

На правах рукописи

Староха Елена Александровна

**СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНА (ЭНОКСАПАРИНА),
ЕГО СОЧЕТАНИЯ С ФЕНИЛИНОМ
И НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО ГЕПАРИНА
У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ
БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

14.00.06 – кардиология

Томск – 2002

Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском университете и НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН

Научные руководители: доктор медицинских наук,
профессор Марков В.А.
кандидат медицинских наук,
доцент Попонина Т.М.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,
профессор Дудко В.А.
доктор медицинских наук,
профессор Гриднева Т.Д.

Ведущая организация: Новосибирская государственная медицинская академия.

Защита состоится “____” (сентября) 2002 г. в (____) часов на заседании диссертационного совета Д 001.036.01 в НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН по адресу : г. Томск, ул. Киевская, 111 – а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН.

Автореферат разослан “____” (месяц) 2002 года

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Ворожцова И.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без зубца Q (острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST) представляют собой важную медицинскую проблему, являясь одной из наиболее частых причин госпитализации, приводя к рецидивированию стенокардии в течение года примерно в 20% случаях, крупноочаговому инфаркту миокарда и смерти от 8% до 16% случаев за 1 месяц наблюдения (Klootwijk P., Lenderink T., Meij S. et al., 1999).

Значительный прогресс в изучении патофизиологии острой коронарной недостаточности, достигнутый в последнее время, позволил разработать новые подходы к лечению этого состояния. Установлено, что рефрактерность острых коронарных синдромов к терапии связана с неоднородностью их патофизиологии, сохранением нестабильности бляшек в коронарных артериях и повышенной свертываемостью крови в течение нескольких недель после развития ИМ (Farb V.A., Tang A.L., 1996; Falk E., Fuster V., 1995).

При выборе лечебной тактики в этих случаях остаются неясными подходы к назначению препаратов, нормализующих свертывающую и противосвертывающую систему крови, сравнительная эффективность НФГ и НМГ (Грацианский Н.А., Явелов И.С., Покровская Е.В., 2000). Одним из преимуществ НМГ (Сидоренко Б.А., Заикина Н.В., Преображенский Д.В., 1998; Cohen M., Demers C., Gurfinkel E.P. et al, 1997) является надёжный, длительный и предсказуемый эффект при подкожном введении. Однако данные различных авторов о продолжительности эффекта после курсового лечения НМГ разноречивы (Cohen M., Demers C., Gurfinkel E.P. et al, 1997; FRISK study group, 1996; FRISK II Investigations, 1999).

В последнее время в связи с потребностью в длительной терапии антикоагулянтами у больных, перенесших ОКС, возобновился интерес к группе непрямых антикоагулянтов (Панченко Е.П., 2001). Между тем, имеющиеся данные о роли оральных антикоагулянтов в лечении ОКС немногочисленны. Следует отметить, что исследований по изучению эффективности сочетанного назначения непрямых антикоагулянтов и эноксаприна у больных ОКС без подъёма сегмента ST не проводилось. Комбинированная терапия непрямыми антикоагулянтами и эноксапарином изучена и доказана лишь в отношении венозного тромбоза (Leroyer C., Bressollette L., Oger E. et al, 1998). В связи с тем, что активация свёртывания крови обнаруживается дольше, чем клинические признаки обострения ИБС, представляется актуальным удлинить сроки лечения противотромботическими средствами. Однако вопрос об оптимальных сроках назначения противотромботических средств до сих пор не изучен. Перечисленные обстоятельства определяют актуальность выбранной темы и целесообразность проведения данного исследования.

Цель исследования

Изучить влияние низкомолекулярного гепарина эноксапарина, а также его сочетания с фенилином в сравнительном аспекте с нефракционированным гепарином на клиническое течение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

Задачи исследования

1. Изучить частоту рецидивов стенокардии, повторных ИМ, внезапной коронарной смерти, необходимости процедуры реваскуляризации миокарда у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от назначения им эноксапарина, сочетания эноксапарина и фенилина или нефракционированного гепарина.
2. Оценить профиль безопасности, сравнив частоту побочных явлений (геморрагических осложнений, тромбоцитопении) при проведении терапии эноксапарином, сочетанием эноксапарина и фенилина и НФГ.
3. Провести сравнительную оценку влияния терапии эноксапарином и НФГ на уровень антитромбина-III в крови.
4. Рассчитать сравнительную фармако-экономическую эффективность применения изучаемых антикоагулянтов в условиях г. Томска.

Научная новизна

Впервые проведено исследование клинической эффективности сочетания эноксапарина и фенилина при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q и выявлена его высокая действенность. Разработана математическая модель риска снижения концентрации АТ III в крови с целью прогнозирования эффекта гепаринов и их дифференцированного назначения.

Практическая значимость

Использование разработанной математической модели риска снижения уровня физиологического антикоагулянта антитромбина III в крови при лечении гепарином даёт возможность индивидуального назначения лечения больных ОКС без подъема сегмента ST внутривенной инфузией НФГ, либо НМГ эноксапарином, либо сочетанием последнего с оральным антикоагулянтом.

Внедрение

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, а также в учебный процесс на курсе кардиологии кафедры факультетской терапии Сибирского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 3 статьи, в том числе одна в зарубежной печати.

Апробация работы

Основные материалы работы доложены на:

- VI Всероссийском съезде кардиологов, Москва, 1999;
- Международной научной конференции «Атеротромбоз-проблема современности», Москва, 1999;
- V Всероссийской конференции «Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения», Москва, 2000;
- Конференции, посвящённой 110-летию кафедры факультетской терапии СГМУ, Томск, 2000;
- IV ежегодной сессии Кемеровского кардиологического центра СО РАМН, Кемерово, 2000;
- I национальном конгрессе кардиологов, Москва, 2000;
- Конкурсе молодых учёных в ПТУ «Современные техника и технологии СТТ,2000», Томск, 2000;
- VI национальной конференции «Атеротромбоз и АГ», Москва,2001;
- V Сибирской научно-практической конференции, посвященной вопросам кардиологии, Красноярск, 2001;
- Кафедральном совещании кафедры факультетской терапии с курсом кардиологии СГМУ, Томск, 2002;
- Экспертном совете НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск, 2002.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 120 листах машинописного текста. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы (208 источника), иллюстрирована 8 таблицами и 12 рисунками.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эффективность эноксапарина в лечении острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST не уступает и даже в некоторых отношениях превосходит эффективность нефракционированного гепарина. Эноксапарин предпочтительнее назначать больным, имеющим риск снижения АТ III.
2. Сочетанное лечение больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST эноксапарином и фенилином способствует достоверному уменьшению частоты коронарных событий: частоты рецидивов стенокардии за 30 дней и частоты развития инфаркта миокарда за 150 дней по сравнению с монотерапией эноксапарином.
3. Прогнозируемая экономическая эффективность при лечении больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST эноксапарином выше, чем при лечении этих больных гепарином.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, проспективное. Под наблюдением находилось 148 больных, из них - 75 мужчин старше 40 лет и 63 женщины (в менопаузе не менее 1 года).

