

Бойцов С. А.¹, Шахнович Р. М.¹, Терещенко С. Н.¹, Эрлих А. Д.², Певзнер Д. В.¹, Гулян Р. Г.¹¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова»

Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н. Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

ОСОБЕННОСТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА – РЕГИОН-ИМ

Цель	Анализ данных об особенностях парентеральной антикоагулянтной терапии больных острым инфарктом миокарда (ИМ) в Российской Федерации, оценка соответствия назначаемой парентеральной антикоагулянтной терапии действующим клиническим рекомендациям.
Материал и методы	РЕГИОН-ИМ – Российский РЕГИСТР Острого Инфаркта миокарда – многоцентровое наблюдательное исследование. В регистр включаются все больные, госпитализированные в стационары с установленным диагнозом острый ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и без подъема сегмента ST (ИМбпST) на основании критериев Четвертого универсального определения ИМ Европейского общества кардиологов. Оценка риска кровотечений осуществлялась по шкале Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR), оценка риска крупных кровотечений у больных с ИМбпST дополнительно проводилась по шкале CRUSADE.
Результаты	За период с 01.11.2020 г. по 03.04.2022 г. в регистр РЕГИОН-ИМ были включены 5 025 больных. В первичных сосудистых отделениях 70,5% больных назначали нефракционированный гепарин (НФГ); в региональных сосудистых центрах 37,1% больных получали НФГ, 29,6% – эноксапарин, 20,2% – НФГ в сочетании с эноксапарином, 6,8% – фондапаринукс, 4,2% – НФГ в комбинации с фондапаринуксом, 1,9% – надропарин. В качестве антикоагулянтной поддержки тромболитической терапии (ТЛТ) на догоспитальном этапе у 84% больных применялся НФГ, у 16% – низкомолекулярные гепарины (НМГ); на госпитальном этапе НФГ назначался 64,4% больных, эноксапарин – 23,9% больных. Среди подвергшихся первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) 40% больных получили НФГ, 25% – эноксапарин, 22% – НФГ в комбинации с эноксапарином, 7% – фондапаринукс, 4% – НФГ в комбинации с фондапаринуксом. При консервативной и инвазивной тактиках лечения ИМбпST также чаще назначался НФГ (43 и 43% соответственно), далее по частоте применения следуют эноксапарин (36 и 34% соответственно), комбинация НФГ с эноксапарином (10 и 16% соответственно), фондапаринукс (7 и 6% соответственно) и комбинация НФГ с фондапаринуксом (3 и 1% соответственно).
Заключение	По данным Российского регистра ОИМ РЕГИОН-ИМ, при всех стратегиях лечения больных ИМ парентеральные антикоагулянты назначаются не в полном соответствии с клиническими рекомендациями. Наиболее часто применяемым парентеральным антикоагулянтом являлся НФГ. Несмотря на высокую эффективность и безопасность фондапаринукса, частота его назначения остается неоправданно низкой не только в РФ, но и в других странах. То же можно сказать про назначение эноксапарина больным, получившим ТЛТ. Следует обратить внимание на осведомленность врачей о последних клинических рекомендациях, свести к минимуму догоспитальное назначение парентеральной антикоагулянтной терапии и ограничить ее сопровождением ТЛТ; обеспечить преемственность между всеми звеньями оказания медицинской помощи.
Ключевые слова	Сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца; острый коронарный синдром; инфаркт миокарда; регистр острого инфаркта миокарда; парентеральная антикоагулянтная терапия
Для цитирования	Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Tereschenko S.N., Erlich A.D., Pevsner D.V., Gulyan R.G. Features of Parenteral Anticoagulant Therapy in Patients With Myocardial Infarction According to the Russian Register of Acute Myocardial Infarction – REGION-IM. Kardiologiya. 2022;62(10):3–15. [Russian: Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Эрлих А.Д., Певзнер Д.В., Гулян Р.Г. Особенности парентеральной антикоагулянтной терапии у больных инфарктом миокарда по данным Российского РЕГИСТРА Острого Инфаркта миокарда – РЕГИОН-ИМ. Кардиология. 2022;62(10):3–15].
Автор для переписки	Гулян Римма Гагиковна. E-mail: rimmagulyan5@mail.ru

В Российской Федерации (РФ) болезни системы кровообращения (БСК) со значительным отрывом занимают первое место среди причин инвалидности и смертности. Среди БСК одно из лидирующих мест по причинам смерти занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). По данным Росстата, в России в 2020 г. от ИБС умерли 508 657 человек, из которых 58 079 – от инфаркта миокарда (ИМ). Несмотря на то что за последнее десятилетие возможности лечения больных с ИМ значительно расширились за счет широкого использования лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, а также применения инвазивных методов лечения [1, 2], краткосрочный и долгосрочный прогноз после ИМ остается неблагоприятным.

Основное патогенетическое звено острого инфаркта миокарда (ОИМ) – внутрикоронарный тромбоз, вызванный разрывом и эрозией нестабильной атеросклеротической бляшки. Одним из основных компонентов патогенетической терапии ИМ с доказанным влиянием на прогноз является применение парентеральных антикоагулянтов, задача которых – подавление образования и активности ключевого фактора свертывания крови – тромбина и снижение риска развития тромботических осложнений.

Российский регистр ОИМ (РЕГИОН–ИМ) – многоцентровое наблюдательное когортное исследование, исключаящее любое вмешательство в клиническую практику. Включение больных в регистр началось в 2020 г. и будет продолжаться 24 мес. Регистр был создан с целью получения данных об особенностях диагностики и лечения больных с ОИМ в российских стационарах, результатах лечения, краткосрочных и отдаленных исходах.

Цель

Анализ данных об особенностях парентеральной антикоагулянтной терапии больных ОИМ в РФ в зависимости от тактики лечения, оценка соответствия назначаемой парентеральной антикоагулянтной терапии действующим клиническим рекомендациям и сопоставление полученных результатов с аналогичными данными международных исследований [3].

Материал и методы

РЕГИОН–ИМ – Российский РЕГИстр Острого ИМфаркта миокарда – многоцентровое наблюдательное исследование. В регистр включаются все больные, госпитализированные в стационары с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и без подъема сегмента ST (ИМбпST) на основании критериев Четвертого универсального определения ИМ Европейского общества кардиологов (2018).

Включение больных в исследование проводится после подписания больным или его законным представителем

информированного согласия на участие в исследовании и согласия на обработку персональных данных. Характер исследования исключительно наблюдательный. Протокол и информированное согласие одобрены этическим комитетом НМИЦ кардиологии им. Е. И. Чазова.

Исследование ведется на платформе CRM «Quinta». Период наблюдения за больными разделен на 3 этапа: наблюдение в период пребывания в стационаре, через 6 и 12 мес после включения в регистр. Дизайн регистра подробно описан в предыдущих публикациях [3].

Оценка риска кровотечений осуществлялась по шкале Академического исследовательского консорциума (ARC-HBR), оценка риска крупных кровотечений у больных с ИМбпST дополнительно проводилась по шкале CRUSADE.

Применялись следующие статистические методы для обработки данных. Описательная статистика (математическое ожидание, среднеквадратичное отклонение, медиана, квартили, минимум/максимум) для обобщения первичных результатов, полученных из индивидуальных регистрационных карт больных. Доверительная оценка параметров – математическое ожидание, стандартное отклонение (SD), позволяющее оценивать исследуемые параметры с заданной надежностью. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistic ver.24. Все полученные анамнестические, клинические, лабораторные данные обработаны методом вариационной статистики. Для количественных параметров определяли среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение, ошибку среднего (m), стандартное отклонение (SD), медиану (Me), 95% доверительный интервал (ДИ). Для качественных данных определяли частоту выявления признака или события.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика больных

В исследовании принимают участие 56 стационаров – 34 региональных сосудистых центра (РСЦ) и 22 первичных сосудистых отделения (ПСО), входящих в инфарктную сеть, в Центральном, Уральском, Сибирском, Дальневосточном федеральных округах (всего 41 регион РФ). За период с 01.11.2020 г. по 03.04.2022 г. в регистр РЕГИОН–ИМ включены 5 025 больных (табл. 1).

У 30,3% больных с ИМ был высокий риск кровотечений по шкале ARC-HBR (рис. 1). У 32,5% больных с ИМбпST был высокий или очень высокий риск кровотечений по шкале CRUSADE.

