным ЧКВ при использовании эноксапарина отмечалось статистически достоверное снижение смертности (ОР в сравнении с подгруппой с ИМпST и первичным ЧКВ и терапией НФГ 0,52; 95% ДИ 0,42-0,64; p<0,001) и частоты больших кровотечений (ОР 0,72; 95% ДИ 0,56-0,93; p=0,01) [11].

Таким образом, лечение эноксапарином, по меньшей мере, не уступает стандартному подходу с применением НФГ и характеризуется сопоставимой безопасностью, рекомендация ESC о рассмотрении использования эноксапарина у пациентов с ОКСпST имеет наивысший уровень доказательности – А (рис. 2). Режим введения и алгоритм дозирования этого препарата отличаются простотой (табл. 2).

Низкомолекулярные гепарины при ОКСбпST

Существуют доказательства, что антикоагулянтная терапия эффективна в снижении частоты ишемических осложнений при ОКСбпST, и что сочетание антикоагулянтов с антиагрегантами является более эффективным методом, чем каждый из этих видов лечения в отдельности [12]. Европейское общество кардиологов рекомендует проводить парентеральное введение антикоагулянтов пациентам с ОКСбпST при постановке диагноза (класс рекомендаций I, уровень доказательности B), и наиболее предпочтительным препаратом, назначаемым с данной целью, является фондапаринукс (2,5 мг/сут, подкожно) (I, B). Эноксапарин (1 мг/кг подкожно 2 р/сут) или НФГ рекомендованы в случае недоступности фондапаринукса (I, B). При этом не рекомендован переход между НФГ и НМГ (III, B). Применение эноксапарина также должно быть рассмотрено при ЧКВ у пациентов, которым осуществлялось предварительное подкожное введение этого препарата (IIa, B) (рис. 3) [5].

Как отмечалось выше, НМГ имеют более предсказуемый дозозависимый эффект, чем НФГ, реже вызывают гепарин-индуцированную тромбоцитопению. Самым используемым препаратом этого класса при ОКСбпST является эноксапарин, который назначается в дозе1 мг/кг подкожно 2 р/д или 1 мг/кг 1 р/д при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 (НМГ не следует назначать пациентам с СКФ <15 мл/мин/1,73 м^2).

Пациентам с ОКСбпST, получившим в качестве предварительного лечения эноксапарин, в том случае, если его последняя подкожная инъекция проводилась менее чем за 8 ч до ЧКВ, никаких дополнительных введений этого препарата во время ЧКВ не требуется. Если же последняя подкожная инъекция эноксапарина имела место ⩾8 ч до ЧКВ, то пациенту необходимо дополнительное внутривенное болюсное введение данного антикоагулянта в дозировке 0,3 мг/кг [13,14]. По данным исследования SYNERGY у пациентов, получивших дополнительную внутривенную инъекцию эноксапарина за 8-12 ч до ЧКВ, отмечена тенденция к улучшению клинических исходов в сравнении с пациентами, которым проводилось только подкожное введение препарата (смертность и частота ИМ в течение 30 дней после ЧКВ 12,3% против 14,4%, соответственно; p=0,25), частота больших кровотечений 3,0% против 4,7%; p=0,08) [15].

Мета-анализ 12 исследований (49088 пациентов) по сравнению эноксапарина с НФГ при ОКС продемонстрировал более значимое снижение комбинированной конечной точки (смерти или ИМ в течение 30 дней) при использовании эноксапарина [10% против 11%, соответственно; отношение шансов (ОШ) 0,9; 95% ДИ 0,81-0,996; p=0,043], и отсутствие статистически достоверных различий в частоте больших

кровотечений в течение 7 дней (6,3% против 5,4%, соответственно; ОШ 1,13; 95% ДИ 0,84; 1,54) [16]. Мета-анализ, проведенный исследовательской группой под руководством J. Silvain, и упомянутый в предыдущем разделе (23 исследования и 30966 пациентов), показал благоприятный профиль безопасности и эффективности эноксапарина по сравнению с НФГ во время ЧКВ с достоверным снижением смертности, вероятности смерти или ИМ, частоты осложнений ИМ и крупных кровотечений и среди пациентов с ОКСбпST [11].

Заключение

Таким образом, эноксапарин занимает важную нишу в лечении пациентов с ОКСбпST.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Recommendations of the Society of Specialists in Urgent Cardiology Diagnosis and Treatment of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Part 1. Kardiologiia. 2017;17(8):80-100. (In Russ) [Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций: Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Часть 1. Кардиология. 2017;57(8):80-100]. doi: 10.18087/cardio.2017.8.10023.
2. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, et al. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2001;103:2994-3018. doi: 10.1161/01.CIR.103.24.2994.
3. Antman E., Handin R. Low-Molecular-Weight Heparins. An Intriguing New Twist With Profound Implications. Circulation. 1998;98:287-9. doi: 10.1161/01.CIR.98.4.287
4. Cannon C. Critical Pathway for Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction. February 2002. Crit Pathw Cardiol. 2002;1:12-21. doi: 10.1097/HPC.0b013e3181642955.
5. Roffi M, Patrono C, Collet JP, 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(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
6. Cornelli J.F. Human Pharmacokinetics of Low Molecular Weight Heparins. Semin Thromb Hemost. 1999;25(suppl. 3):57-61.
7. Yavelov IS The use of low molecular weight heparins in cardiology. Pharmatec. 2002; 7/8: 60-73. (In Russ.) [Явелов И.С. Применение низкомолекулярных гепаринов в кардиологии. Фарматека. 2002;7/8:60-73].
8. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
9. 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. Lancet. 2011;378:693-703. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60876-3
10. Liu Z, Silvain J, Kerneis M, et al. Intravenous Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Elderly Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: An Analysis of the Randomized ATOLL Trial. Angiology. 2017;68(1):29-39. doi: 10.1177/0003319716629541.
11. 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:e553. doi: 10.1136/bmj.e553.
12. Eikelboom J.W., Anand S.S., Malmberg K., et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. Lancet. 2000;355:1936-42. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02324-2.
13. Collet J.P., Montalescot G., Lison L., et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. Circulation. 2001;103:658-63. doi: 10.1161/01.CIR.103.5.658.
14. Martin J.L., Fry E.T., Sanderink G.J., et al. Reliable anticoagulation with enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the pharmacokinetics of enoxaparin in PCI (PEPCI) study. Catheter Cardiovasc Interv. 2004;61:163-70. doi: 10.1002/ccd.10726.
15. Cohen M., Levine G.N., Pieper K.S., et al. SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin 0.3 mg/kg IV supplement for patients transitioning to PCI after subcutaneous enoxaparin therapy for NSTE ACS: a subgroup analysis from the SYNERGY trial. Catheter Cardiovasc Interv. 2010;75(6):928-35. doi: 10.1002/ccd.22340.
16. 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;28:2077-86. doi: 10.1093/eurheartj/ehm224.

About the Authors:
Olga V. Krikunova *– MD, PhD, Assistant, Chair of Clinical Functional Diagnostics, General Medicine Faculty, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry*
Raisa I. Stryuk *– MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine, Dental Faculty, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry*

Сведения об авторах:
Крикунова Ольга Витальевна *– к.м.н., ассистент, кафедра клинической функциональной диагностики, лечебный факультет, МГМСУ им. А.И. Евдокимова*
Стрюк Раиса Ивановна *– д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, стоматологический факультет, МГМСУ им. А.И. Евдокимова*