Клиническая характеристика обследованных больных

Критериями включения в исследование были:

Информированное согласие больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.

Клинические – стенокардия покоя продолжительностью не менее 15-20 минут, возникшая на протяжении последних 48 часов на фоне впервые возникшей или прогрессирующей стенокардии напряжения в течение последнего месяца или повторяющиеся продолжительные приступы стенокардии с подозрением на инфаркт миокарда без зубца Q.

ЭКГ–критерии: транзиторная или персистирующая патологическая депрессия сегмента ST на 0,1 мВ или более, инверсия T на 0,1 мВ или более, по меньшей мере, в двух соседних отведениях без патологического зубца Q в информативных отведениях или сочетание этих признаков.

У больных, включенных в исследование, было документировано наличие ИБС (рубцовые изменения на ЭКГ, инфаркт миокарда в анамнезе, гемодинамически значимые атеросклеротические изменения в сосудах, выявленные при коронарной ангиографии).

Пациентов не включали в исследование, если они имели: 1) острый Q-позитивный инфаркт миокарда; 2) перенесенную операцию реваскуляризации (АКШ или ЧТКА) или другую обширную операцию, выполненную в предшествующие 2 месяца; 3) прием пероральных антикоагулянтов в течение 5 предшествующих дней, лечение гепарином в терапевтических дозах в течение последних 24 часов либо недавно проводившуюся противотромботическую и тромболитическую терапию; 4) наличие противопоказаний к приему антикоагулянтов, 5) любое другое известное заболевание, способствующее риску кровотечения; 6) острую или хроническую почечную недостаточность с уровнем сывороточного креатинина >180 мкмоль/л; 7) тяжелые заболевания печени (ПТИ $<50\%$) или поджелудочной железы; 8) тромбоцитопению (количество тромбоцитов менее 100×10^9 /л); 9) клинически значимую, по мнению исследователя, анемию (Hb <125 г/л у мужчин и Hb < 110 г/л у женщин.); 10) гиперчувствительность к гепаринам; 11) нежелание больного участвовать в исследовании.

Клиническая характеристика исследованных пациентов

Показатель	Группы больных		
	гепарин, n=64	эноксапарин, n=64	эноксапарин+фенилин, n=20
Из них мужчин, n (%)	37 (58)	38(59)	12 (60)
Возраст (M±ст. откл)	59,4±12,6	60,3±12,4	60,9±11,8
Критерии включения:			
- ИС, n (%)	29 (45,3)	30 (46,9)	9 (45)
- М/о ИМ, n (%)	35 (54,7)	34 (53,1)	11 (55)
Изменения на ЭКГ			
Инверсия зубца Т, n (%)	36 (56,3)	35 (54,7)	11 (55)
Депрессия ST, n (%)	41 (64,1)	40 (62,5)	12 (60)
Без изменений, n (%)	6 (9,38)	6 (9,38)	1 (5)
Факторы риска			
Продолжение курения, n (%)	36 (56,3)	34 (53,1)	11 (55)
АГ, n (%)	52 (81,3)	54 (84,4)	14 (70)
СД, n (%)	11(17,2)	11(17,2)	3 (15)
Отягощенная наследственность, n (%)	46(71,9)	47 (73,4)	14 (70)
Дислипотеидемия, n (%)	41 (64,1)	42 (65,6)	13 (65)
Предшествующие			
ИМ в анамнезе, n (%)	27 (42,2)	24 (37,5)	7 (35)
СН:			
I фк по NYHA, n (%)	18 (28,1)	21 (32,8)	6 (30)
II фк, n (%)	9 (14,1)	9 (14,1)	3 (15)

В целом группы были однородны по возрасту, половому составу, критериям включения, факторам риска и предшествующим заболеваниям.

Больные, методом случайной выборки, были разделены на 3 группы. Контрольная группа (64 чел.): больные получали нефракционированный гепарин. Гепарин назначали первоначально в виде болюса в дозе 5 000 ЕД, а затем в виде внутривенной инфузии со скоростью 1000-1500 ЕД/час в течение 48-72 часов с последующим переходом на подкожное введение в той же суточной дозе под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Критерием перехода на подкожные инъекции гепарина было достижение клинической стабилизации (отсутствие рецидива стенокардии в течение не менее 48 часов). Продолжительность внутривенной инфузии составила 3,2±2,1 суток (медиана 3 сут.).

Вторая группа (64 чел.): больные получали эноксапарин. Эноксапарин назначали в дозе 1 мг/кг тела подкожно два раза в день. Длительность введения эноксапарина составляла от 2 до 8 суток (в среднем 3,6±2,3 дней; медиана 3,5 сут.) и определялась по усмотрению лечащего врача. Критерием отмены являлось достижение клинической стабилизации.

Третья группа (20 чел.) отличалась от предыдущих групп тем, что пациентам на фоне подкожного введения эноксапарина дополнительно назначали антикоагулянт непрямого действия фенилин в дозе, снижающей протромбиновый индекс (ПТИ) до 40–60% либо удлиняющей МНО до 2-3. Фенилин назначали по 3 таблетки (0,03 г) три раза в день, что составляло 0,9 г препарата в сутки. Затем доза подбиралась в соответствии с уровнем ПТИ или международным нормализованным отношением (МНО), которые в течение первых нескольких дней определялись 1 раз в сутки. Фенилин отменяли через 150 дней. Таким образом, в течение первых дней лечения больные получали одновременно 2 антикоагулянта с различными механизмами действия: эноксапарин и фенилин. Затем в течение 150 дней только фенилин.

Больные всех групп получали аспирин от 125 до 325 мг/день и были сопоставимы по частоте назначения внутривенных инфузий нитратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ, гиполипидемической терапии.

Клиническое течение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST оценивали по данным общепринятых физикального, рентгенологического, электро-, эхокардиографического и лабораторных методов исследования.

