

А.Д. Эрлих

ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана г. Москвы

ФОНДАПАРИНУКС ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМОВ СЕГМЕНТА ST – ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Подавление активности свертывающей системы крови – краеугольный камень в лечении пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Медикаменты, которые применяются с этой целью, помогают приостановить тромбообразование в области поврежденной атеросклеротической бляшки и не допустить развития или повторения окклюзии коронарной артерии. При этом антитромботическое воздействие должно быть многосторонним и подавлять как тромбоцитарный, так и тромбиновый механизмы тромбообразования. Уменьшение агрегации тромбоцитов достигается максимально ранним назначением аспирина с тикагрелором, клопидогрелом или прасугрелом (а при необходимости – еще и добавлением блокаторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов). Для подавления образования тромбина в ранние сроки ОКС используются парентерально вводимые антикоагулянты – нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ), фондапаринукс. При этом современные клинические руководства по лечению ОКС с подъемом ST рекомендуют использовать НФГ у пациентов, которым выполняется первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), эноксапарин – у пациентов, получающих тромболитис фибринспецифическим агентом, и фондапаринукс – при тромболитисе стрептокиназой [1]. Современные руководства по лечению ОКС без подъемов ST (ОКСбпST) утверждают, что среди других антикоагулянтов следует предпочитать именно фондапаринукс [2]. Он стал использоваться при ОКС позже других антикоагулянтов, в руководствах по ОКСбпST стоит «выше», поэтому заслуживает отдельного обсуждения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST, фондапаринукс натрия.

A.D. Ertikh

N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, Moscow

FONDAPARINUX IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST SEGMENT ELEVATION – JUSTIFICATION FOR USING AND REAL CLINICAL PRACTICE

Prevention of activation of blood coagulation is a cornerstone of treatment strategies in patients with acute coronary syndrome (ACS). Medications that are used for this purpose help stop building up of blood clots in the area of damaged atherosclerotic plaque and prevent the development or recurrence of coronary artery occlusion. At the same time, the antithrombotic action should be versatile and prevent both thrombocyte and thrombotic mechanisms of blood clotting. The reduced platelet aggregation is achieved by prescription of aspirin with ticagrelor, clopidogrel or prasugrel as early as possible (and, if necessary, addition of platelet IIb/IIIa receptor blockers). Parenteral anticoagulants – unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparins (LMWH), fondaparinux are used to prevent the thrombin formation in the early periods of ACS. At the same time, the current clinical guidelines for the treatment of ACS with ST elevation recommend to use UFH in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI), enoxaparin in patients receiving thrombolytic therapy with a fibrin-specific agent, and fondaparinux in streptokinase thrombolytic therapy [1]. The current guidelines for treatment of ACS without ST elevation (ACSwSTe) argue that fondaparinux should be preferred to other anticoagulants [2]. It came into use for the treatment of ACS later than any other anticoagulants, ranks higher in the ACSwSTe guidelines, and, therefore, deserves a separate discussion.

Keywords: acute coronary syndrome without ST segment elevations, fondaparinux sodium.

Фондапаринукс натрия – синтетический препарат, являющийся по своей структуре пентасахаридом, а по механизму действия – ингибитором активированного фактора X (Ха). Антитромботическая активность фондапаринукса является результатом селективного угнетения фактора Ха, опосредованного антитромбином III. Избирательно связываясь с антитромбином III, фондапаринукс примерно в 300 раз усиливает исходную нейтрализацию антитромбином III фактора Ха, что прерывает цепочку коагуляции, образование тромбина и формирование тромбов. После подкожного введения фондапаринукс быстро и полностью всасывается (биодоступность – 100%), при этом его максимальная концентрация в плазме достигается уже через 25 мин. Выводится препарат в основном почками в неизменном виде. $T_{1/2}$ – 17 ч (у пожилых – 21 ч) [3].