Тактика лечения больных с ИМ

У 89% больных с ИМпST была выполнена реперфузионная терапия. Наиболее распространенным вариан-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование (n=5 025)

Показатель	Значение
Мужчины, %	69,1
Возраст, годы, М±m (мин. – макс.)	62,8±12,0 (18–97)
Больные ≥75 лет, %	15,2
Возраст мужчин, годы (М±m)	59,7±11,0
Возраст женщин, годы (М±m)	69,9±11,1
Больные без предшествующего ИМ в анамнезе, %	81,8
Больные с повторным ИМ, %	17,4
Курящие больные, %	38,1
Больные с артериальной гипертензией, %	83,4
Больные со стенокардией, %	32,7
Больные с ХСН, %	24,6
Больные с ФП в анамнезе, %	9,7
Больные с инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе, %	7,6
Больные с предшествующим ЧКВ/КШ в анамнезе, %	10,1
Средняя масса тела, кг, М±m (мин. – макс.)	83,0±16,0 (30–200)
Больные с массой тела <60 кг, %	4,2
Больные с уровнем гемоглобина <10 г/дл, %	3,0
Больные с ХБП (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ²), %	28,1
рСКФ, %	
• ≥ 60 мл/мин/1,73 м ²	71,9
• 30–59 мл/мин/1,73 м ²	24,4
• 15–29 мл/мин/1,73 м ²	2,8
• <15 мл/мин/1,73 м ²	0,9
ИМпСТ, %	72,8

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации;
ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST;

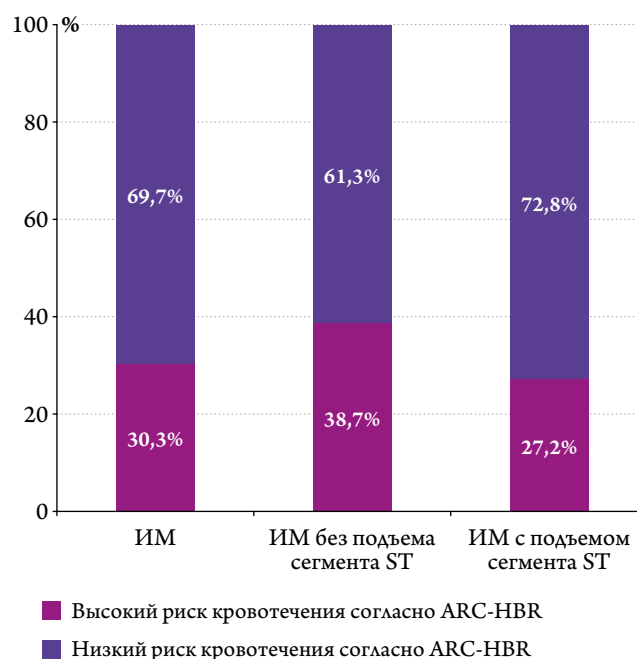
том реперфузионного лечения являлось первичное ЧКВ (72%), у 21% больных реализован фармакоинвазивный подход (тромболитическая терапия (ТЛТ) + ЧКВ), у 7% больных была применена ТЛТ; 11% больных лечили консервативно.

В группе больных с ИМбпСТ ЧКВ выполнено у 63%, у 37% проводилась консервативная терапия.

Парентеральная антикоагулянтная терапия при ИМпСТ

Наиболее часто применяемым антикоагулянтом вне зависимости от избранной тактики лечения был нефракционированный гепарин (НФГ). На рис.2. представлена частота применения всех зарегистрированных антикоагулянтов и их комбинаций при ИМпСТ. Бивалирудин не применялся ни у одного пациента.

При анализе частоты назначения парентеральных антикоагулянтов у больных в группах различной тактики лечения по международным непатентованным наименованиям (МНН) учитывалось назначение препарата как в качестве монотерапии, так и в комбинации

Рисунок 1. Распределение всех больных с ИМ согласно риску кровотечений по шкале ARC-HBR

с другим препаратом: наиболее часто назначаемым препаратом вне зависимости от тактики лечения также являлся НФГ (рис. 3). Лишь 3% больных из группы консервативного лечения ИМпСТ был назначен фондапаринукс.

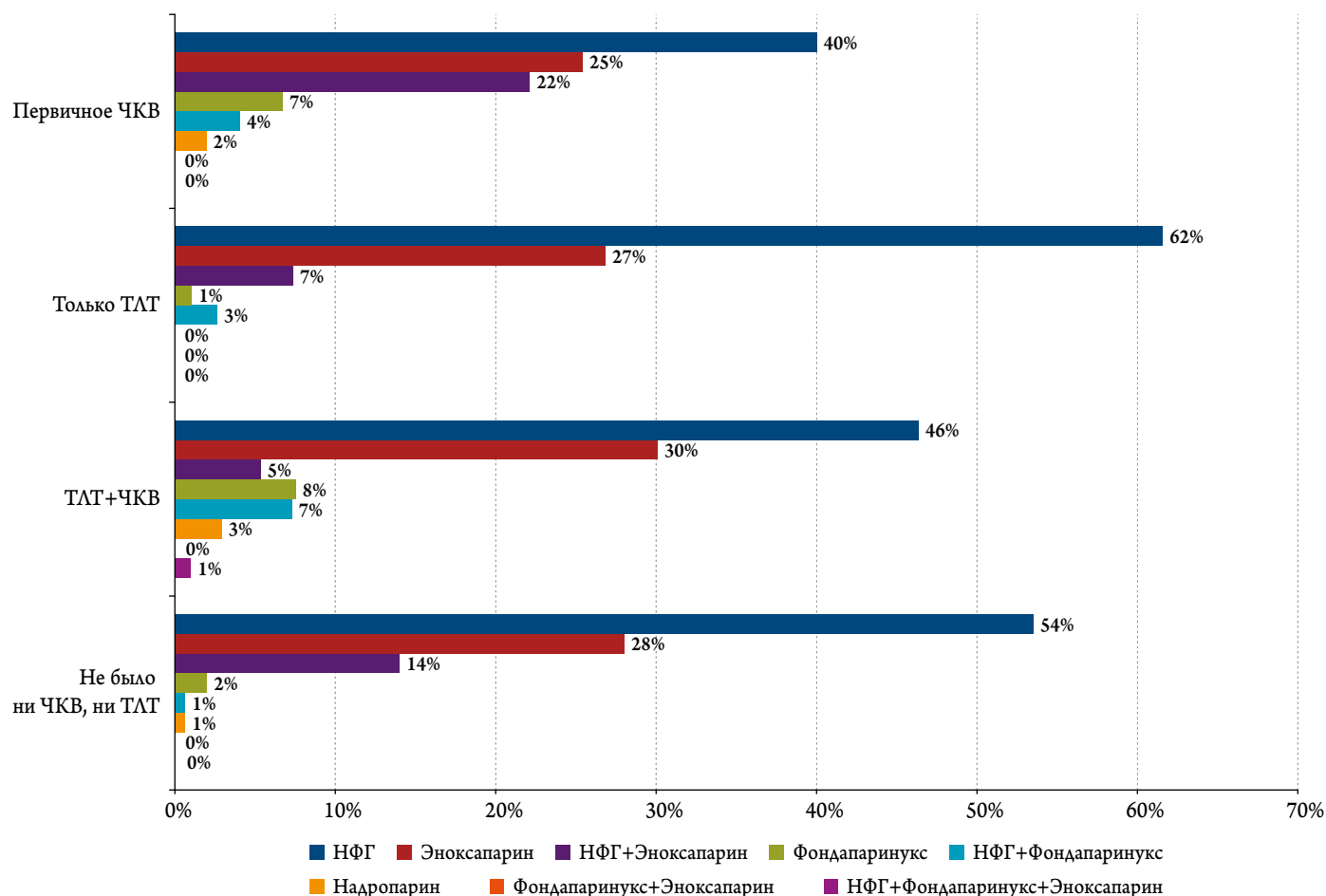
На рис.4 представлена частота назначения парентеральных антикоагулянтов в группах различной стратегии лечения, где 100% – все парентеральные антикоагулянты при данной тактике лечения.

На догоспитальном этапе в качестве антикоагулянтной поддержки ТЛТ чаще применялся НФГ (84%), у 16% применялись низкомолекулярные гепарины (НМГ). Несмотря на более частое по сравнению с догоспитальным этапом назначение НМГ на госпитальном этапе лечения, НФГ оставался наиболее часто применяемым антикоагулянтом (64,4%), эноксапарин назначался в 23,9% случаев (рис. 5).