Исследование системы гемостаза, реологии крови, общего клинического анализа крови проводили на 1-8-15-30-150-е сутки наблюдения. Тромбоциты, гемоглобин и гематокрит определяли через каждые два дня во время применения препаратов. Исследование коагуляционного звена гемостаза: протромбиновое время (Quick A.J., 1966, в модификации Туголокова В.Н., 1974) с расчетом ПТИ, тромбиновое время (Biggs R. M. и Macfarlane R.G., 1962), международное нормализованное отношение (МНО) с использованием тромбопластина фирмы «Технология-стандарт» (Барнаул), общий фибриноген (Рутберг Р.А., 1961 в модификации Иванова Е.П., 1972), фибриноген «В» (Cummine L. и Lyons F., 1948), ортофенантролиновый тест (Елыкомов В.А. и Момот А.П., 1985), АЧТВ (Caen J.,

1968). Антикоагуляционное звено гемостаза оценивали по содержанию антитромбина-III (Hensen A., Loeliger E. и модификации Бишевского К.М., 1980). Исследование системы гемостаза, общего клинического анализа крови проводили на базе лаборатории НИИ кардиологии (научный руководитель – к.м.н. Сулова Т.Е.)

Для статистической обработки полученных данных применяли программы: «Microsoft Excel» и «Statistica for Windows». Для описания средних величин использовали среднюю \pm стандартное отклонение; медиану. Для оценки достоверности отличий сравниваемых средних величин при нормальном распределении применяли t-тест Стьюдента для сопряженных и несопряженных совокупностей, а при отсутствии нормального распределения – критерии знаков, Вилкоксона, Манна-Уитни и их обобщения. Нулевой считали гипотезу о равенстве средних. Достижение конечных точек (выживаемость) описывали в процентах. Для описания 150 - дневной выживаемости строили графики актуарной выживаемости. Математические модели: использовали программу "Statistica for Windows", в частности ее модули "Cluster analysis", "Discriminant analysis" (Stepwise), "ST: Neural Networks".

Фармакоэкономическую эффективность рассчитывали при помощи применения экономического моделирования путём построения «дерева решений». Калькуляция проводили согласно перечню медицинских услуг, оказываемых НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН за 2002 год по тарифному соглашению к договорам на оказание специализированной помощи по программам добровольного медицинского страхования (ДМС).

Изучаемые конечные точки. Основные конечные точки (первичные критерии оценки) обозначены нами, как: «смерть», «инфаркт миокарда», «рецидив стенокардии», необходимость в экстренной реваскуляризации (ЧТКА, АКШ) и комбинация исходов. Конечные точки оценивались на 8, 15, 30, 150 дни.

«Смерть»: эта конечная точка определялась в том случае, если смерть наступила в результате коронарных событий. Если смерть наступала в результате других причин (несчастные случаи и пр.), в анализе выживаемости эти наблюдения не принимались в расчет.

«Инфаркт миокарда» диагностировался в случае типичных стадийных изменений ЭКГ, появления новых патологических зубцов Q на ЭКГ, повышения активности общей КФК более, чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы, появлению признаков резорбционно – некротического синдрома.

«Рецидив стенокардии» определялся как загрудинные боли, схожие по характеру с теми, которые были при поступлении, требующие возобновления инфузии нитроглицерина или гепарина. Под «синдромом рикошета» мы понимали рецидив стенокардии, если он случался с момента уменьшения дозы гепарина и в течение 5 дней после его отмены.

«Реваскуляризация» (посредством чрескожной транслюминальной ангиопластики или аортокоронарного шунтирования) считалась неотложной, если у пациентов наблюдалось отсутствие или недостаточный эффект консервативной терапии в течение 3-5 дней. Операции реваскуляризации проводились больным во время госпитализации, а также и при последующих поступлениях, всего на

протяжении 150 дней. Плановая реваскуляризация проводилась одинаково часто в обеих группах и в конечные точки она не включена.

«Комбинация исходов» включала в себя сумму рецидивов стенокардии, нефатальных крупноочаговых инфарктов миокарда, летальных исходов и операции реваскуляризации.

Безопасность считалась вторичным критерием оценки; основные изучавшиеся признаки при этом были: сильное и слабое кровотечение, тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$), аллергические реакции.

Кровотечение классифицировалось как сильное, если оно приводило к падению гемоглобина на ≥ 20 г/л, требовало гемотрансфузии, было интракраниальным или кровотечением, повлекшим смерть или прекращение исследуемого лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Сравнительная оценка эффективности применения и влияния нефракционированного гепарина и низкомолекулярного гепарина эноксапарина на изучаемые конечные точки у больных острым коронарным синдромом ОКС без подъема сегмента ST

Частота развития рецидива стенокардии у больных ОКС без подъема сегмента ST, получавших НФГ, составила 15,6% к 8 дню, в то время как у больных, получавших эноксапарин, она была 12,5% ($p > 0,05$). К 15,30 и 150 дню наблюдения частота рецидива стенокардии в указанных группах больных составила 25 и 21,9%, 26,6 и 26,6 %, 32,8 и 29,7% соответственно. Различия между группами оказались статистически недостоверными, возможно, из-за недостаточного количества больных в группах. Нами дополнительно выявлена некоторая особенность вклада рецидива стенокардии в «комбинацию исходов». У пациентов, получавших НФГ, к 15-му дню процент рецидива стенокардии в «комбинации исходов» увеличивается, оставаясь на одном уровне с 30 по 150 день, а у пациентов, получавших эноксапарин, происходит постоянное снижение его доли (процента) рецидива стенокардии среди других конечных точек. По-видимому, это связано с меньшей частотой синдрома рикошета у пациентов, получавших эноксапарин: она была достоверно ($p < 0,05$) меньше, почти в 2 раза, чем у пациентов, получавших НФГ. Некоторые авторы (Demers С., Cohen M., Gurfinkel E.P, 1997) не отмечают появления «синдрома рикошета» при лечении эноксапарином, однако рецидивы стенокардии, расцененные нами, как и другими авторами (Явелов И.С., Покровская Е.В. и соавт., 1999) как синдром рикошета у пациентов, получавших НФГ, имелись в 25% случаев, а у пациентов, получавших эноксапарин, только в 10,9% случаев.

Обнаружена тенденция к снижению частоты развития крупноочагового инфаркта миокарда у пациентов, получавших эноксапарин, на всем протяжении периода наблюдения. Частота развития крупноочагового инфаркта миокарда в группе больных, получавших НФГ, к 8 дню составила 7,81%, а у больных, получавших эноксапарин, она была 1,56%. К 15,30 и 150 дню наблюдения частота крупноочагового инфаркта миокарда в указанных группах больных составила 7,81

и 4,69%, 7,81 и 4,69%, 1,72 и 1,25% соответственно. Однако различия в накопленных пропорциях статистически не достоверны.

Количество смертельных исходов, наступивших в результате коронарных событий, в группе пациентов, получавших эноксапарин, равнялось нулю, в то время, как в группе НФГ за 150 дней наблюдался 1 случай внезапной коронарной смерти. Статистически обоснованных выводов в данном случае сделать невозможно, поскольку число наблюдений относительно невелико.