На момент появления первых данных об антикоагулянтной пользе фондапаринукса для предотвращения венозных тромбозов у пациентов после ортопедических операций [4, 5] «золотым стандартом» в лечении пациентов с ОКСбпСТ считался НМГ эноксапарин. Метаанализ клинических исследований у пациентов с ОКСбпСТ показал, что использование эноксапарина связано с уменьшением на 16% смерти и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению с таковым при применении НФГ (отношение рисков [ОР] 0,84; 95% доверительный интервал [95% ДИ] 0,76–0,92). При этом эноксапарин не уменьшал смертность и на 25% увеличивал риск развития крупного кровотечения (ОР 1,25; 95% ДИ 1,04–1,50), а общая польза (net benefit) эноксапарина была сравнительно схожей с таковой НФГ (ОР 0,90; 95% ДИ 0,81–1,00) [6]. Таким образом, превосходство НМГ над НФГ при ОКСбпСТ было обусловлено

лишь удобством использования – отсутствием необходимости в длительной инфузии и частом контроле эффективности лечения.

Как было сказано выше, фондапаринукс изначально изучался у хирургических пациентов. В метаанализе 4 крупных рандомизированных исследований (РКИ), включавших более 7,3 тыс. пациентов после большой ортопедической операции, было показано, что фондапаринукс уменьшает число случаев венозного тромбоза и тромбозэмболии примерно на 50% в сравнении с таковым при применении эноксапарина [7]. В исследованиях с лечением венозных тромбозэмболий, включавших почти 4,5 тыс. пациентов, фондапаринукс оказался не хуже эноксапарина для лечения тромбоза глубоких вен [8] и не хуже НФГ для лечения легочной эмболии [9].

ФОНДАПАРИНУКС ПРИ ОКС. ИССЛЕДОВАНИЕ OASIS-5

Такая антитромботическая активность вызвала интерес к изучению фондапаринукса у пациентов с разными типами ОКС. В нескольких предварительных исследованиях у пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ, было показано, что доза фондапаринукса 2,5 мг является наиболее приемлемой для изучения в исследовании III фазы [10, 11].

Таким исследованием стало OASIS-5 (The Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes) [12]. Это было рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивались эффективность и безопасность фондапаринукса и эноксапарина у пациентов с ОКСбпСТ. В качестве первичной конечной точки эффективности в исследовании оценивались случаи смерти, ИМ и рефрактерной ишемии в течение 9 дней наблюдения, а в качестве критерия безопасности – частота больших кровотечений по критериям TIMI. В исследование включались

пациенты в течение 24 ч от начала симптомов ОКСбпСТ. Помимо симптомов ОКС для включения в исследование требовалось наличие как минимум двух из трех дополнительных критериев: возраст 60 и более лет; повышение уровня маркеров некроза миокарда (тропонин или МВ-фракции КФК), изменения ЭКГ, соответствовавшие ишемии миокарда. В исследование не включались пациенты с тяжелой почечной дисфункцией и клиренсом креатинина < 20 мл/мин. Пациенты были рандомизированы к подкожному введению фондапаринукса 2,5 мг 1 р/сут или эноксапарина в дозе 1 мг/кг 2 р/сут. Длительность лечения фондапаринуксом составляла 8 сут (или до выписки из стационара), а эноксапарина – 2–8 сут (или до клинической стабилизации). Всего в исследование были включены 20 078 пациентов из 41 страны.

Частота наступления первичной конечной точки эффективности была 5,8% в группе фондапаринукса и 5,7% в группе эноксапарина (ОР 1,01; 95% ДИ 0,90–1,13). Таким образом, фондапаринукс оказался не хуже эноксапарина в отношении предотвращения смерти, ИМ и рефрактерной ишемии. Не было также различия между группами в отношении развития вторичной конечной точки – случаев смерти и ИМ. Однако было выявлено, что частота смертельных исходов за 30 дней наблюдения была на 17% ниже среди пациентов, лечившихся фондапаринуксом, по сравнению с теми, у кого использовался эноксапарин, – 2,9% против 3,5% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97; $p=0,02$). Важно отметить, что это различие оставалось достоверным и через 6 мес. от начала ОКС. Кроме того, в группе фондапаринукса была выявлена статистически значимо меньшая частота развития инсультов.

Среди пациентов, которым выполнялось ЧКВ, в группе фондапаринукса была значимо

большей частота тромбирования катетера за 8 дней – 0,9% против 0,4% (ОР 3,59; 95% ДИ 1,64–7,84; $p=0,001$), однако не было различий в частоте смерти, ИМ и инсульта через 30 дней – 7,4% против 7,4% (ОР 1,00; 95% ДИ 0,83–1,20; $p=0,99$).