Парентеральная антикоагулянтная терапия при ИМбпСТ

Назначение парентеральной антикоагулянтной терапии больным с ИМбпСТ практически не различалось в группах консервативной и инвазивной тактик лечения: наиболее часто применяемым антикоагулянтом был НФГ (43 и 43% соответственно), далее по частоте применения следуют эноксапарин (36 и 34% соответственно), комбинация НФГ с эноксапарином (10 и 16% соответственно), фондапаринукс (7 и 6% соответственно) и комбинация НФГ с фондапаринуксом (3 и 1% соответственно; рис. 6). Бивалирудин не при-

Рисунок 2. Распределение больных с ИМпСТ по назначенным схемам антикоагулянтной терапии в группах различной стратегии лечения

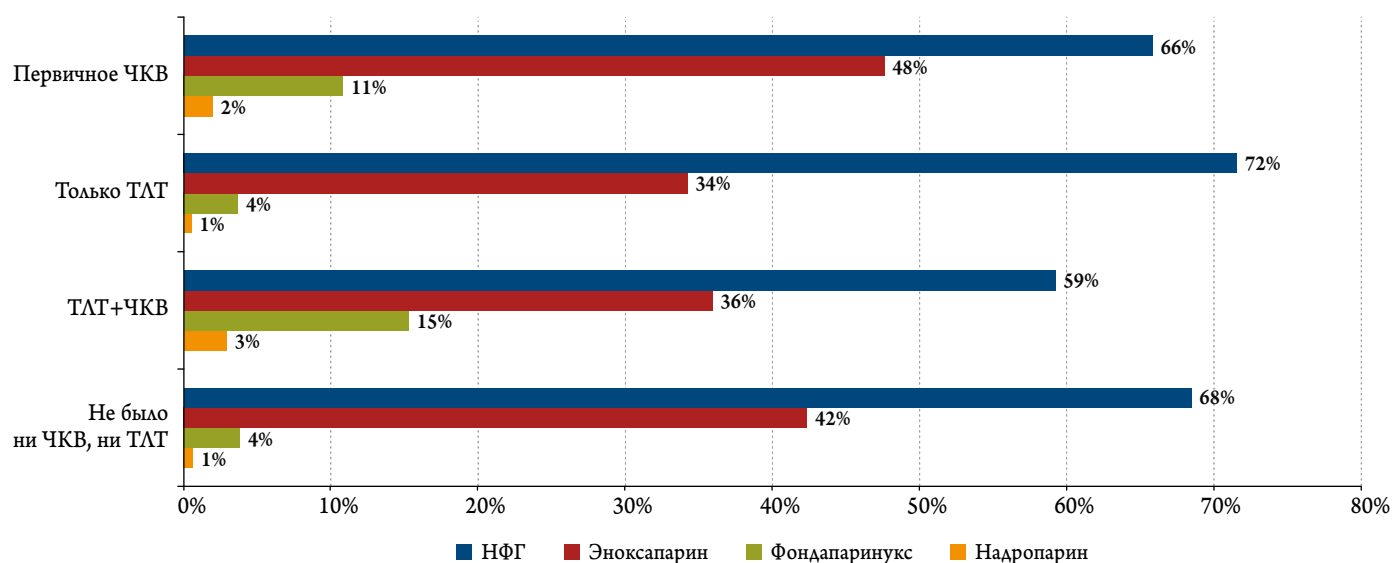


Здесь и далее на диаграммах:

НФГ – нефракционированный гепарин; ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST;

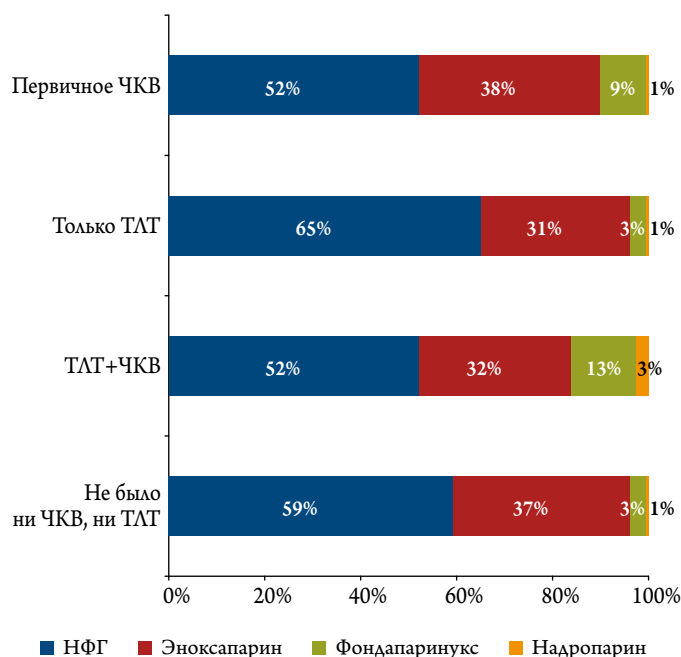
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ТЛТ – тромболитическая терапия.

Рисунок 3. Частота назначений антикоагулянтов по МНН у больных с ИМпСТ в группах различной стратегии лечения (первичное ЧКВ, ТЛТ без ЧКВ, ТЛТ с последующим ЧКВ, консервативное лечение)



Одному больному могло быть назначено несколько препаратов одновременно, поэтому сумма назначений по группе может быть более 100%.

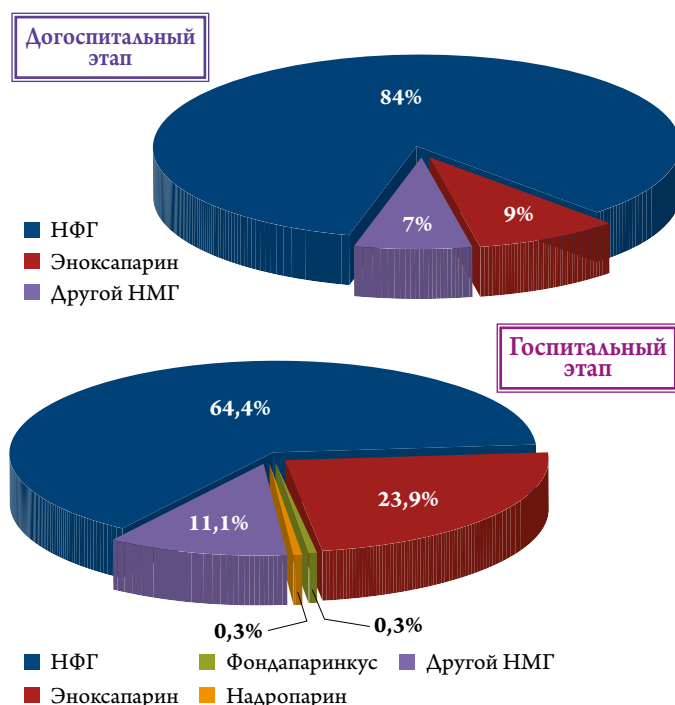
Рисунок 4. Частота назначений антикоагулянтов в каждой отдельной группе больных с ИМпST (сумма по группе 100%)



Здесь и далее в диаграммах:

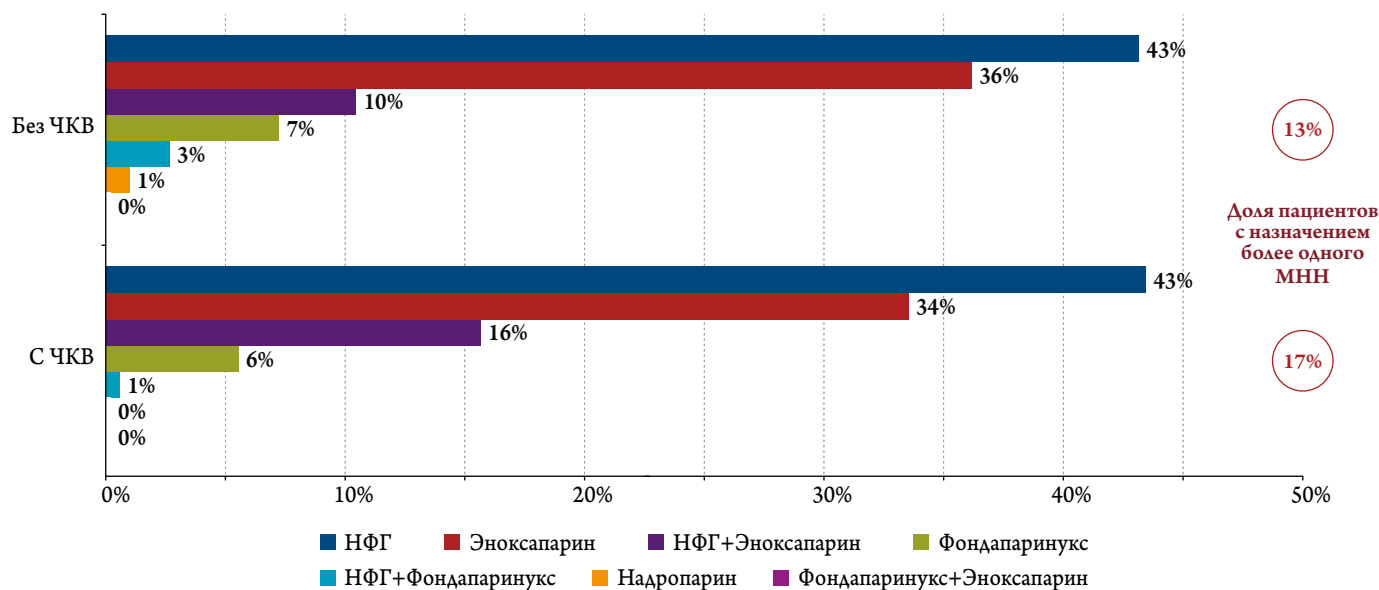
ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Рисунок 5. Частота назначения различных антикоагулянтов при ТАТ на догоспитальном и госпитальном этапах



НМГ – низкомолекулярный гепарин.

