

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

В.А. Сулимов

Кафедра факультетской терапии №1 и клиника факультетской терапии и интервенционной кардиологии им. В. Н. Виноградова Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Антитромботическая терапия при чрескожных коронарных вмешательствах

В.А. Сулимов

Кафедра факультетской терапии №1 и клиника факультетской терапии и интервенционной кардиологии им. В. Н. Виноградова Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Рассматриваются возможности современной медикаментозной терапии, направленной на уменьшение риска тромботической окклюзии коронарных артерий у больных с ишемической болезнью сердца. Обсуждаются данные крупных рандомизированных клинических исследований и мета-анализов, посвященных данной проблеме. Рассматриваются возможности различных групп препаратов при выполнении чрескожных коронарных вмешательств с позиций международных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, антитромботическая терапия.

РФК 2008;3:91–100

Antithrombotic therapy at percutaneous coronary interventions

V.A. Sulimov

Chair of Faculty Therapy N1, Clinic of Faculty Therapy and Interventional Cardiology, Moscow Medical Academy named after I.M. Setchenov

Possibilities of modern antiplatelet and antithrombotic therapy at percutaneous coronary interventions in patients with coronary artery disease are surveyed. Data of multicenter randomized clinical trials and meta-analyses are discussed. Possibilities of various drugs at percutaneous coronary interventions are reported from position of the international clinical guidelines.

Key words: percutaneous coronary intervention, antithrombotic therapy.

Rational Pharmacother. Card. 2008;3:91–100

Введение

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) революционно изменили подход к стратегии лечения больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). История ЧКВ начинается с 1977 года, когда А. Gruentzig впервые в мире произвел успешную дилатацию стеноза передней межжелудочковой коронарной артерии при помощи баллонного катетера.

Однако результат ЧКВ как баллонной ангиопластики, так и стентирования коронарных артерий определяется не только мастерством врача и качеством используемых инструментов. Не меньше на него влияет адекватность проводимой медикаментозной терапии, направленной на уменьшение риска тромботической окклюзии артерии как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде.

ЧКВ, по своей сути, могут быть представлены в качестве искусственно вызванного разрыва атеросклеротической бляшки, нередко плохо контролируемого. Таким образом, создаются все патофизиологические предпосылки для развития острого и подострого тромбоза коронарной артерии, как происходит при остром коронарном синдроме.

Определяющую роль в формировании тромба на поверхности поврежденной атеросклеротической бляшки играют тромбоциты [1–3]. При повреждении атеросклеротической бляшки происходит контакт ее внут-

реннего содержимого, в том числе тканевого фактора, с циркулирующими в крови тромбоцитами. Это приводит к их адгезии, активации и агрегации с формированием пристеночного богатого тромбоцитами так называемого «тромбоцитарного», или «белого», тромба. В дальнейшем активированные тромбоциты принимают участие в запуске каскада коагуляции. Происходит усиление выработки тромбина, который стимулирует переход фибриногена в фибрин, а последний, прикрепляясь к IIb/IIIa рецепторам мембраны тромбоцитов, способствует трансформации пристеночного тромба в окклюзирующий.

Основные этапы тромбообразования и пути терапевтического воздействия на них изображены на рис. 1.

Препараты для профилактики тромботических осложнений

В настоящее время основными препаратами, доказавшими свою эффективность и применяющимися для профилактики тромботических осложнений при выполнении ЧКВ, являются различные антитромбоцитарные и антитромбиновые препараты (табл. 1).

Кроме того, в настоящее время на различных стадиях клинических исследований находятся такие новые антитромбоцитарные препараты, как производное тиенопиридинов Празугель (Эффиент), производное пиримидина AZD 6140 (Тикагрелор), производное аде-