Наблюдается тенденция к снижению частоты «комбинации исходов» при применении эноксапарина. Хотя различия в группах, леченных эноксапарином и НФГ, не достоверны, наименьшее значение p , равное 0,06, наблюдается на 150 день. В международном исследовании ESSENCE эти различия были достоверными, так как в исследование было включено более 3000 пациентов. Так, комбинированный критерий, включавший случаи смерти, ИМ, рецидивы стенокардии, необходимости реваскуляризации, имел место у 32% больных, получавших эноксапарин; в то же время среди больных, получавших НФГ, он составил 35,7% ($p=0,02$). В нашем исследовании эти цифры составили 31,5% и 42,1% соответственно ($p>0,05$).

Таким образом, судя по полученным нами данным в отношении изучаемых конечных точек, эффективность эноксапарина, по крайней мере, не уступает эффективности гепарина. Однако при лечении эноксапарином достоверно реже возникал «синдром рикошета», чем при лечении НФГ. Имеется тенденция к уменьшению развития числа крупноочаговых инфарктов миокарда и суммы конечных точек за 150 дней. Поскольку после 15 дней исследования ни кровотечений, ни гематом, ни тромбоцитопений не отмечалось ни в одной группе, профиль безопасности эноксапарина нами оценен только по данным, полученным в первые 15 дней лечения.

Частота этих осложнений представлена в таблице 2.

Таблица 2

Частота возникновения геморрагических осложнений в первые 15 дней исследования.

Осложнения	НФГ (n= 64)	эноксапарин (n= 64)
Большое кровотечение, n (%)	1 (1,56)	0
Гематомы, n (%)	10 (15,6)	14 (21,9)
Тромбоцитопения, n (%)	2 (3,13)	0

У пациентов, получавших гепарин, частота подкожных гематом в местах инъекций наблюдалась в 15,6% случаев, а у пациентов, получавших эноксапарин – в 21,9% ($p=0,4$) случаев. Различие было статистически недостоверным.

Тромбоцитопения была выявлена у 2 (3,13%) пациентов, которым назначался НФГ. Клинически эта тромбоцитопения никак себя не проявляла. Необходимо также отметить, что

ни один из статистических тестов не показал достоверного отличия в изменениях

концентрации гемоглобина, гематокрита на фоне лечения по сравнению с исходными показателями. При лечении эноксапарином случаев тромбоцитопении не наблюдалось. Наши результаты соответствуют данным, полученным в других исследованиях (Cohen M. et al., 1997; Явелов И.С., Покровская Е.В. и соавт., 2001).

Таким образом, включение эноксапарина в лечение ОКС без подъема сегмента ST не вызывает осложнений, связанных с большими кровотечениями, по сравнению с лечением НФГ.

2. Сравнительная оценка влияния терапии нефракционированным гепарином и низкомолекулярным гепарином эноксапарином на уровень АТ III в крови у больных острым коронарным синдромом ОКС без подъема сегмента ST

По данным литературы (Toschi V., Gallo R. et al., 1997) у 75% больных с нестабильной стенокардией установлено сниженное содержание АТ III по сравнению с показателями здоровых лиц.

Наши данные показывают, что в группе больных, получавших НФГ, на 8 день после начала его применения отмечено снижение средней концентрации АТ III, а также увеличение стандартного отклонения от средней, что связано с увеличением размаха значений концентрации АТ III в отличие от группы больных, получавших эноксапарин. Увеличение этого размаха обусловлено тем, что у 45,3% пациентов происходило падение концентрации АТ III в ответ на гепаринотерапию. Как показывает наш опыт, у таких больных исходное значение АТ III могло быть и в пределах нормы. Для того, чтобы определить, у каких пациентов можно предполагать такое снижение, была разработана математическая модель риска снижения концентрации АТ-III при применении гепарина.

Прогностические факторы, вошедшие в нашу модель, частично совпадают с факторами, выделенными другими авторами, прогнозирующими исходы ИБС (Никитин Н.П. 1999, Lamas G.A. 1987). Особенностью модели, полученной в настоящем исследовании, является то, что в нее вошли достаточно простые показатели. Особенностью вообще регрессионных моделей является то, что они могут быть широко использованы применительно к новым данным при помощи самых распространенных программ для персональных компьютеров и даже калькуляторов. Настоящая модель, в силу того, что в ней задействовано небольшое количество исходных факторов, имеет дополнительные преимущества, так как значительно упрощается ее практическое использование.

Для выбора самых значимых признаков был использован кластерный анализ. Выбраны признаки, определяющие наибольшую объединяющую дистанцию между кластерами. Для проведения математической обработки фактического материала использовался пошаговый дискриминантный анализ. Математическая модель основана на данных двух групп пациентов: 1) имеющих выраженное снижение концентрации АТ-III в крови при назначении НФГ, 2) не имеющих выраженного снижения концентрации АТ-III в крови при назначении НФГ.

В результате проведенного анализа была определена разделяющая функция. В нее вошло 5 клинических показателей: давность заболевания, возраст,

функциональный класс сердечной недостаточности, количество перенесенных ранее ИМ, исходный уровень АТ-III. Коэффициенты и константы разделяющей функции представлены в таблице 3.

Падение концентрации АТ-III вероятнее, если значение функции для группы коэффициентов 1 больше значения функции для группы коэффициентов 2. И наоборот, отсутствие падения концентрации АТ-III вероятнее, если значение функции для группы коэффициентов 1 меньше значения функции для группы 2. Функция выглядит следующим образом:

Выражение «при применении НФГ произойдет падение концентрации АТ-III»
 = ИСТИНА, если $(23,2534 \times (\text{стаж}) + 13,9912 \times (\text{возраст}) + \dots - 0,0001252 \times (\text{АТ-III}) - 44,378) > (22,6741 \times (\text{стаж}) + 13,9621 \times (\text{возраст}) + \dots + 0,004932 \times (\text{АТ-III}) - 39,568)$;
 = ЛОЖЬ, если $(23,2534 \times (\text{стаж}) + 13,9912 \times (\text{возраст}) + \dots - 0,0001252 \times (\text{АТ-III}) - 44,378) < (22,6741 \times (\text{стаж}) + 13,9621 \times (\text{возраст}) + \dots + 0,004932 \times (\text{АТ-III}) - 39,568)$

Таблица 3
 Коэффициенты и константы разделяющей функции в математической модели риска падения концентрации АТ-III при назначении гепарина.