Рисунок 6. Распределение больных с ИМбпST по назначенным схемам антикоагулянтной терапии (сумма по группе 100%) в группах консервативной и инвазивной (ЧКВ) тактик лечения



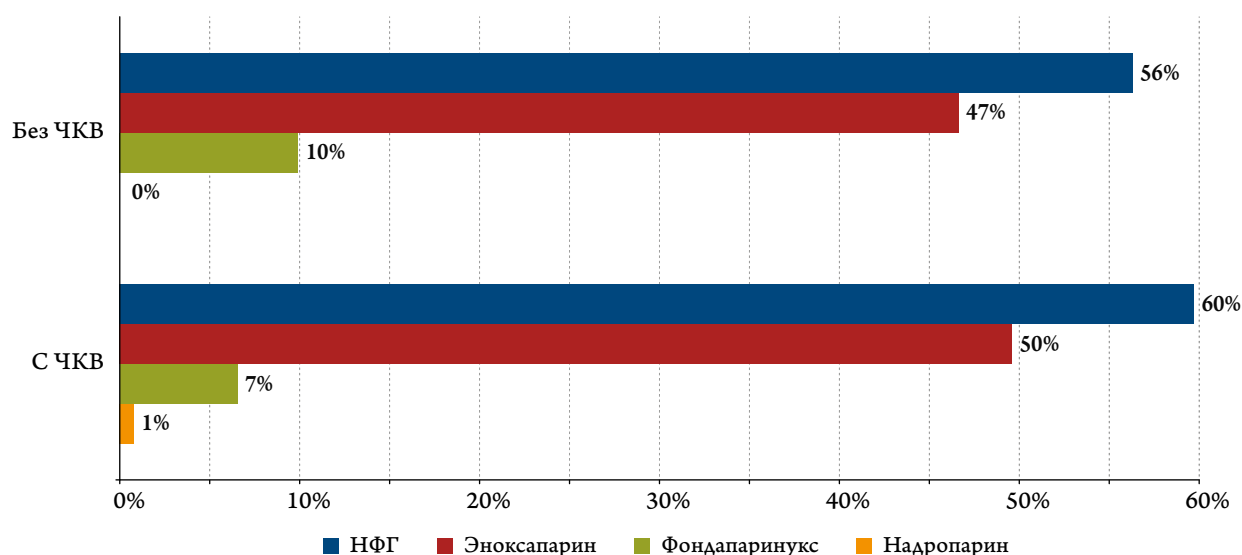
Здесь и далее на диаграммах: ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.

менялся ни у одного пациента. На рис. 7 показана частота назначения каждого антикоагулянта, где 100% – все больные в конкретной группе определенной стратегии лечения. На рис. 8 представлена частота применения каждого антикоагулянтного препарата, где 100% – все антикоагулянты, назначенные в группе каждой стратегии лечения.

Парентеральная антикоагулянтная терапия в зависимости от риска кровотечений

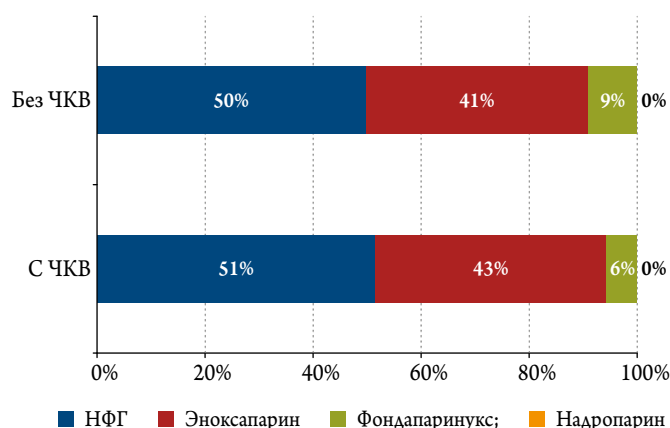
Парентеральная антикоагулянтная терапия при ИМпST (рис. 9) и при ИМбпST (рис. 10, рис. 11) значительно не различалась у больных из групп высокого и низкого риска кровотечений по шкале ARC-HBR.

Рисунок 7. Частота назначений антикоагулянтов по МНН у больных с ИМбпST в группах консервативной и инвазивной стратегий лечения



Одному больному могло быть назначено несколько препаратов одновременно, поэтому сумма назначений в группе может быть более 100%.

Рисунок 8. Частота назначений антикоагулянтов в каждой отдельной группе больных с ИМбпST (сумма по группе 100%)



Парентеральная антикоагулянтная терапия в зависимости от места оказания медицинской помощи: первичные сосудистые отделения (ПСО) и региональные сосудистые центры (РСЦ)

В ПСО 70,5% больных назначали НФГ, 25,3% – эноксапарин, 2,8% – фондапаринукс. При анализе назначений в РСЦ тенденция к назначению комбинаций антикоагулянтов: 37,1% больных назначался НФГ, 29,6% – эноксапарин, 20,2% – НФГ в сочетании с эноксапарином, 6,8% больных получили фондапаринукс, 4,2% – НФГ в комбинации с фондапаринуксом, 1,9% – надропарин (рис. 12).

Особенности назначения фондапаринукса

Фондапаринукс чаще назначался больным без ХСН (87,2% больных и 12,8% больных с ХСН), без ИМ в анамнезе (82,2% и 17,8% больных с ИМ в анамнезе), моложе 75 лет (84,2%

и 15,8% ≥ 75 лет), низким риском кровотечений по ARC-HBR (75,9% и 24,1% больных из группы высокого риска).

Способ введения НФГ

Подкожно НФГ получили 19,3% больных с ИМ, что противоречит клиническим рекомендациям. Среди больных с ИМбпST частота неоптимального применения НФГ составляет 25,2%, среди больных с ИМпST – 17,5% (рис. 13).

Обсуждение

Согласно действующим клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Российского кардиологического общества (РКО) по лечению ИМпST и ИМбпST, всем больным с момента постановки диагноза ИМ в дополнение к антитромбоцитарной терапии должна быть назначена парентеральная антикоагулянтная терапия. Антикоагулянтную терапию следует прекратить после выполнения ЧКВ (в случае успешной процедуры и в отсутствие других показаний), а в отсутствие ЧКВ она должна быть продолжена до окончания госпитализации или до 8-го дня госпитализации, если выписка не произошла ранее [4–7].

Выбор парентеральной антикоагулянтной терапии, прежде всего, определяется тактикой лечения больных ИМ. В частности, при ИМпST ключевыми факторами, влияющими на выбор парентерального антикоагулянта, являются факт реперфузионной терапии и метод, с помощью которого она реализуется.

Согласно зарубежным и российским данным, частота проведения реперфузионной терапии при ИМпST высока, а наиболее распространенным и предпочтительным методом реперфузии миокарда является первичное ЧКВ. В регистре РЕГИОН-ИМ частота реперфузионной те-

Рисунок 9. Частота назначения различных парентеральных антикоагулянтов при ИМпСТ в группах высокого риска и низкого риска кровотечений по шкале ARC-HBR