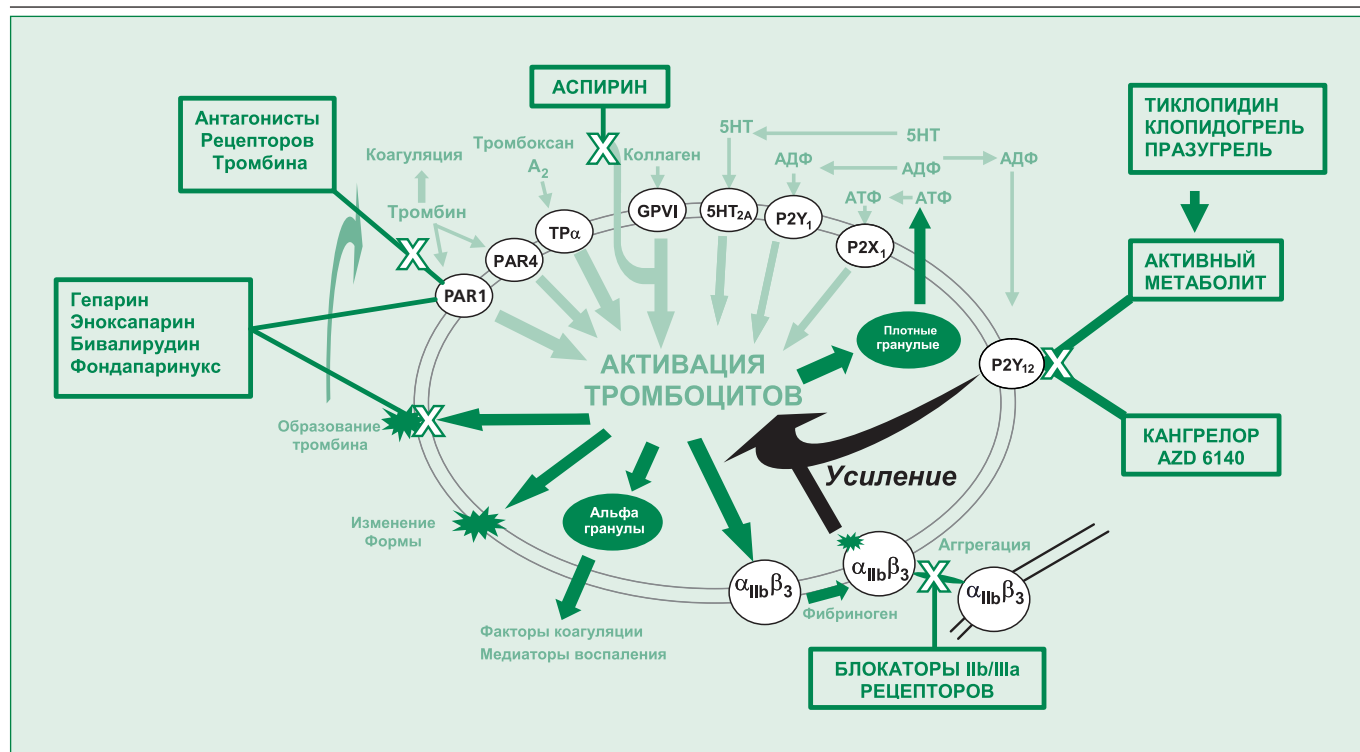


Рисунок 1. Основные механизмы тромбообразования и возможности антитромботической терапии при ЧКВ

нозин-I-фосфата Кангрелор, а также антагонисты рецепторов тромбина PAR-1 (SCH 530348 и E 5555).

Использование того или иного препарата или их комбинаций, а также дозы препаратов во многом зависят от клинической ситуации, в которой применяется ЧКВ. Так, например, при плановом вмешательстве у больного со стабильной ИБС (стабильная стенокардия напряжения, хроническая окклюзия и др.) и экстренной операцией у больного с острым коронарным синдромом они существенно различаются. Зависят они и от характера поражения коронарного русла (наличие осложненных атеросклеротических бляшек, пристеночных тромбов и т.д.).