Показатели	k ₁	k ₂
k _{стаж}	23,2534	22,6741
k _{возраст}	13,9912	13,9621
k _{ФКСН}	9,1334	9,1783
k _{ИМ}	0,23417	0,23316
k _{АТ-III}	-0,0001252	0,004932
Константа	-44,378	-39,568

Условные обозначения:

- Стаж** - длительность анамнеза ИБС, лет;
- Возраст** – возраст пациента, лет;
- ФКСН** – функциональный класс СН по NYHA, от 0 до 4.
- ИМ** – количество перенесенных ранее ИМ, 0, 1, 2 и т.д.
- АТ-III** – исходная концентрация АТ-III, %.

соотношением показателей. Серьезных отличий между подгруппами, за некоторыми исключениями, нет.

Учитывая, что возраст больных был предиктором, включённым в модель, средний возраст больных в подгруппах А оказался меньше, чем в подгруппах с

При проверке настоящей математической модели обнаружено, что чувствительность метода оценки прогноза – 89,2%, а специфичность – 82,6%.

Пользуясь настоящей математической моделью, больные были разделены на 2 подгруппы: подгруппа А – больные, у которых математическая модель показывала отсутствие риска падения концентрации АТ III; подгруппа В – больные, у которых риск падения концентрации АТ III имел место. Клиническая характеристика полученных подгрупп представлена в таблице 4. В целом группы больных, получавших НФГ и эноксапарин, разбились на подгруппы с примерно одинаковым

предсказанным риском снижения АТ III, что и обусловило большее количество мужчин в подгруппах А. Также, в этих подгруппах было меньше больных с ИМ в анамнезе и сердечной недостаточностью. Учитывая, что в подгруппах В возраст больных был выше, то такой фактор, как сахарный диабет, встречался чаще.

Выявлено, что у пациентов, получавших НФГ и имеющих падение концентрации АТ III, количество конечных точек к 150 дню значительно и достоверно ($p < 0,01$) больше. Накопленная пропорция у них составила 73,68%, в то время как у пациентов, не имеющих падения АТ III, она составила 32,35%. У пациентов, получавших эноксапарин, такого достоверного отличия не обнаружено. Накопленная пропорция совокупных конечных точек при вычисленном риске падения концентрации АТ III составляет 51,11%, а при отсутствии такого риска – 35,41%, отличия не достоверны.

Таблица 4

Клиническая характеристика исследованных пациентов, в зависимости от отсутствия или наличия риска падения концентрации АТ III в крови

Показатель	Группы больных			
	Гепарин, n=64		Эноксапарин, n=64	
	А	В	А	В
Всего, n	35 (54,7)	29 (45,3)	36 (56,3)	28 (43,8)
Из них мужчин, n (%)	24 (37,5)	13 (20,3)	26 (40,6)	12 (18,8)
Возраст (M±ст. откл)	53,6±12,3	66,7±10,2	54,2±10,8	64,3±11,8
НС, n (%)	17(26,6)	12 (18,8)	15 (23,4)	28 (43,8)
М/о ИМ, n (%)	20 (31,3)	15 (23,4)	10 (15,6)	11 (17,2)
Изменения на ЭКГ				
Инверсия зубца Т, n (%)	17 (26,6)	19 (29,7)	23 (35,9)	12 (18,8)
Депрессия ST, n (%)	20 (31,3)	21 (32,8)	14 (21,9)	26 (40,6)
Без изменений, n (%)	3 (4,69)	3 (4,69)	3 (4,69)	3 (4,69)
Факторы риска				
Продолжение курения, n (%)	19 (29,7)	17 (26,6)	18 (28,1)	16 (25)
АГ, n (%)	25 (39,1)	27 (42,2)	26 (40,6)	28 (43,8)
СД, n (%)	4 (6,25)	7 (10,9)	3 (4,69)	8 (12,5)
Отягощенная наследственность, n (%)	27 (42,2)	21 (32,8)	27 (42,2)	22 (34,4)
Дислипотеидемия, n (%)	22 (34,4)	19 (29,7)	18 (28,1)	22 (34,4)
Предшествующие				
ИМ в анамнезе, n (%)	8	19	4	20
СН:				
I фк по NYHA, n (%)	1 (1,56)	17 (26,6)	2 (3,13)	19 (29,7)
II фк, n (%)	0	9 (14,1)	0	9 (14,1)

Таким образом, пациентам, имеющим риск снижения концентрации АТШ, предпочтительнее назначать эноксапирин по сравнению с НФГ, поскольку это уменьшает частоту конечных точек (частоту рецидивов стенокардии, инфарктов миокарда, смерти, необходимости реваскуляризации).

3. Сравнительная оценка эффективности применения низкомолекулярного гепарина эноксапарина и его сочетания с фенилином на изучаемые конечные точки у больных острым коронарным синдромом ОКС без подъема сегмента ST

Однако, несмотря на преимущества эноксапарина у больных ОКС без подъема сегмента ST, рецидивы стенокардии, расцененные нами как синдром рикошета, имелись как у пациентов, получавших НФГ (в 25% случаев), так и у пациентов, получавших эноксапирин (в 10,9% случаев). Поэтому падение АТ-III является не единственным показателем, на который нужно ориентироваться при выборе терапии. Одним из путей улучшения результатов лечения больных ОКС без подъема сегмента ST может явиться сочетанная антикоагулянтная терапия.

Для определения эффективности и профиля безопасности сочетанной антикоагулянтной терапии нами проведено сравнение двух групп пациентов: первая – больные, получавшие эноксапирин и вторая – больные, которым дополнительно назначался фенилин.

При сравнении конечных точек обнаружено, что при сочетанной терапии имеется еще более выраженный положительный эффект. В таблице 5 представлена накопленная пропорция количества рецидивов стенокардии, инфаркта миокарда, смерти.

Таблица 5

Накопленная пропорция (по Каплану-Майеру) количества конечных точек у групп больных, получавших эноксапирин или его комбинацию с фенилином (доли от единицы).

Дни лечения	Группа лечения	Конечные точки		
		Рецидив стенокардии	Инфаркт миокарда	Смерть
8-й	Э	0,125	0,0156	0
	Э + Ф	0	0	0
15-й	Э	0,219	0,0469	0
	Э + Ф	0	0	0
30-й	Э	0,266	0,0469	0
	Э + Ф	0,05*	0	0
150-й	Э	0,297	0,125	0
	Э + Ф	0,1	0,05*	0

Примечание: Э – группа больных, получавших эноксапарин, Э+Ф – группа больных, получавших эноксапарин и фенилин. * - достоверность отличий ($p < 0,05$).