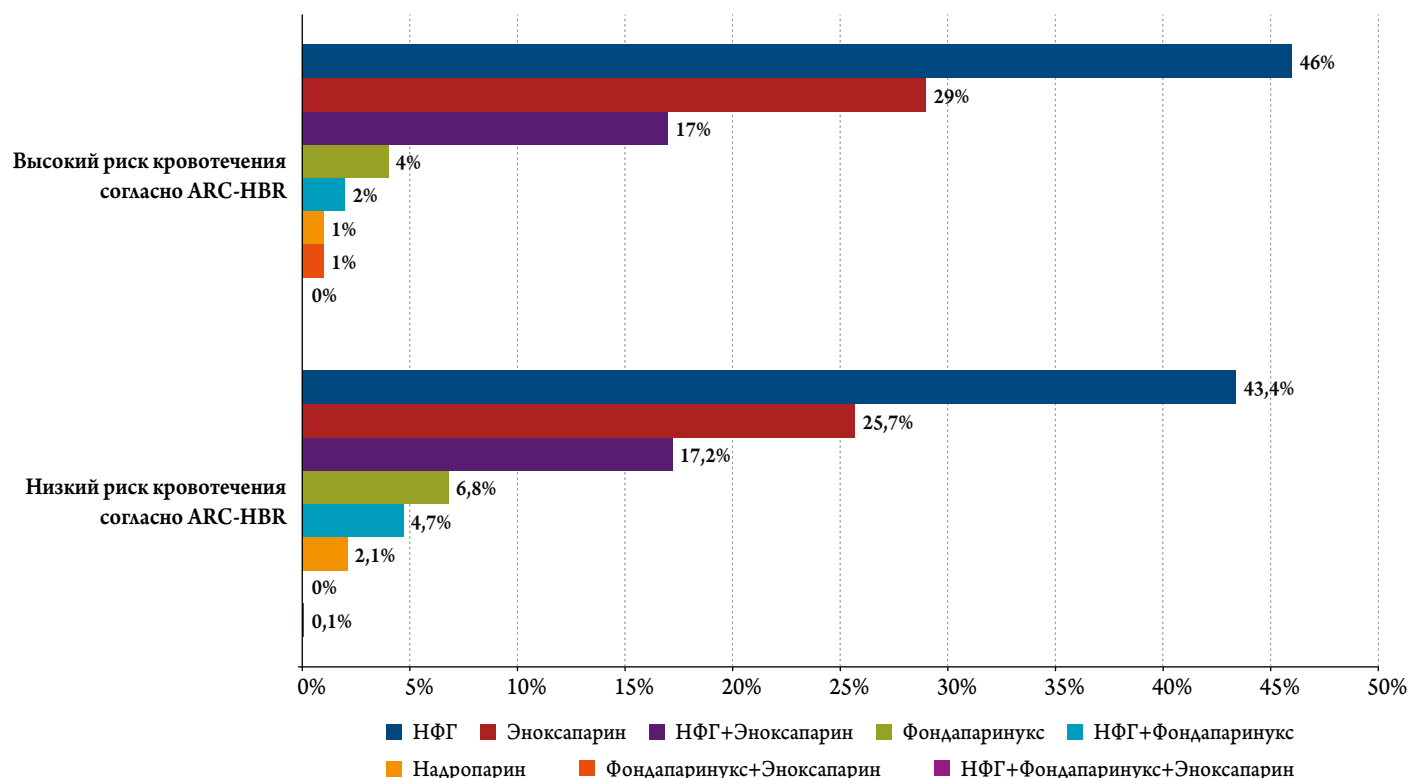
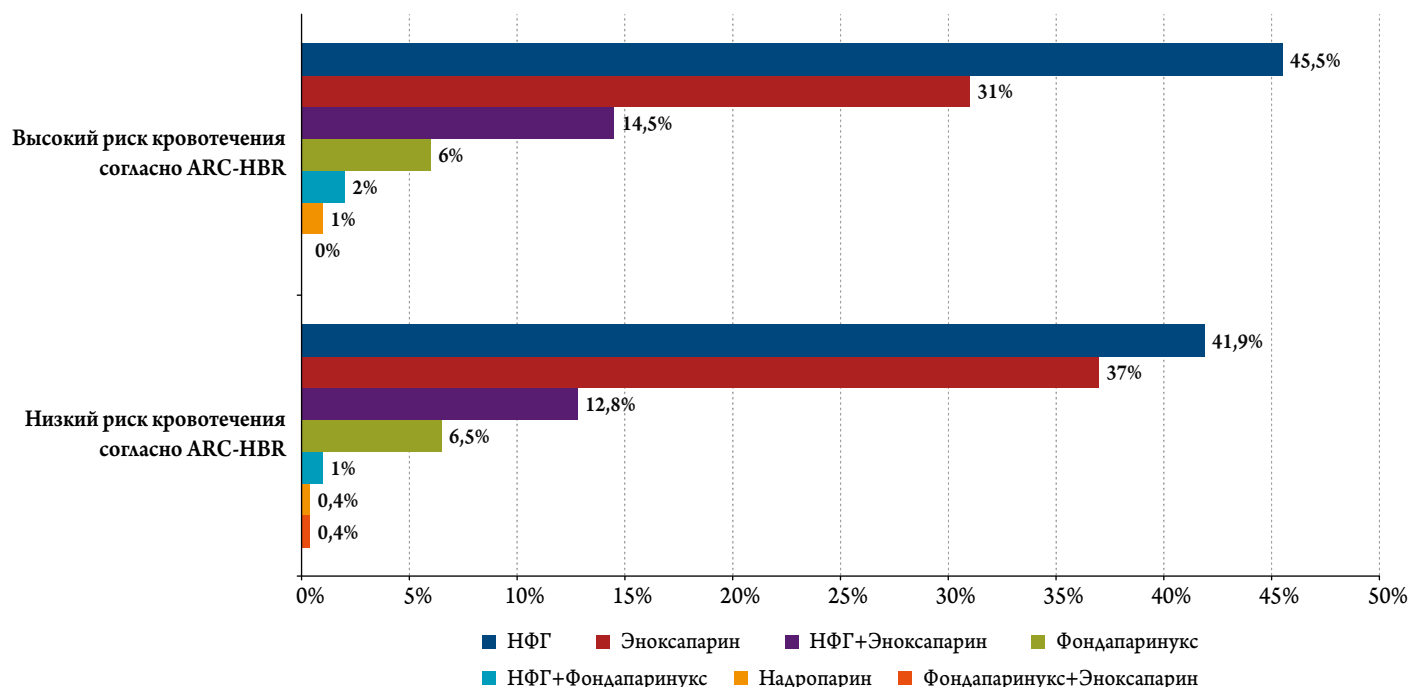


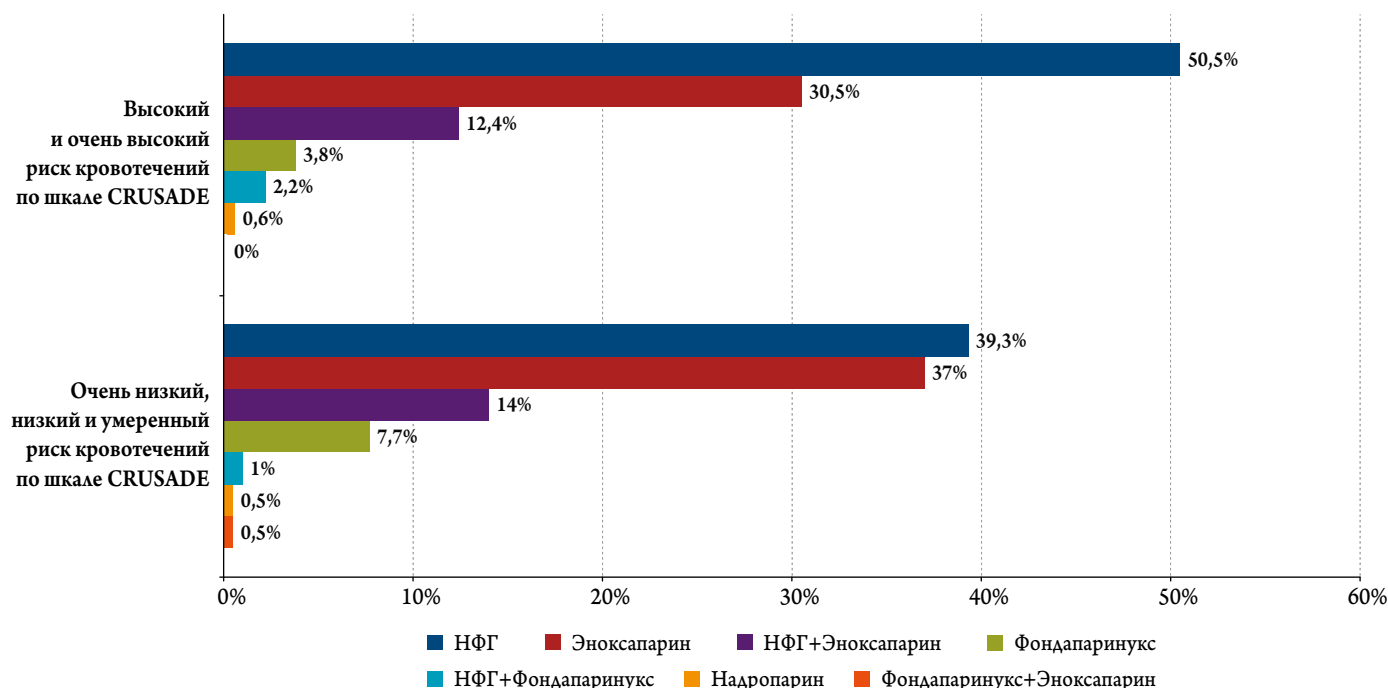
Рисунок 10. Частота назначения различной парентеральной антикоагулянтной терапии при ИМбпСТ в зависимости от риска кровотечений у больного по шкале ARC-HBR



рапии сопоставима с евро пейскими данными – у 89% больных с ИМпСТ была выполнена реперфузия миокарда: 64% больных проведено первичное ЧКВ, 8% – ТАТ с последующим ЧКВ, 7% – ТАТ.

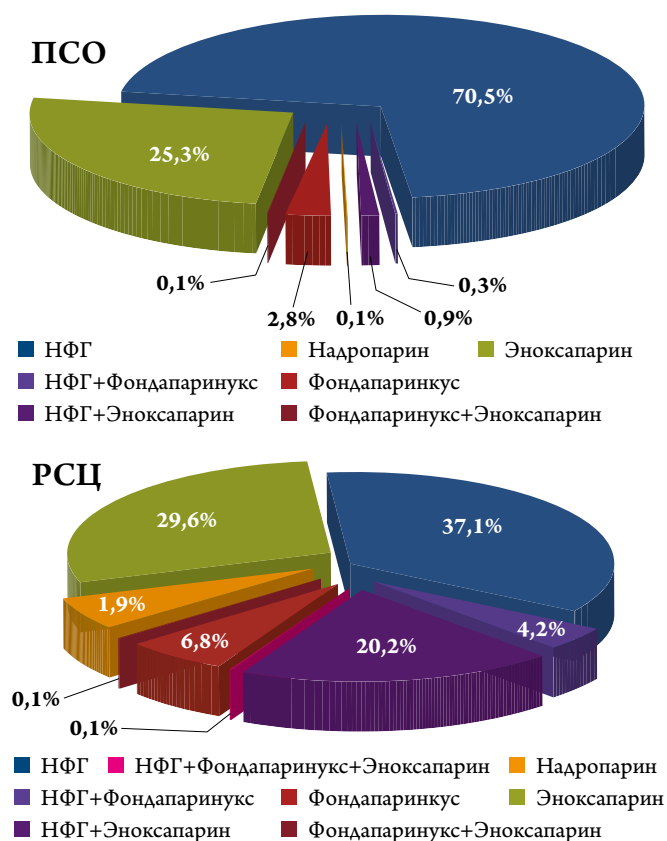
При ИМбпСТ инвазивная тактика лечения также была реализована у большинства больных. В российском регистре РЕГИОН–ИМ ЧКВ было проведено 63% больных с ИМбпСТ.