Таблица 1. Основные препараты, применяющиеся для профилактики тромботических осложнений при выполнении ЧКВ

Антитромбоцитарные препараты	Антитромбиновые препараты
1. Ацетилсалициловая кислота (Аспирин)	1. Нефракционированный гепарин
2. Производные тианопиридинов	2. Низкомолекулярные гепарины
а. Тиклопидин (Тиклид)	Эноксапарин (Клексан)
б. Клопидогрель (Плавикс)	3. Прямые ингибиторы тромбина
3. Блокаторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов	Бивалирудин (Ангиомакс)
а. Абциксимаб (Рео-Про)	4. Антагонисты Ха фактора
б. Эптифибатид (Интегрелин)	Фондапаринукс (Арикстра)
с. Тирофибан (Аггостат)	
д. Монафрам (Фрамон)	

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин)

Аспирин продолжает играть чрезвычайно важную роль в профилактике тромботических осложнений при ЧКВ как у больных со стабильной ИБС, так и у больных с острыми коронарными синдромами. Ацетилсалициловая кислота блокирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов, нарушая синтез в них тромбоксана A₂. Таким образом, она необратимо подавляет агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном, АДФ и тромбином.

В единственном существующем плацебоконтролируемом исследовании (M-HEART II) применение аспирина при ЧКВ у больных со стабильной стенокардией приводило к достоверному снижению риска инфаркта миокарда с 5,7% до 1,2% [4].

Наиболее крупный мета-анализ рандомизированных клинических исследований с использованием антитромбоцитарных препаратов показал, что назначение аспирина у больных стабильной ИБС, относящихся к категории высокого риска атеротромботических осложнений, позволяет снизить частоту сердечно-сосудистых событий на 22%, а у больных с острыми коронарными синдромами – на 44-46% [5].

Пациенты со стабильной стенокардией, которым планируется elective ЧКВ, могут начать прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг в сутки за 7-10 дней до вмешательства. Если больной ранее не принимал аспирин, возможно применение его нагрузочной дозы внутрь в количестве 500-600 мг не менее чем за 3 часа до ЧКВ [6, 7].

Больные с острыми коронарными синдромами, которым планируется выполнение экстренных ЧКВ, должны как можно раньше, при первом контакте с медицинским персоналом, принять внутрь нагрузочную дозу аспирина 500-600 мг [6,7].

После выполнения ЧКВ прием аспирина (чаще в кишечнорастворимой форме) в дозе 100 мг обычно продолжается неограниченно долго (пожизненно), при условии, что к приему ацетилсалициловой кислоты нет противопоказаний.

Все основные исследования с аспирином были выполнены в то время, когда ЧКВ еще не получили столь широкого распространения. Однако ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что ацетилсалициловая кислота входит в число обязательных препаратов, применяющихся для профилактики тромботических осложнений ЧКВ как у больных стабильной ИБС (класс рекомендаций I B), так и у больных с острыми коронарными синдромами (класс рекомендаций I C) [6,7].

Тиенопиридиновые производные

В группу тиенопиридиновых производных входят тиклопидин (Тиклид), клопидогрель (Плавикс) и празугрель (Эффиент). Первые два препарата разрешены к широкому клиническому применению, а празугрель в настоящее время находится на финальной стадии клинических испытаний и ожидает разрешения FDA на клиническое применение.

Механизм антиагрегантного действия этих препаратов связан с подавлением АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов путем необратимого связывания с белковым рецептором мембраны $P2Y_{12}$ [8]. Обычно препараты тиенопиридиновой группы применяются в сочетании с аспирином. Синергизм действия этой терапевтической комбинации проявляется не только подавлением цикла арахидоновой кислоты и АДФ-индуцированной активации тромбоцитов, но также уменьшением коллаген- и тромбин-индуцированной агрегации [9].

Результаты ряда клинических исследований убедительно показали, что комбинация тиенопиридина с аспирином является более эффективной в отношении профилактики острых и подострых тромбозов при ЧКВ, чем монотерапия аспирином или сочетание аспирина с непрямыми антикоагулянтами (варфарин) [10-13].

Тиклопидин (Тиклид). Тиклопидин был синтезирован в 1972. Первоначально, с 1978 года, он был рекомендован к клиническому применению по очень узким показаниям – лишь при экстракорпоральном кровообращении.

В дальнейшем, в исследовании ISAR (1966), было показано, что двухкомпонентная терапия тиклопидином в дозе 250 мг в сутки и аспирином более эффективно

и безопасно предупреждает тромботические осложнения при ЧКВ, чем комбинированная терапия аспирином и оральными антикоагулянтами. В последующем эффективность двухкомпонентной терапии тиклопидином и аспирином была подтверждена опубликованными в 1998 г. результатами исследований FANTASTIC [12] и MATTIS [13]. Это дало основание включить двухкомпонентную терапию тиклопидином и аспирином в стандартные рекомендации по ведению пациентов, перенесших коронарное стентирование (класс рекомендаций I A) [6].