Говоря о безопасности фондапаринукса в исследовании OASIS-5, надо отметить, что по сравнению с эноксапарином использование фондапаринукса было связано с достоверно меньшим числом больших кровотечений – 2,2% против 4,1% (ОР 0,52; 95% ДИ 0,44–0,61; $p < 0,001$). Частота любых типов кровотечений, включая фатальные, была меньше у пациентов с ОКСбпСТ, лечившихся фондапаринуксом.

В OASIS-5 была продемонстрирована общая клиническая польза (оцененная как частота смертельных исходов, ИМ, инсультов и больших кровотечений) при лечении фондапаринуксом. Через 9 дней и 30 дней общая частота неблагоприятных событий была значимо меньше в группе фондапаринукса по сравнению с таковой в группе эноксапарина – 8,2% против 10,4% (ОР 0,78; $p=0,004$) и 9,5% против 11,8% (ОР 0,80; $p < 0,01$) соответственно.

Важно отметить, что в исследовании OASIS-5 также были подтверждены данные о клинической важности кровотечений у пациентов с ОКС. Независимо от того, какое лечение использовалось, у пациентов с любыми кровотечениями (большими или малыми) чаще, чем у тех, у кого кровотечений не было, случались неблагоприятные события: смерть (13,2% против 2,8%), ИМ (11,9% против 3,6%) или инсульт (3,5% против 0,7%).

Таким образом, можно предполагать, что общая клиническая польза фондапаринукса была достигнута за счет значительно меньшего числа геморрагических осложнений при равной эффективности в отношении предотвращения ишемических осложнений.

ФОНДАПАРИНУКС В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Результаты РКИ, несомненно, являются определяющими, но надо учитывать, что пациенты, которые участвуют в РКИ, отобраны по строгим критериям и порой не могут в полной мере характеризовать тех пациентов, у которых препарат используется в реальной клинической практике.

Для оценки различных аспектов, связанных с назначением фондапаринукса для ежедневного лечения пациентов с ОКС, мы можем использовать данные различных наблюдательных клинических исследований. Одной из наиболее крупных подобных программ было исследование SWEDENEART – национальный регистр Швеции. В нем участвуют 72 стационара, вносятся данные о неотобранных пациентах. В сравнительный анализ использования фондапаринукса и НМГ (преимущественно эноксапарин) вошли 40 616 пациентов с ИМбпST (медиана возраста – 73 года, женщины – 37%), включенных между 2006 и 2010 г. Результаты свидетельствуют о том, что фондапаринукс на практике использовался реже – он назначался в 36,4% случаев (14 791 пациент), а НМГ – в 63,6% (26 825 пациентов).

При этом регистр SWEDENEART показал, что использование фондапаринукса было связано с уменьшением частоты смерти за период госпитализации на 25% (2,7% против 4,0%; отношение шансов [ОШ] 0,75; 95% ДИ 0,63–0,89), смерти через 30 дней – на 17% (4,2% против 5,8%; ОШ 0,83; 95% ДИ 0,72–0,96), смерти через 180 дней – на 23% (8,3% против 11,8%; ОШ 0,77; 95% ДИ 0,69–0,86).

Частота больших кровотечений также была значимо меньше у тех пациентов, у которых использовали фондапаринукс: за период госпитализации – на 46% (1,1% против 1,8%; ОШ 0,54; 95% ДИ 0,42–0,70), через 30 дней – на 44% (1,4% против 2,1%; ОШ 0,56; 95% ДИ 0,44–0,70), через 180 дней – на 40% (ОШ 0,60; 95% ДИ 0,50–0,74).

И хотя между теми, у кого использовался фондапаринукс, и теми, кто применял НМГ, не было получено достоверных различий по частоте новых ИМ и инсультов, общая клиническая польза, рассчитанная как уменьшение суммы неблагоприятных событий (большое кровотечение, смерть, ИМ, инсульт), была значимо лучше для фондапаринукса и за 30 дней после ОКС (14,0% против 16,9%; ОШ 0,83; 95% ДИ 0,75–0,90), и за 180 дней (22,7% против 27,5%; ОШ 0,81; 95% ДИ 0,75–0,88) [13].