Рисунок 11. Частота назначения различных парентеральных антикоагулянтных препаратов и их комбинаций у больных с ИМбпСТ из групп высокого и «невысокого» риска кровотечений по шкале CRUSADE



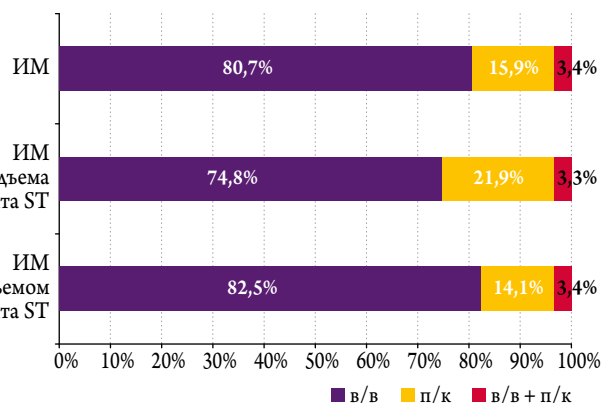
Для наглядности больные разделены на 2 группы: в первой объединены больные с высоким и очень высоким риском кровотечений по шкале CRUSADE, во второй – больные с очень низким, низким и умеренным риском кровотечений по шкале CRUSADE.

Рисунок 12. Частота назначения различных парентеральных антикоагулянтов в ПСО и РСЦ



ПСО – первичные сосудистые отделения;
РСЦ – региональные сосудистые центры.

Рисунок 13. Частота различных способов введения НФГ: внутривенно (в/в), подкожно (п/к), в/в + п/к у больных с ИМ, ИМбпСТ, ИМпСТ



Парентеральная антикоагулянтная терапия при инвазивной стратегии лечения больных с ИМ

Парентеральная антикоагулянтная терапия при проведении ЧКВ рекомендована всем больным с ОКС. В качестве антикоагулянтного сопровождения ЧКВ могут применяться НФГ, эноксапарин и бивалирудин [4–7]. В клинической практике антикоагулянтной поддержкой при ЧКВ в большинстве случаев традиционно является внутривенное болюсное введение НФГ. Тем не менее НМГ эноксапарин обладает рядом преимуществ перед НФГ: предсказуемый и безопасный антикоагулянтный эффект без необходимости мониторинга, более низкий риск развития гепарининдуцированной тромбоцитопе-

нии (ГИТ), а также более низкая смертность и низкий риск кровотечений при первичном ЧКВ по сравнению с НФГ [8]. По результатам рандомизированного контролируемого исследования ATOLL, включавшего 910 больных с ИМпСТ, подвергшихся первичному ЧКВ, в котором сравнивался эффект внутривенного болюсного введения эноксапарина 0,5 мг/кг с НФГ, продемонстрировано преимущество эноксапарина при оценке общей клинической пользы (ишемические осложнения + кровотечения) [9]. Таким образом, эноксапарин является хорошей альтернативой НФГ у больных с ИМпСТ при первичном ЧКВ [4, 6].

Применение бивалирудина при первичном ЧКВ у больных ИМпСТ по сравнению с НФГ ассоциировано с сопоставимой смертностью и более частым развитием повторного ИМ (в связи с более высокой частотой острого тромбоза стента) в раннюю фазу после реперфузии. Следует отметить, что более низкий риск кровотечений, о котором сообщалось в ранних исследованиях, на данный момент подвергается сомнению, так как сравнение бивалирудина в них проводилось с комбинацией НФГ и блокаторов гликопротеина IIb/IIIa [10, 11]. По данным крупного наблюдательного исследования VALIDATE-SWEDEHEART-trial (6006 больных с ИМпСТ и ИМбпСТ), основанного на базе одноименного шведского регистра, бивалирудин не продемонстрировал преимущества по сравнению с НФГ в предотвращении больших кровотечений [12]. В действующих клинических руководствах по лечению больных с ОКС, как российских, так и ЕОК, класс рекомендации применения бивалирудина при проведении первичного ЧКВ при ИМпСТ снизился с I до IIa, а при ЧКВ у больных ИМбпСТ – до IIb. Как показали результаты недавно опубликованного анализа в подгруппах исследования VALIDATE-SWEDEHEART-trial, в группе пожилых больных (≥ 75 лет) монотерапия бивалирудином по сравнению с монотерапией НФГ также не показала преимуществ [13]. Таким образом, наиболее оправданным применение бивалирудина может быть только у больных с ГИТ в анамнезе. В регистре РЕГИОН-ИМ бивалирудин не был назначен ни одному больному, что, очевидно, свидетельствует о его малой доступности и невысокой заинтересованности в его наличии.

Применение селективного ингибитора фактора Ха фондапаринукса по сравнению с эноксапарином при проведении ЧКВ у больных с ИМбпСТ по данным рандомизированного клинического исследования (РКИ) OASIS-5 и у больных с ИМпСТ по данным OASIS-6 ассоциировано с более частым тромбозом ангиографических катетеров (1,2 и 0,3% соответственно) [14, 15], в связи с чем препарат в настоящее время не рекомендован в качестве единственного антикоагулянтного сопровождения ЧКВ у больных

с ИМ [4–7]. Однако нужно отметить, что частоту тромбоза катетера можно значительно снизить без увеличения частоты больших кровотечений путем дополнительного болюсного введения НФГ в стандартной для ЧКВ дозе [16].

В клинической практике безусловным лидером среди парентеральных антикоагулянтов по частоте применения при ЧКВ у больных ИМ является НФГ. Согласно результатам португальского национального регистра Portuguese Registry on Interventional Cardiology (PRIC), включающего данные 2697 больных с ИМпСТ за 2016 г., для сопровождения первичного ЧКВ НФГ использовали у 78% больных, и всего 2% получали НМГ (у остальных 20% отсутствовали данные по использованию антикоагулянтов) [17]. В регистре РЕГИОН-ИМ 40% больных, которым провели первичное ЧКВ, получили НФГ, 25% больных – эноксапарин, 22% больных – комбинацию НФГ и эноксапарина, 7% – фондапаринукс, 4% – НФГ в сочетании с фондапаринуксом. В группе больных с ИМбпСТ, которым было проведено ЧКВ, за период пребывания в стационаре НФГ был назначен 43% больных, эноксапарин – 34%, комбинация НФГ с эноксапарином – 16%, фондапаринукс – 6%, комбинация НФГ с фондапаринуксом – 1%. Примечательно, что в регистре PRIC, как и в российском регистре РЕГИОН-ИМ, ни один больной не получил бивалирудин. Среди больных, которым проводилось ЧКВ, были те, которым была назначена монотерапия фондапаринуксом (7% – с ИМпСТ, 6% – с ИМбпСТ). Вероятно, данный факт можно объяснить неточным заполнением документации (очевидно, что большинство этих больных получили дополнительный болюс НФГ во время ЧКВ).

Отдельного внимания заслуживает переход с одного антикоагулянта на другой. Переход с НФГ на эноксапарин и с эноксапарина на НФГ не рекомендуется в связи со значительным повышением риска кровотечений. Если больной с ОКСбпСТ до ЧКВ получал эноксапарин, его применение следует продолжить и во время процедуры, чтобы исключить смену антикоагулянта во время вмешательства. В регистре РЕГИОН-ИМ 10% больных из группы консервативной тактики лечения ИМбпСТ и 16% больных из группы инвазивной тактики лечения ИМбпСТ получили комбинацию НФГ и эноксапарина, что не соответствует современным рекомендациям. Вероятнее всего, наличие таких комбинаций можно объяснить частым догоспитальным назначением НФГ с дальнейшим назначением НМГ в стационаре.

Парентеральная антикоагулянтная терапия при тромболитической терапии у больных с ИМпСТ

В качестве антикоагулянта первого выбора для лечения больных с ИМпСТ, подвергшихся ТЛТ, рекомендован эноксапарин (класс IA) [4]. Эти рекомендации основаны на результатах исследования ExTRACT-TIMI 25, вклю-

чавшего 20479 больных ИМпСТ. Было продемонстрировано преимущество применения эноксапарина в дозе, подобранной по массе тела и скорректированной в соответствии с возрастом и клиренсом креатинина, по сравнению со стандартной 48-часовой инфузией НФГ в снижении риска смерти и нефатального ИМ на 17% в ближайшие 30 дней (9,9 и 12% соответственно; $p < 0,0001$) вне зависимости от выбранного тромболитика [18].