В то же время относительно большое количество осложнений при терапии тиклопидином (тромбоцитопеническая пурпура, диспептические расстройства, аллергические реакции, геморрагии, в том числе внутричерепные), а также позднее наступление терапевтического эффекта требовало поиска более совершенного антиагрегантного препарата [14-17].

Клопидогрель (Плавикс). Клопидогрель был синтезирован в 1986 году. В сравнении с тиклопидином он имеет небольшие отличия в своей химической структуре. Наличие метокси-карбонильной группы в бензольном кольце молекулы клопидогреля приводит к усилению фармакологической активности и лучшей переносимости этого препарата.

В 1997 году клопидогрель был разрешен к применению в некоторых странах после исследования CAPRIE, в которое было включено 19 000 пациентов с атеросклеротическими проявлениями в различных артериальных бассейнах. В этом исследовании была продемонстрирована способность препарата более эффективно, чем аспирин, снижать суммарный риск таких осложнений атеротромбоза, как ишемический инсульт, инфаркт миокарда и сердечно-сосудистая смерть [18].

Сравнению эффективности и безопасности применения тиклопидина и клопидогреля как составных частей двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии при ЧКВ было посвящено 10 клинических исследований (рис. 2).

Результаты этих исследований были обобщены в мета-анализе D. L. Bhatt с соавт. в 2002 г. [19]. На основании этого мета-анализа, в который было включено 13 955 больных, было показано, что клопидогрель имеет ряд существенных преимуществ перед тиклопидином. В частности, относительный риск развития смерти, нефатального инфаркта миокарда и необходимости в реваскуляризации в течение 30 дней после ЧКВ на фоне терапии клопидогрелем был на 27% ниже ($p=0,003$), чем при использовании тиклопидина, и составлял, соответственно, 2,0% и 3,9%. При этом суммарная частота побочных эффектов, включавшая геморрагические, гематологические (тромбоцитопения, нейтропения) и другие некардиальные осложнения, по

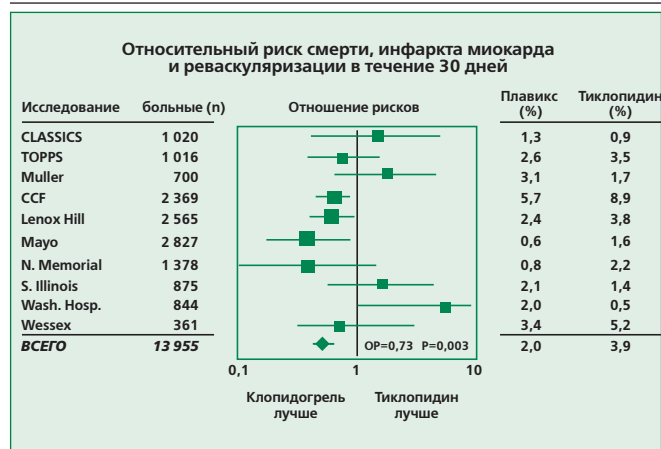


Рисунок 2. Мета-анализ сравнительной эффективности клопидогреля и тиклопидина при ЧКВ

данным исследования CLASSICS, была в 2 раза ниже ($p=0,005$) на фоне терапии клопидогрелем по сравнению с тиклопидином (4,56% и 9,12%, соответственно) (рис. 3).

Поэтому в настоящее время, согласно международным рекомендациям, при проведении плановых ЧКВ всем больным заранее следует назначать двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию. При этом можно использовать различные схемы ее назначения. Согласно одной из них, клопидогрель следует назначать в нагрузочной дозе 300 мг (совместно с аспирином, доза которого будет зависеть конкретной клинической ситуации) не менее чем за 6 часов до вмешательства (класс рекомендаций I C) [6].