Данные об использовании фондапаринукса в реальной клинической практике российских стационаров довольно ограничены, получить их, пожалуй, можно, лишь анализируя результаты серии независимых регистров ОКС «РЕКОРД», проводившихся по инициативе их участников с 2007 по 2015 г. В эти регистры по несколько отличающимся, но схожим схемам включались все последовательно госпитализированные пациенты с ОКС. В регистре «РЕКОРД» (2007–2008 гг.) участвовали 18 стационаров, были включены 796 пациентов (с ОКСбпST – 31%, женщины – 43%). В регистре «РЕКОРД-2» (2009–2011 гг.) в 7 стационарах были включены 1656 пациентов (с ОКСбпST – 44%, женщины – 38%). В регистре «РЕКОРД-3» (2015 г.) в 47 центрах были включены 2370 пациентов (с ОКСбпST – 37%, женщины – 39%). Подробные данные об особенностях организации и основных результатах этих регистров представлены в предыдущих публикациях [14–17]. Частота назначения фондапаринукса в регистрах «РЕКОРД», «РЕКОРД-2» и «РЕКОРД-3» среди пациентов с ОКСбпST составляла 0,5%, 8,1% и 11,6% соответственно. И если единичные случаи назначения фондапаринукса в 2007 г. неудивительны, то столь редкое его использование в последующие годы, тем более после того, как он стал считаться предпочтительным парентеральным антикоагулянтом, довольно огорчительно. Хотя надо отметить,

что рост частоты использования фондапаринукса за период между регистрами «РЕКОРД-2» и «РЕКОРД-3» был статистически значимым (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,14–1,97).

Говоря о частоте использования тех или иных парентеральных антикоагулянтов, надо отметить одну важную особенность лечения в российских стационарах: по данным регистров «РЕКОРД-2» и «РЕКОРД-3», НФГ в виде подкожных инъекций получает очень большая доля пациентов с ОКСбпСТ – 31,5%. То есть около 1/3 пациентов лечится парентеральными антикоагулянтами не в соответствии с современными клиническими требованиями. При этом частота назначения НФГ в виде внутривенной инфузии составила 19,6%, эноксапарина – 13,0%, фондапаринукса – 10,2%.

Частота госпитальных смертельных исходов у тех пациентов, которым вводился фондапаринукс, и у тех, у кого применялись другие парентеральные антикоагулянты, была сравнительно одинаковой: 2,5% против 2,9% (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,36–2,01).

В дальнейшем сравнивались отдаленные (6- и 12-месячные) исходы у пациентов, которые были включены в регистр «РЕКОРД-3» и получали в стационаре фондапаринукс, и у тех, кто за время госпитализации лечился эноксапарином или НФГ (внутривенная инфузия).

Неблагоприятные события, развившиеся за 6 мес. после ОКСбпСТ, случались относительно реже у пациентов, леченных фондапаринуксом (без статистической достоверности, но с тенденцией к ней).

В более позднем наблюдательном ретроспективном исследовании [18], где у 2282 пациентов с ОКСбпСТ оценивали связь фондапаринукса ($n = 335$) и эноксапарина ($n = 1947$) с развитием смертельных исходов за время госпитализации, не было выявлено статистических различий между антикоагулянтами – 2,2% против 2,8% (ОР 1,71; 95% ДИ 0,49–5,93; $p=0,125$). У всех

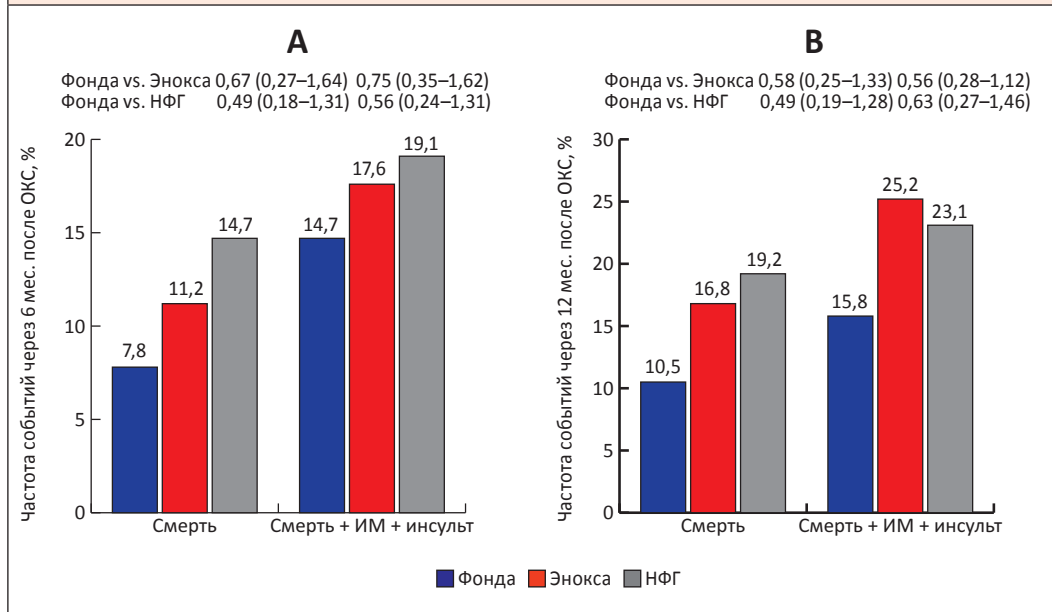
пациентов в этом регистре проводилась коронарография, частота выполнения ЧКВ среди пациентов, леченных фондапаринуксом и эноксапарином, достоверно не различалась – 40,2% против 35,1%.