Имелось достоверное отличие в частоте рецидивов стенокардии на 30 день лечения: к этому сроку рецидивы стенокардии наблюдались лишь в 5% случаев при дополнительном назначении фенилина и в 26,6% при лечении только эноксапарином. К 150 дню разница становится не достоверной (хотя и имеется тенденция к более редкой частоте рецидивов стенокардии при дополнительном назначении фенилина).

Дополнительное назначение фенилина к эноксапарину способствует тому, что частота инфарктов миокарда, развивающихся у больных ОКС за 150 дней, уменьшается с 12,5% до 5% ($p < 0,05$). Смертельных исходов, наступивших в результате коронарных событий, не наблюдалось ни в одной из изучаемых в данном разделе групп.

Необходимо отметить, что синдром рикошета совсем не наблюдался в группе пациентов, получавших сочетанную терапию.

На рисунке 1 представлены актуарные графики комбинации конечных точек. Как видно из рисунка, на момент времени $t=30$ дней имеется достоверное ($p < 0,05$) отличие в «выживаемости» в группе больных, получавших эноксапарин и фенилин; частота комбинации конечных точек у них меньше, чем в сравниваемой группе. В дальнейшем, достоверность становится больше 0,05, но тенденция сохраняется.

Таким образом, дополнительное назначение фенилина пациентам, получавшим эноксапарин, способствует достоверному уменьшению частоты нежелательных коронарных событий: частоты рецидивов стенокардии за 30 дней и частоты развития инфаркта миокарда за 150 дней. Кроме этого, такая лечебная стратегия

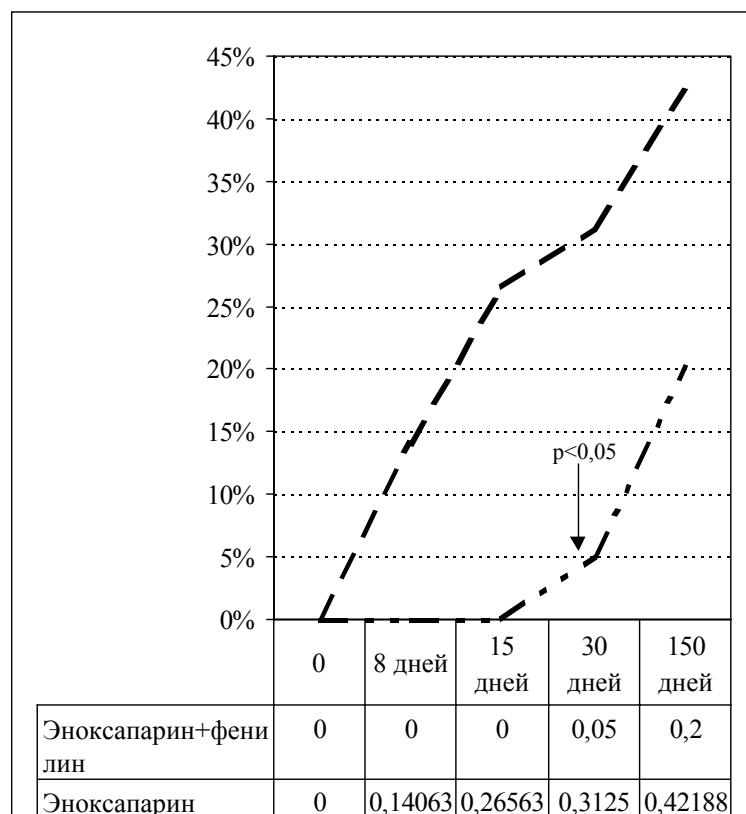


Рис 1. Накопленная пропорция (по Каплану-Майеру) числа «совокупных точек» после появления НС или ИМ без зубца Q. Примечание: Группы больных: — • — • — Эноксапарин + Фенилин — — Эноксапарин

предупреждает развитие синдрома «рикошета».

При анализе частоты геморрагических осложнений, ни в группе больных, получавших только эноксапарин, ни в группе больных, дополнительно получавших фенилин, не обнаружено ни сильных кровотечений, ни тромбоцитопений.

Как уже было отмечено, в группе больных, получавших только эноксапарин, в 21,9% случаев наблюдались гематомы. При сочетанной терапии (эноксапарин+фенилин) гематомы отмечались не чаще - 15% ($p > 0,05$).

Необходимо также отметить, что ни один из статистических тестов не показал достоверного отличия в изменениях концентрации гемоглобина, гематокрита.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что дополнительное назначение фенилина при лечении больных ОКС без подъема сегмента ST эноксапарином, при условии поддержания МНО на уровне 2 – 3, практически не влияет на риск геморрагических осложнений.

4. Оценка фармако-экономической эффективности применения нефракционированного гепарина и низкомолекулярного гепарина эноксапарина в условиях г. Томска.

На первом этапе нашего фармако - экономического исследования сравнивались прямые минимальные затраты на стандартное лечение НС и ИМ без зубца Q: непрерывная инфузия НФГ под контролем АЧТВ с переходом на подкожное введение в дальнейшем. В качестве группы для сравнения оценена схема лечения с подкожным введением НМГ – эноксапарина у аналогичной группы больных.

Различия в стоимости применения препаратов обусловлены тем, что при использовании эноксапарина не требуется применения инфузоматов, меньше затрат уходит на расходные материалы (вата, спирт) в силу меньшего количества инъекций и временные затраты медицинского персонала. Капитальные вложения мы не учитывали, так как они были одинаковыми в обеих группах.

Тем не менее, прямые затраты на курс лечения эноксапарином оказались несколько больше, чем на курс лечения гепарином в силу более высокой стоимости самого препарата. Однако, если провести экономическое моделирование клинической ситуации, результаты будут выглядеть несколько иначе. Рассчитывая дополнительные затраты на лечение осложнений, мы также не учитывали капитальных вложений, а проводили расчет прямых медицинских расходов (дополнительные койко-дни, ЭКГ, общий анализ крови, биохимический анализ крови, КФК, коагулограммы, сцинтиграфию, рентгенологические исследования, трудозатраты врачей, среднего и младшего медицинского персонала по калькуляции стоимости медицинских услуг, оказываемых в НИИ кардиологии). Экономическая модель, учитывающая дополнительные затраты при разной вероятности наступления осложнений, представлена на рисунке 2.

Как было показано ранее, при назначении эноксапарина риск развития «комбинации конечных точек» меньше, кроме этого, не наблюдалось желудочно-кишечных кровотечений. Степень вероятности наступления последующих событий (стабилизация, рецидив стенокардии, инфаркт миокарда) при разных схемах лечения больных ОКС без подъема сегмента ST разная: при назначении НФГ вероятность наступления нежелательных коронарных событий и осложнений больше. Соответственно, из экономической модели клинической ситуации видно, что стратегия применения эноксапарина влечёт за собой гораздо меньшие расходы, связанные с наступлением неблагоприятных событий.