Согласно другой схеме, клопидогрель в дозе 75 мг в сутки (совместно с аспирином в дозе 100 мг в день) можно начать принимать за 5 – 7 дней до планируемого ЧКВ, что позволяет достичь оптимального уровня подавления агрегации тромбоцитов [6,7].

Длительность последующего приема клопидогре-

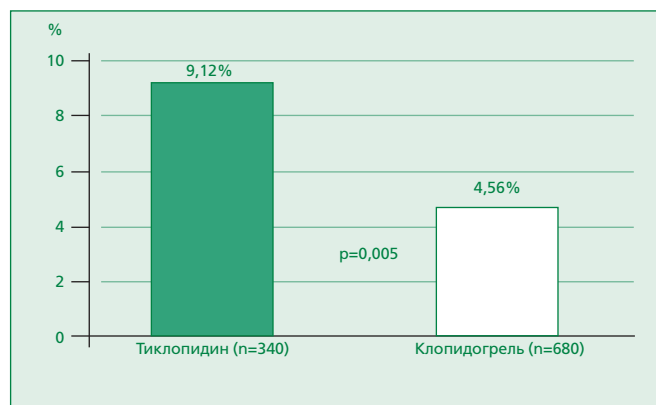


Рисунок 3. Сравнительная частота геморрагических, гематологических (тромбоцитопения, нейтропения) и некардиальных осложнений на фоне приема клопидогреля и тиклопидина (данные исследования CLASSICS)

ля в дозе 75 мг в сутки после выполнения планового ЧКВ (аспирин в дозе 100 мг в день назначается на неограниченно долгое время) зависит от характера выполненного вмешательства (баллонная ангиопластика или стентирование коронарных артерий). Также она зависит от характера имплантированного стента (стент, выделяющий лекарственные препараты, т.н. «покрытый» стент, либо чисто металлический стент, т.н. «непокрытый» стент).

Если во время плановой ЧКВ была выполнена баллонная ангиопластика либо имплантирован «непокрытый» стент, рекомендуемая длительность приема клопидогреля - не менее 1 месяца (класс рекомендаций I A) [6]. У больных с низким риском кровотечений длительность его приема в идеале составляет 12 месяцев [7].

В настоящее время существенно изменилось отношение к длительности приема клопидогреля после имплантации «покрытых» стентов. Согласно международным рекомендациям (2005), после имплантации «покрытых» стентов рекомендовался 6-месячный период приема клопидогреля. Этот период мог быть увеличен до 12 месяцев у больных, имеющих низкий риск геморрагических осложнений (класс рекомендаций I C) [6].

Длительные и бурные дискуссии с участием FDA в 2006 и 2007 гг. были посвящены проблеме поздних тромбозов «покрытых» стентов, связанной с их замедленной эндотелизацией. Подтвержден тот факт, что одним из главных факторов, увеличивающих риск тромбозов «покрытых» стентов в 90 раз (!!!), является преждевременная отмена приема клопидогреля. В декабре 2007 г. три Американских общества (ACC, AHA и SCAI) опубликовали совместные дополнения к международным рекомендациям по ЧКВ 2005 г, часть из которых касалась изменений в длительности приема клопидогреля [7].

Согласно этим дополнениям (2007), длительность приема клопидогреля (совместно с аспирином) после имплантации «покрытых» стентов должна составлять не менее 12 месяцев. У больных с низким риском геморрагических осложнений она может продолжаться неограниченно долго с учетом индивидуального соотношения рисков тромбоза и кровотечения. По-видимому, такие рекомендации сохраняются до тех пор, пока не будут найдены достаточно простые и информативные критерии оценки степени эндотелизации стентированного сегмента коронарной артерии [7].

Вторым серьезным изменением, внесенным в международные рекомендации по ЧКВ 2005 г., является увеличение нагрузочной дозы клопидогреля с 300 мг до 600 мг при выполнении плановых ЧКВ [7].