Преимущество фондапаринукса по сравнению с НФГ у больных, которым был проведен тромболизис (в 73% случаев использовалась стрептокиназа), было показано в РКИ OASIS-6: частота смерти и повторного ИМ 10,9 и 13,6% соответственно (ОШ 0,79; при 95% ДИ 0,68–0,92; $p = 0,003$) [15]. Оказалось, что преимущество фондапаринукса реализуется в основном у больных, получивших стрептокиназу. Результаты данного исследования нашли отражение в клинических рекомендациях ЕОК, согласно которым, применение фондапаринукса внутривенно болюсно с последующим подкожным введением каждые 24 ч может быть рассмотрено при ТАТ именно стрептокиназой (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [4]. В клинических рекомендациях Американской ассоциации сердца по лечению больных с ОКСпСТ позиция в отношении применения фондапаринукса при ТАТ универсальная: допускается его применение с любым (в том числе с фибринспецифичным) тромболитиком [19]. В рекомендациях РКО по лечению больных с ИМпСТ, утвержденных в 2020 г., также независимо от используемого тромболитика фондапаринукс рекомендуется больным, получившим ТАТ, для снижения суммарного риска смерти или рецидива ИМ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B). Специально подчеркивается, что «... у больных, получивших другие, в том числе фибринспецифичные, тромболитики, он был как минимум не хуже НФГ. Не следует забывать, что фондапаринукс натрия – средство выбора при легкой и умеренной тромбоцитопении или при угрозе развития гепарининдуцированной тромбоцитопении».

Согласно данным многоцентрового проспективного исследования, основанного на испанском регистре RESPIRE, в которое в 2012–2013 гг. были включены 417 больных, подвергшихся «спасительному» ЧКВ (после неуспешной ТАТ), 22,3% не получали дополнительную терапию, 36,6% получили НФГ, 15,5% – абиксимаб, 10,5% – абиксимаб с НФГ, 5,7% – бивалирудин, 4,3% эноксапарин [20].

По данным регистра РЕГИОН–ИМ, на догоспитальном этапе в качестве адъювантной антикоагулянтной терапии с ТАТ чаще всего назначался НФГ (84%), эноксапарин был назначен 9% больных, 7% больных ввели другой НМГ. На госпитальном этапе частота назначения НМГ оказалась больше (35,3%), чем на догоспитальном, но уступала частоте назначения НФГ (64,4%). Примечательно, что назна-

чали фондапаринукс больным, получившим ТАТ, довольно редко (4%), что, по-видимому, связано с недостаточной осведомленностью о возможности назначения фондапаринукса у больных этой категории и его отсутствием в перечне препаратов скорой медицинской помощи.

Парентеральная антикоагулянтная терапия при консервативной тактике лечения больных с ИМпСТ

Препаратом выбора в антикоагулянтной терапии при консервативной тактике лечения больных ИМпСТ и ИМбпСТ ввиду наилучшего профиля безопасности и эффективности является фондапаринукс [5–7].

Преимущество фондапаринукса у больных с ИМпСТ без реперфузионной терапии по сравнению с НФГ и плацебо доказано в РКИ OASIS-6: частота смерти и повторного ИМ в группе фондапаринукса к 30-м суткам составила 12,2%, в группе контроля – 15,1% (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,65–0,98; $p = 0,003$) [15]. Несмотря на доказательную базу и высокий класс рекомендаций ЕОК и РКО для применения фондапаринукса в рамках консервативного лечения больных с ИМпСТ, по данным регистра РЕГИОН–ИМ только 3% больных без реперфузии миокарда получили в качестве антикоагулянтной терапии фондапаринукс. Наиболее часто назначались НФГ (54%), эноксапарин (28%) и комбинация НФГ с эноксапарином (14%).

Парентеральная антикоагулянтная терапия при лечении больных с ИМбпСТ

Ключевым РКИ, напрямую сравнившим терапию фондапаринуксом и эноксапарином у больных с ИМбпСТ, продемонстрировавшим более низкую 30-дневную смертность в группе фондапаринукса при равной с эноксапарином клинической эффективности, стало исследование OASIS-5. В отдаленной перспективе через 30 дней наблюдения снижение смертности в группе фондапаринукса достигалось за счет снижения смертности от кровотечений [14].

Результаты нескольких наблюдательных исследований также указывают на то, что использование фондапаринукса при ОКСбпСТ оказалось предпочтительнее НМГ, в первую очередь в связи с меньшим риском развития геморрагических осложнений. Данные ретроспективного многоцентрового обсервационного исследования, основанного на базе бразильского регистра ОКС, в который были включены 2282 больных, также подтверждают преимущество фондапаринукса перед эноксапарином в виде значимого снижения комбинированной конечной точки, включающей кардиогенный шок, повторный ИМ, смерть, инсульт и кровотечение (13,8% и 22% соответственно; ОШ 2,93; $p = 0,007$) и кровотечений (2,3% и 5,2% соответственно; ОШ 4,55; $p = 0,037$) [21]. По дан-

ным одного из самых крупных многоцентровых обсервационных исследований на базе шведского национального регистра SWEDHEART, в которое в 2006–2010 гг. были включены 40 616 больных с ИМбпСТ (медиана возраста 73 года, 37% женщины), в период пребывания в стационаре фондапаринукс по сравнению с НМГ ассоциировался с более низким риском развития больших кровотечений (1,1 и 1,8% соответственно; ОШ 0,54; 95% ДИ 0,42–0,70) и смерти (2,7 и 4,0% соответственно; ОШ 0,75; 95% ДИ 0,63–0,89), причем преимущество сохранялось в течение последующих 180 дней [22]. Тем не менее, несмотря на явные преимущества, фондапаринукс назначали реже, чем НМГ (36,4 и 63,6% соответственно) [22]. Результаты анализа другого проспективного многоцентрового регистра ARIAM-Andalucia, в который в 2015–2017 гг. были включены 2 094 больных с ИМбпСТ (медиана возраста 64 года, 27,7% женщины), госпитализированных в отделения кардиореанимации, также демонстрируют, что фондапаринукс используют реже, чем эноксапарин (18 и 82% соответственно), при этом наблюдалось увеличение частоты использования фондапаринукса на протяжении всего периода исследования (p для тренда $<0,0001$) [23]. Частота назначения фондапаринукса в РФ при ИМбпСТ несколько меньше, чем в Европе и США. В серии независимых российских регистров РЕКОРД (2007–2008 гг.), РЕКОРД-2 (2009–2011 гг.) и РЕКОРД-3 (2015 г.) среди больных с ОКСбпСТ частота применения фондапаринукса составляла 0,5, 8,1 и 11,6% соответственно [24]. Согласно регистру РЕГИОН–ИМ, ситуация с неоправданно редким применением фондапаринукса, эффективность и наибольшая безопасность которого доказаны у больных с ИМбпСТ, в российской клинической практике за последние 15 лет осталась почти неизменной: фондапаринукс был назначен лишь 7% больных с ИМбпСТ при консервативной тактике лечения. Таковую ситуацию можно объяснить определенным консерватизмом и недостаточной осведомленностью врачей о наличии альтернативы эноксапарину и НФГ. Следует отметить, что в ряде исследований показано преимущество фондапаринукса по сравнению с эноксапарином и с точки зрения экономической эффективности [25–28]. В 2015 г. Американская ассоциация сердца выпустила документ, регламентирующий медикаментозную терапию ОКС у больных с хронической болезнью почек (ХБП), согласно которому фондапаринукс является препаратом выбора у больных с III стадией ХБП (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) [29]. При этом в регистре РЕГИОН–ИМ фондапаринукс (монотерапия) в основном назначался больным без ХБП: на долю больных с ХБП ($\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) приходилось 18,2% от всех случаев назначения фондапаринукса.

В целом в российском регистре РЕГИОН–ИМ отмечается парадоксальная особенность назначения фондапаринукса именно больным без отягощенного анамнеза, с низким риском кровотечений: фондапаринукс чаще назначался больным без ХСН, без ИМ в анамнезе, в возрасте моложе 75 лет, с низким риском кровотечений по ARC-HBR. Подобная тенденция также отмечалась в шведском регистре SWEDHEART: больные, получившие фондапаринукс, по сравнению с больными, получившими эноксапарин, были в среднем на 2 года моложе, реже имели ХСН (14,5 и 18,7% соответственно) и ИМ в анамнезе (28,2 и 32,2% соответственно) [22]. В целом, согласно нашим данным, больные с высоким риском кровотечений по шкалам ARC-HBR и CRUSADE не получали более безопасную антикоагулянтную терапию.

Еще одним немаловажным отступлением от рекомендаций в российских реалиях, выявленным в ходе анализа регистра РЕГИОН–ИМ, явился не соответствующий клиническим требованиям способ введения НФГ: 19,3% больных с ИМ получали НФГ в виде подкожных инъекций, среди больных с ИМбпСТ частота подкожного введения НФГ составляла 25,2%, среди больных с ИМпСТ – 17,5%. Учитывая доказанную клиническую эффективность НФГ у больных с ОКС только в форме постоянной инфузии под контролем активированного частичного тромбoplastинового времени [30, 31], примерно четверть больных получали неэффективное лечение (подкожное введение), не соответствующее клиническим рекомендациям. Проблема не новая, результаты аналогичны опубликованным ранее данным отечественных регистров РЕКОРД-2 и РЕКОРД-3: НФГ в виде подкожных инъекций получили 31,5% больных с ОКСбпСТ [24].