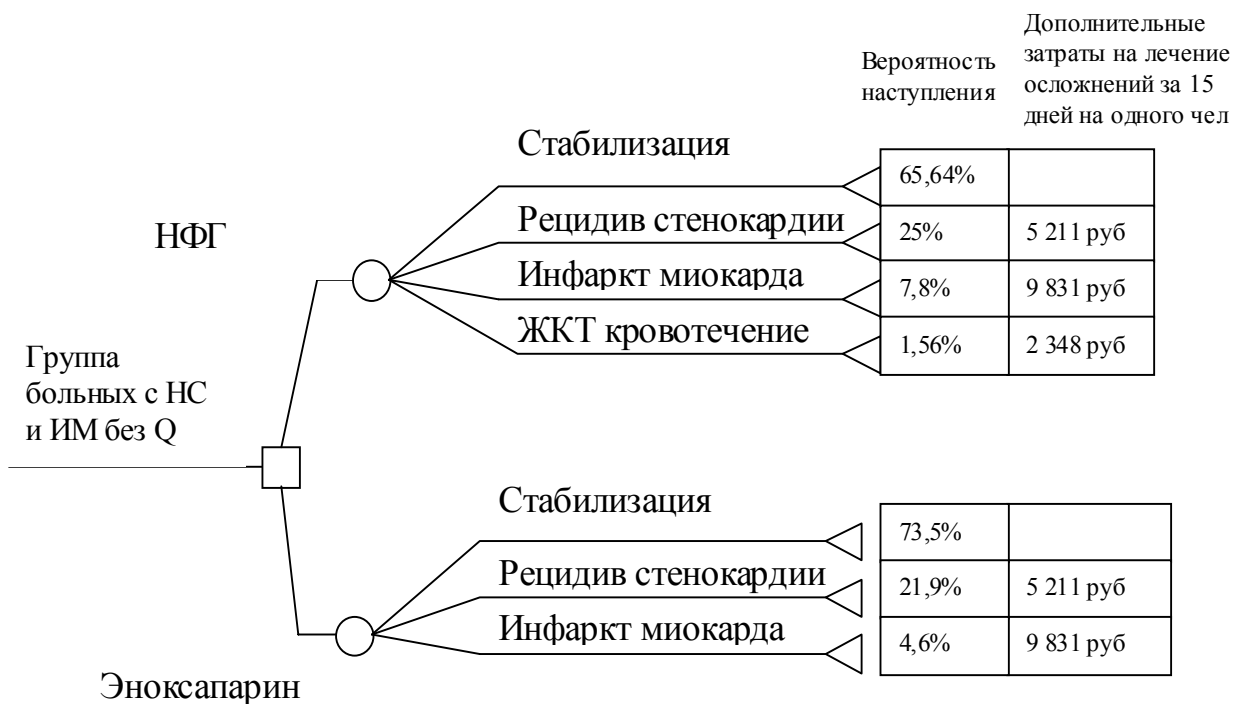


Рисунок 2. Экономическая модель клинической ситуации.

Как видно из рисунка, вероятность дополнительных затрат при лечении НФГ больше: дополнительные затраты на лечение рецидива стенокардии в сумме 5 211 руб могут наступить чаще на 3,1%, на лечение ИМ (9831 руб) – чаще на 3,2%, ЖКТ кровотечение (2348 руб) – чаще на 1,56%. Таким образом, можно рассчитать риск дополнительных затрат на одного пациента в зависимости от назначения ему НФГ или эноксапарина. Получается, что при применении НФГ риск дополнительных затрат будет 2106,6 руб на одного пациента, а при применении эноксапарина – 1593,44 руб., что составляет разницу в 513,16 руб.

Таким образом, при использовании эноксапарина общие затраты будут меньшими, чем при использовании НФГ. Наши данные лишь дополняют аналогичные исследования в этой области (Greener M.,1998, Комарова В.П.,2000) и показывают, что в целях рационального использования бюджетных средств на антикоагулянтную терапию использование эноксапарина вполне оправдано