Согласно современным международным рекомендациям по диагностике и лечению больных с острым

коронарным синдромом без подъема сегмента ST [20], ранняя интервенционная тактика с использованием ЧКВ в первые 48 часов от начала клинической картины заболевания является общепризнанным методом лечения пациентов, относящихся к группе высокого риска, особенно имеющих повышенный уровень сердечных тропонинов. При этом клопидогрель (совместно с аспирином) следует назначать как можно раньше в нагрузочной дозе 300 - 600 мг с последующим приемом в дозе 75 мг в день в течение 9-12 месяцев, если была выполнена баллонная ангиопластика или имплантирован «непокрытый» стент. Не менее 12 месяцев (а у больных с низким риском геморрагических осложнений – неограниченно долго) рекомендовано принимать клопидогрель, если был имплантирован «покрытый» стент (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [7].

Высокая эффективность длительного применения комбинации клопидогреля и аспирина у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, которым выполнялись ЧКВ, была продемонстрирована в исследованиях PCI-CURE (подисследование CURE) и CREDO. В исследование PCI-CURE было включено 2658 больных. Двухкомпонентная терапия клопидогрелем (с использованием нагрузочной дозы 300 мг) и аспирином по сравнению с монотерапией аспирином позволила снизить относительный суммарный 30-дневный и 12-месячный риск смерти, инфаркта миокарда и необходимости в реваскуляризации на 30% ($p < 0,03$) и 31% ($p < 0,002$) соответственно [21].

Сходные результаты были получены и в очень близком по дизайну исследовании CREDO с участием 2116 больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, у которых предполагалось выполнение ЧКВ. На фоне терапии сочетанием клопидогреля (с использованием нагрузочной дозы 300 мг) и аспирина относительный суммарный 28-дневный и 12-месячный риск смерти, инфаркта миокарда и инсульта был, соответственно, на 18,5% ($p < 0,23$) и на 27% ($p < 0,02$) ниже, чем на фоне монотерапии аспирином [22].

Одним из важных вопросов применения клопидогреля у пациентов с острым коронарным синдромом, которым планируется ранняя инвазивная тактика лечения с применением ЧКВ, является определение оптимальной нагрузочной дозы препарата. Она позволяет максимально быстро добиться адекватного снижения агрегации тромбоцитов и минимального интервала времени, который должен пройти между приемом этой нагрузочной дозы и временем выполнения ЧКВ.

В исследовании CREDO было показано, что если ЧКВ выполнялись через 6 и более часов после приема 300 мг нагрузочной дозы клопидогреля, риск серьезных сердечно-сосудистых событий на протяжении 28 дней наблюдения достоверно снижался по сравнению

с плацебо на 38,6% ($p = 0,05$). В ЧКВ, выполнявшихся ранее, чем через 6 часов после приема 300 мг нагрузочной дозы клопидогреля, риск серьезных сердечно-сосудистых событий на протяжении 28 дней наблюдения недостоверно возрастал на 13,4% ($p = 0,56$) [22]. Эти результаты совпадают с экспериментальными данными, согласно которым нагрузочная доза клопидогреля 300 мг позволяет снизить агрегацию тромбоцитов на 80% уже через 5 часов [23]. Таким образом, нагрузочная доза клопидогреля в 300 мг вызывает снижение агрегации тромбоцитов, достаточное для того, чтобы безопасно выполнять ЧКВ не ранее чем через 6 часов после ее приема.

В последующих исследованиях ISAR-REACT [24] и ARMYDA-2 [25] было показано, что увеличение нагрузочной дозы клопидогреля до 600 мг позволяет ускорить достижение степени подавления агрегации тромбоцитов, адекватной для выполнения ЧКВ. Таким образом, сокращается интервал времени между приемом препарата и возможностью безопасного выполнения ЧКВ до 2 часов.

Дальнейшее увеличение нагрузочной дозы клопидогреля до 900 мг, которое оценивалось в исследованиях ALBION [26] и ISAR-CHOICE [27], не дало существенного дополнительного выигрыша ни в скорости, ни в степени подавления агрегации тромбоцитов по сравнению с 600 мг нагрузочной дозой.