Заключение

По данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН–ИМ, при всех стратегиях лечения больных инфарктом миокарда парентеральные антикоагулянты назначаются не в полном соответствии с клиническими рекомендациями. Несмотря на позицию в действующих клинических рекомендациях, вне зависимости от типа инфаркта миокарда, тактики лечения и клинических характеристик больного, наиболее часто применяемым парентеральным антикоагулянтом являлся нефракционированный гепарин, что особенно справедливо в отношении первичных сосудистых отделений. Несмотря на высокую эффективность и безопасность фондапаринукса, доказанную в многочисленных исследованиях, частота его назначения остается неоправданно низкой не только в Российской Федерации, но и в других странах. То же самое можно сказать про назначение эноксапарина больным, получившим тромболитическую терапию. Следует обратить внима-

ние на осведомленность врачей о последних клинических рекомендациях, в том числе о преимуществах фондапаринукса и эноксапарина при соответствующих стратегиях лечения. Во избежание потенциально увеличивающих риск кровотечений переходов между антикоагулянтными препаратами, назначаемыми бригадой скорой медицинской помощи и врачами на госпитальном этапе, представляется целесообразным свести к минимуму догоспитальное назначение парентеральной антикоагулянтной терапии и ограничить ее сопровождением тромболитической терапии. Важным элементом в контексте назначения парентеральной антикоагулянтной терапии при инфаркте миокарда является преемственность между всеми звеньями оказания медицинской помощи для достижения оптимальной эффективности и безопасности проводимой терапии.

Ограничения исследования

В регистре принимают участие только стационары, входящие в инфарктную сеть, что исключает анализ случаев острого инфаркта миокарда в непрофиль-

ных стационарах; в настоящее время не все регионы Российской Федерации принимают участие в программе регистра. Как и в большинстве подобных регистров, не удастся включить всех больных инфарктом миокарда, госпитализированных в стационар, существует определенный отбор.

Благодарности

Благодарим компанию «Астон Консалтинг» за техническую организацию и ведение регистра «РЕГИОН-ИМ» и отдельно Наталию Юрьевну Дмитриеву за статистическую и аналитическую подготовку данных.

Авторы выражают благодарность компаниям «Амджен», «АстраЗенека», «Берингер Ингельхайм», «Новартис», «Аспен», «Санофи», «Эббот», «Акрихин», «Евросервис», «Р-ФАРМ» за поддержку регистра РЕГИОН-ИМ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 30.06.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *European Heart Journal*. 2006;27(19):2285–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl196
- Puymirat E, Battler A, Birkhead J, Bueno H, Clemmensen P, Cottin Y et al. Euro Heart Survey 2009 Snapshot: regional variations in presentation and management of patients with AMI in 47 countries. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2013;2(4):359–70. DOI: 10.1177/2048872613497341
- Boytssov S.A., Shakhnovich R.M., Erlikh A.D., Tereschenko S.N., Kukava N.G., Rytova Yu.K. et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI – Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2021;61(6):41–51. [Russian: Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., Терещенко С.Н., Кукава Н.Г., Рытова Ю.К. и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ – Российский РЕГИСТР Острого иНфаркта миокарда. *Кардиология*. 2021;61(6):41–51]. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1595
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H 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). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289–367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
- Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):251–310. [Russian: Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):251–310]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103
- Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishnikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):149–202. [Russian: Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищников Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):149–202]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4449
- Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C, Cohen M, Zeymer U 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
- Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulangier B, Cohen M, Goldstein P et al. 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(9792):693–703. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60876-3
- Cassese S, Byrne RA, Laugwitz K-L, Schunkert H, Berger PB, Kastrati A. Bivalirudin versus heparin in patients treated with percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2015;11(2):196–203. DOI: 10.4244/EIJY14M08_01
- Capodanno D, Gargiulo G, Capranzano P, Mehran R, Tamburino C, Stone GW. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary PCI: An updated meta-analysis of 10,350 patients from five randomized clinical trials. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2016;5(3):253–62. DOI: 10.1177/2048872615572599
- Erlinge D, Koul S, Eriksson P, Scherstén F, Omerovic E, Linder R et al. Bivalirudin versus heparin in non-ST and ST-segment elevation myocardial infarction – a registry-based randomized clinical trial in the SWEDEHEART registry (the VALIDATE-SWEDEHEART trial). *American Heart Journal*. 2016;175:36–46. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.02.007

13. Wester A, Attar R, Mohammad MA, Isma N, James S, Omerovic E et al. Bivalirudin Versus Heparin Monotherapy in Elderly Patients With Myocardial Infarction: A Prespecified Subgroup Analysis of the VALIDATE-SWEDEHEART Trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(4):e008671. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008671
14. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB et al. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(14):1464–76. DOI: 10.1056/NEJMoa055443
15. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB et al. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The OASIS-6 Randomized Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2006;295(13):1519–30. DOI: 10.1001/jama.295.13.joc60038
16. The FUTURA/OASIS-8 Trial Group, Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D 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: The Journal of the American Medical Association*. 2010;304(12):1339–49. DOI: 10.1001/jama.2010.1320
17. Caldeira D, Pereira H, Marques A, Alegria S, Calisto J, Silva PC da et al. Adjuvant antithrombotic therapy in ST-elevation myocardial infarction: Contemporaneous Portuguese cross-sectional data. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2019;38(11):809–14. DOI: 10.1016/j.repc.2019.02.015
18. Gabriel RS, White HD. ExTRACT-TIMI 25 trial: clarifying the role of enoxaparin in patients with ST-elevation myocardial infarction receiving fibrinolysis. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2007;5(5):851–7. DOI: 10.1586/14779072.5.5.851
19. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(4):e78–140. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.019
20. De la Torre Hernández JM, Sadaba Sagredo M, Telleria Arrieta M, Gimeno de Carlos F, Sanchez Lacuesta E, Bullones Ramírez JA et al. Antithrombotic treatment during coronary angioplasty after failed thrombolysis: strategies and prognostic implications. Results of the RESPIRE registry. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):212. DOI: 10.1186/s12872-017-0636-9
21. Soeiro A de M, Silva PGM de B e, Roque EA de C, Bossa AS, César MC, Simões SA et al. Fondaparinux versus Enoxaparin - Which is the Best Anticoagulant for Acute Coronary Syndrome? - Brazilian Registry Data. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;107(3):239–44. DOI: 10.5935/abc.20160127
22. Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L, Carrero JJ, Evans M, Spaak J et al. Association Between the Use of Fondaparinux vs Low-Molecular-Weight Heparin and Clinical Outcomes in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA*. 2015;313(7):707–16. DOI: 10.1001/jama.2015.517
23. Almendro-Delia M, Izquierdo-Bajo Á, Madrona-Jiménez L, Blanco-Ponce E, Seoane-García T, García-del Río M et al. Fondaparinux versus enoxaparin in the contemporary management of non-ST-elevation acute coronary syndromes. Insights from a multicenter registry. *International Journal of Cardiology*. 2021;332:29–34. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.02.081
24. Erlikh A.D. Fondaparinux in acute coronary syndrome without ST segment elevation – justification for using and real clinical practice. *Atherothrombosis*. 2018;1:26–32. [Russian: Эрлих А.Д. Фондапаринукс при остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST – обоснование для использования и реальная клиническая практика. *Атеротромбоз*. 2018;1:26-32]. DOI: 10.21518/2307-1109-2018-1-26-32
25. Pepe C, Machado M, Olimpio A, Ramos R. Cost-effectiveness of fondaparinux in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2012;99(1):613–22. DOI: 10.1590/S0066-782X2012005000060
26. Kossovsky M, Keller P, Mach F, Gaspoz J. Fondaparinux versus enoxaparin in the management of acute coronary syndromes in Switzerland: A cost comparison analysis. *Swiss Medical Weekly*. 2012;142:w13536. DOI: 10.4414/sm.w.2012.13536
27. Permsuwan U, Chaikunapruk N, Nathisuwan S, Sukonthasarn A. Cost-Effectiveness Analysis of Fondaparinux vs Enoxaparin in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome in Thailand. *Heart, Lung and Circulation*. 2015;24(9):860–8. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.02.018
28. Alfonso Ross Terres J, Lozano-Ortega G, Kendall R, Sculpher MJ. Cost-effectiveness of fondaparinux versus enoxaparin in non-ST-elevation acute coronary syndrome in Canada (OASIS-5). *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015;15(1):180. DOI: 10.1186/s12872-015-0175-1
29. Washam JB, Herzog CA, Beitelshes AL, Cohen MG, Henry TD, Kapur NK et al. Pharmacotherapy in Chronic Kidney Disease Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(12):1123–49. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000183
30. Telford AnneM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *The Lancet*. 1981;317(8232):1225–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)92399-0
31. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *The Lancet*. 1990;336(8719):827–30. DOI: 10.1016/0140-6736(90)92336-G