ВЫВОДЫ

1. Лечение больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкомолекулярным гепарином эноксапарином реже сопровождается «синдромом рикошета» по сравнению с лечением внутривенными инфузиями нефракционированного гепарина.
2. Геморрагические осложнения при лечении больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST эноксапарином и нефракционированным гепарином встречаются с одинаковой частотой.
3. Частота неблагоприятных коронарных событий у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в течение 150 дней достоверно возрастает на фоне лечения нефракционированным гепарином при падении концентрации антитромбина III. При лечении эноксапарином концентрация антитромбина III не влияет на частоту развития неблагоприятных коронарных событий.
4. Сочетанное лечение эноксапарином и фенилином больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST достоверно уменьшает частоту рецидивов стенокардии в течение 30 дней и частоту развития крупноочагового инфаркта миокарда в течение 150 дней наблюдения по сравнению с монотерапией эноксапарином.
5. Сочетанное лечение эноксапарином и фенилином больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при поддержании МНО в пределах от 2 до 3 не увеличивает частоту геморрагических осложнений.
6. Использование низкомолекулярного гепарина эноксапарина имеет фармако - экономические преимущества по сравнению со стандартной терапией нефракционированным гепарином, так как вероятность прогнозируемых дополнительных затрат при лечении низкомолекулярным гепарином будет меньше.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе препарата для лечения больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST нужно руководствоваться наличием у пациента риска снижения антитромбина III, так как на фоне непрерывной внутривенной инфузии гепарина наблюдается снижение концентрации физиологического антикоагулянта АТ III в крови, что приводит к увеличению неблагоприятных коронарных событий. При лечении эноксапарином концентрация антитромбина III не влияет на частоту развития коронарных событий. Дополнительными показаниями к назначению эноксапарина являются возраст старше 60 лет, наличие сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности \geq II функциональному классу (NYHA), наличие коронарного стажа и постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) в анамнезе или сочетание этих признаков.
2. При лечении больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST рекомендуется применение эноксапарина в дозе 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов, подкожно. Курс лечения определяется клинической стабилизацией больного (отсутствие рецидивов стенокардии в течение 48 часов).
3. При лечении больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST эноксапарином сохранение рецидивирующего течения, гиперкоагуляции (ортофенантролиновый тест $> 6,0$) является дополнительным показанием к назначению эноксапарина и фенилина. Рекомендуется с третьего-пятого дня лечения эноксапарином назначать фенилин в дозе 60 мг/сутки, затем оптимальную терапевтическую дозу фенилина подбирать при условии поддержания МНО 2-3, что позволит улучшить результаты лечения без увеличения частоты геморрагических осложнений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сравнительная эффективность фрагмина и нефракционированного гепарина в лечении острых коронарных синдромов // Российский кардиологический журнал: Тезисы докладов VI Всероссийского съезда кардиологов. – М., 1999.- 4 Приложение: 130. (соавт. Антипов С.И., Капилевич Н.А., Зименко В.С., Попонина Т.М., Марков В.А.)
2. Сравнение эффективности и безопасности лечения фрагмином и нефракционированным гепарином больных с острым коронарным синдромом // Сборник научных трудов: «20 лет факультету усовершенствования специалистов СГМУ».- Томск, 1999.- С. 84 – 86 (соавт. Антипов С.И., Капилевич Н.А., Зименко В.С., Попонина Т.М., Марков В.А.)
3. Сравнение эффективности фрагмина и нефракционированного гепарина в лечении острых коронарных синдромов //Актуальные проблемы современной клиники.- Красноярск, 2000. - ч. I. – С. 88 – 90 (соавт. Антипов С.И., Капилевич Н.А., Попонина Т.М., Марков В.А.)
4. Нефракционированный гепарин и низкомолекулярный гепарин фрагмин в контексте современного лечения острого коронарного синдрома // Материалы V Всероссийской конференции: «Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения».- М., 2000.- С. 135 – 136 (соавт. Антипов С.И., Попонина Т.М., Капилевич Н.А., Марков В.А.)
5. Сравнение эффективности клексана и нефракционированного гепарина в лечении острого коронарного синдрома // Материалы V Всероссийской конференции: «Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения». - М., 2000.- С. 136 – 137 (соавт. Попонина Т.М., Антипов С.И., Кавешников В.С., Вышлов Е.В., Марков В.А.)
6. Опыт применения клексана у больных с острым коронарным синдромом //Актуальные проблемы современной клиники. – Красноярск, 2000.- ч. II. – С. 32 – 33 (соавт. Попонина Т.М., Антипов С.И., Симонова Н.М., Марков В.А.)
7. Сравнение эффективности нефракционированного гепарина в зависимости от способов введения в лечении острого коронарного синдрома // Актуальные вопросы кардиологии: Материалы конференции.- Томск, 2000. – С.111 (соавт. Антипов С.И., Попонина Т.М., Зименко В.С., Капилевич Н.А., Шиканков В.А., Марков В.А.)
8. Сравнительная эффективность клексана и нефракционированного гепарина в лечении острых коронарных синдромов // Кардиология, основанная на доказательствах: Тезисы докладов I национального конгресса кардиологов. – Москва, 2000. – С. 240 (соавт. Попонина Т.М., Антипов С.И., Марков В.А.)
9. Гепарины в лечении нестабильной стенокардии и мелкоочагового инфаркта миокарда // Актуальные проблемы кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии: Сборник тезисов 4-й ежегодной научной сессии Кемеровского кардиологического центра СО РАМН.- Кемерово, 2000. – С. 59 – 60 (соавт.: Антипов С.И., Попонина Т.М., Кавешников В.С., Кистенева И.В., Капилевич Н.А., Марков В.А.)

10. Гепарины в лечении острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST // Тромбоз, гемостаз и реология 2001; 1(5): 106 – 107. Материалы VI национальной конференции «Атеротромбоз и артериальная гипертензия». Москва 2001 (соавт.: Марков В.А., Антипов С.И., Попонина Т.М., Капилевич Н.А.)
11. Сравнение эффективности эноксапарина и нефракционированного гепарина в лечении острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST // Актуальные вопросы клинической кардиологии: Материалы региональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию Новокузнецкого ГИДУВа в Кузбассе. - Новокузнецк, 2001.- С. 63 (соавт.: Марков В.А., Антипов С.И., Попонина Т.М.)
12. Сравнительная эффективность низкомолекулярных гепаринов (фрагмина, клексана) и нефракционированного гепарина в лечении острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST // Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, диагностики, классификации, терапии: Тезисы докладов. – Томск, 2001. – С. 42 – 43 (соавт.: Марков В.А., Антипов С.И., Попонина Т.М., Капилевич Н.А.)
13. Низкомолекулярный гепарин (фрагмин) в комплексной терапии острого коронарного синдрома // Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, диагностики, классификации, терапии: Тезисы докладов. - Том, 2001. – С. 44 – 46 (соавт.: Марков В.А., Антипов С.И., Попонина Т.М.)
14. Сравнение эффективности способов введения нефракционированного гепарина при лечении острого коронарного синдрома // Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, диагностики, классификации, терапии: Тезисы докладов. - Томск, 2001. – С. 47 – 49 (соавт.: Марков В.А., Антипов С.И., Попонина Т.М.)
15. Сравнение эффективности низкомолекулярных (дальтепарина, эноксапарина) и нефракционированного гепаринов в лечении острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST // Российский национальный конгресс кардиологов. Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения: Тезисы докладов. – Москва, 2001.- С. 305 (соавт.: Антипов С.И., Попонина Т.М., Марков В.А.)
16. Сравнение эффективности способов введения нефракционированного гепарина в лечении острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST // Сибирский медицинский журнал. - № 3. – 2001. – С. 16 – 19 (соавт.: Антипов С.И., Попонина Т.М., Марков В.А.)
17. Low molecular weight heparin (Dalteparin, Enoxaparin) and unfractionated heparin in acute coronary syndromes without ST segment elevation. Advances in coronary artery disease. Proceedings of the 4th international congress of coronary artery disease. Prague (Czech Republic) 2001: 615 – 619 (соавт.: Марков В.А., Антипов С.И., Попонина Т.М.)
18. Низкомолекулярные гепарины (дальтепарин, эноксапарин) и нефракционированный гепарин в лечении острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST // Сибирская кардиология. - Красноярск, 2001. – С. 19 – 23 (соавт.: Марков В.А., Антипов С.И., Попонина Т.М.)
19. Опыт применения низкомолекулярного гепарина Клексана в терапии у больных острым коронарным синдромом // Современные техника и технологии СТТ

2000: Труды VI международной научно–практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – Томск, 2000. – С. (соавт.: Антипов С.И.).

Список сокращений

- АВК - антивитамины К
- АТ III - антитромбин III
- АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
- ДМС - добровольное медицинское страхование
- ИБС - ишемическая болезнь сердца

- ИМ - инфаркт миокарда
- МНО - международное нормализованное отношение
- НМГ - низкомолекулярный гепарин
- НФГ - нефракционированный гепарин

- ОКС - острый коронарный синдром

- ПВ - протромбиновое время

- ПТИ - протромбиновый индекс