При этом частота госпитальных кровотечений была значимо меньше в группе фондапаринукса – 2,3% против 5,2% (ОР 4,55; 95% ДИ 1,09–18,91; $p=0,037$). Объединенная частота нескольких неблагоприятных событий (кардиогенный шок, реинфаркт миокарда, смерть, инсульт, кровотечение) также была достоверно меньшей у пациентов, получавших фондапаринукс, – 13,8% против 22,0% (ОР 2,93; 95% ДИ 1,34–6,42; $p=0,007$).

Важно обратить внимание на то, что в этом регистре частота использования фондапаринукса была примерно такой же небольшой, как и в регистре «РЕКОРД» – всего 15%. И это вызывает вопрос: почему препарат, который показал схожую со стандартным лечением эффективность и лучшую безопасность и который стоит на первом месте среди других антикоагулянтов при ОКСбпСТ, в реальной клинической практике используется так редко? Наиболее быстрый и простой ответ – это его большая цена, которая определяется еще и отсутствием дешевых дженериков. Однако этот аргумент при детальном изучении оказывается несостоятельным, т.к. в нескольких исследованиях по сравнению экономической эффективности («cost-effectiveness») эноксапарина и фондапаринукса преимущество осталось за последним [19–21].

Другой возможный аргумент – доказанная большая частота тромбирования катетера при коронарографии с использованием фондапаринукса. Но, во-первых, тромбирования катетера удастся избежать при введении в него небольшого количества НФГ, а во-вторых, значительное увеличение частоты лучевого доступа при коронарографии является большим

РИСУНОК 1. Сравнительная частота неблагоприятных исходов через 6 месяцев (А) и через 12 месяцев (Б) от начала ОКСбпST у пациентов, получавших фондапаринукс (Фонда), энноксапарин (Энокса) или в/в инфузию нефракционированного гепарина (НФГ)



премуществом. Кажется, что единственным существенным препятствием к более широкому использованию фондапаринукса является ригидность мышления практикующих врачей, связанная с тем, что фондапаринукс пришел в клинику после НМГ, которые чаще используются в силу привычки. Справедливость этого предположения можно подтвердить данными регистра «РЕКОРД-3», который показал, что, например, частота использования тикагрелора – относительно нового антиагреганта значительно уступает таковой клопидогрела, который стал использоваться значительно раньше, хотя по эффективности тикагрелор его превосходит.

В заключение надо еще раз сказать, что фондапаринукс, согласно современным клиническим руководствам Европейского кардиологического общества по лечению ОКСбпST, является наиболее предпочтительным среди других

парентеральных антикоагулянтов независимо от стратегии лечения. Об этом свидетельствуют результаты крупного РКИ OASIS-5.

Введение фондапаринукса должно начаться с 1-х сут госпитализации и продолжаться до 8 сут или до выписки из стационара.

Фондапаринукс противопоказан у пациентов с выраженной дисфункцией почек – клиренсом креатинина < 20 мл/мин.

Результаты нескольких наблюдательных исследований также указывают на то, что использование фондапаринукса при ОКСбпST может быть предпочтительнее, чем НМГ, в первую очередь из-за соображений безопасности и связанного с использованием фондапаринукса меньшего числа геморрагических осложнений.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, ehx393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2016 January 14, 37 (Issue 3): 267–315.
- Интернет-ресурс РИС./Internet-resource Register of Medicinal Products of Russia. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3221.htm.
- Cheng JW. Fondaparinux: a new antithrombotic agent. *Clin Ther*, 2002 Nov, 24 (11): 1757–1769.
- Tran AH, Lee G. Fondaparinux for prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. *Ann Pharmacother*, 2003 Nov, 37 (11): 1632–1643.
- Murphy SA et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2007, 28 (17): 2077–2086.
- Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med*, 2002, 162 (16): 1833–1840.
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2004, 140 (11): 867–873.
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2003, 349 (18): 1695–1702.
- Mehta SR, Steg PG, Granger CB et al. Randomized blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial. *Circulation*, 2005, 111 (11): 1390–1397.
- Simoons ML, Bobbink IW, Boland J et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol*, 43 (12): 2183–2190.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2006, 354 (14): 1464–1476.
- Jernberg T, Szummer K. Real-world registry study confirms fondaparinux over low-molecular-weight heparin for NSTEMI. *EMJ Cardiol*, 2015, 2: 89–93.
- Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра «РЕКОРД». Регистр острых коронарных синдромов «РЕКОРД». Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*, 2009, 7–8: 4–12./Erlikh AD, Gratsiansky NA on behalf of the participants of the RECORD register. RECORD Acute Coronary Syndromes Register. Characteristics of patients and treatment before discharge from the hospital. *Kardiologiya*, 2009, 7–8: 4–12.
- Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л., Кашталан В.В., Зыков М.В., Печерина Т.Б., Шевченко И.И., Исламов Р.Р., Космачёва Е.Д., Круберг Л.К., Позднякова О.А., Горошко Н.Г., Марков В.А., Сыркина А.Г., Белокопытова Н.В., Горбунов В.В., Гагаркина Л.С., Калинин Т.В., Зайцева О.Д., Лукьянов С.А., Тагирова Д.Р., Провоторов В.М., Грацианский Н.А. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра «РЕКОРД-2»). *Кардиология*, 2013, 1: 14–22. Erlich AD, Kharchenko MS, Barbarash OL, Kashtalap VV, Zykov MV, Pecherina TB, Shevchenko II, Islamov RR, Kosmacheva ED, Kruberg LK, Pozdnyakova OA, Goroshko NG, Markov VA, Syrkina AG, Belokopytova NV, Gorbunov VV, Gagarkina L.S., Kalinkina TV, Zaitseva OD, Lukyanov SA, Tagirova DR, Provotorov VM, Gratsiansky NA. Degree of commitment to the guidelines for the treatment of acute coronary syndrome in the clinical practice of Russian hospitals and outcomes during hospitalization period (data from RECORD-2 register). *Kardiologiya*, 2013, 1: 14–22.
- Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени всех участников регистров «РЕКОРД» и «РЕКОРД-2». Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST в практике российских стационаров: сравнительные данные регистров «РЕКОРД-2» и «РЕКОРД». *Кардиология*, 2012, 10: 9–14./Erlikh AD, Gratsiansky NA on behalf of all participants of RECORD and RECORD-2 registers. Acute coronary syndrome without ST segment elevations in the practice of Russian hospitals: comparative data of RECORD and RECORD-2 registers. *Kardiologiya*, 2012, 10: 9–14.
- Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра «РЕКОРД-3». Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*, 2016, 4: 16–24./Erlikh AD, Gratsiansky NA on behalf of the participants of RECORD-3 register. RECORD-3 Russian acute coronary syndrome registry. Characteristics of patients and treatment before discharge from the hospital. *Kardiologiya*, 2016, 4: 16–24.
- De Matos Soeiro A, Melo de Barros e Silva PG, de Castro Roque EA et al. Fondaparinux versus Enoxaparin – Which is the Best Anticoagulant for Acute Coronary Syndrome? – Brazilian Registry Data. *Arq Bras Cardiol*, 2016, 107 (3): 239–244.
- Pepe C, Machado M, Olimpio A, Ramos R. Cost-effectiveness of fondaparinux in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Arq Bras Cardiol*, 2012, 99 (1): 613–622.
- Ross Terres JA, 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 Cardiovasc Disord*, 2015, 15 (1): 180–180.
- Permsuwan U, Chaiyakunapruk N, Nathisuwan S, Sukonthasarn A. Cost-Effectiveness Analysis of Fondaparinux vs Enoxaparin in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome in Thailand. *Heart Lung Circ*, 2015 Sep 24 (9): 860–868.