Прямые клинические исследования, посвященные применению клопидогреля при ЧКВ у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, отсутствуют. Однако исследования CLARITY-TIMI 28 [28] и COMMIT [29] показали, что на фоне тромболитической терапии комбинация клопидогреля и аспирина является более эффективной, чем монотерапия аспирином. С учетом этого представляется целесообразным применение клопидогреля в нагрузочной дозе 600 мг (совместно с аспирином) при выполнении первичных ЧКВ у этой категории больных. Это нашло свое подтверждение в ретроспективном подисследовании PCI-CLARITY-TIMI 28 [30], в котором были проанализированы результаты ЧКВ у 1 863 из 3 491 больных, вошедших в исследование CLARITY-TIMI 28. Было показано снижение на 46% ($p = 0,008$) риска сердечно-сосудистой смерти, повторного инфаркта миокарда и инсульта у пациентов, предварительно получивших нагрузочную дозу клопидогреля 300 мг совместно с аспирином.

Длительность приема клопидогреля после выполнения ЧКВ у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, по-видимому, должна быть такой же, как у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, хотя строго научных доказательств этому пока не существует.

Празугрель (Эффиент). В последние годы семейство тиаенопиридинов пополнилось новым представи-

телем 3-го поколения – празугрелем (Lilly/Sankyo), который по механизму действия напоминает клопидогрель. Он подавляет АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов путем *необратимой блокады P2Y₁₂ рецепторов* мембраны.

В настоящее время празугрель еще не разрешен к клиническому применению, он проходит период клинических испытаний, результаты которых выглядят достаточно обнадеживающими и перспективными.

Результаты первых сравнительных исследований празугреля и клопидогреля (PRINCIPLE-TIMI 44) [31] показали, что при проведении плановых ЧКВ празугрель в нагрузочной дозе 60 мг и с последующим приемом 10 мг в день сильнее подавляет АДФ индуцированную агрегацию тромбоцитов, чем клопидогрель в нагрузочной дозе 600 мг с последующим приемом 150 мг в день.

Как при плановых, так и при экстренных ЧКВ у больных острыми коронарными синдромами (использовались вышеуказанные дозы обоих препаратов) по своей эффективности предупреждать серьезные сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) празугрель имел преимущество перед клопидогрелем (19% снижение риска, $p = 0,0004$). Однако на фоне приема празугреля значительно чаще (на 32%, $p = 0,03$) наблюдались большие, в том числе жизнеугрожающие, кровотечения – таким образом, «чистый клинический выигрыш» празугреля по сравнению с клопидогрелем оказался недостоверным (JUMBO – TIMI 26, TRITON-TIMI 38) [32, 33].

Производные аденозиндифосфата

AR-C69931MX (Кангрелор). Кангрелор является новым представителем тиенопиридинов, похожим по своей химической структуре на аденозиндифосфат (АДФ). В настоящее время он проходит I-II фазу клинических исследований. Кангрелор осуществляет *прямую блокаду P2Y₁₂ рецепторов* мембраны тромбоцитов (без предварительного превращения в активный метаболит), при этом блокирует их *обратимо*. Другими ключевыми особенностями кангрелора являются парентеральный (внутривенный) путь его введения и очень короткий период полувыведения его из плазмы крови (5-10 мин), что позволяет агрегационной функции тромбоцитов вернуться к нормальным значениям через 20 минут после введения препарата [34].

Роль кангрелора при выполнении ЧКВ планируется оценить в недавно стартовавшем клиническом исследовании CHAMPION-PCI.

Производные циклопентилтриазолопиримидинов

AZD 6140 (Тикагрелор). Одним из новых анти-

тромбоцитарных препаратов, находящихся на I-II стадии клинических испытаний, является препарат AZD 6140 (Тикагрелор), разработанный компанией Astra Zeneca. Он относится к химическому классу циклопентилтриазолопиримидинов. Тикагрелор является первым пероральным антитромбоцитарным препаратом, который осуществляет *прямую блокаду P2Y₁₂ рецепторов* мембраны тромбоцитов (без предварительного превращения в активный метаболит), при этом блокирует их *обратимо*. По данным первых клинических исследований DISPERSE [35] и DISPERSE-2 [36], тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг и с последующим приемом в дозе 90 мг 2 раза в день обладает более быстрым, более выраженным и более стабильным подавлением агрегационной функции тромбоцитов, чем клопидогрель в нагрузочной дозе 300 мг и с последующим приемом в дозе 75 мг. Однако более полная информация о сравнительной эффективности и безопасности тикагрелора и клопидогреля будет получена после завершения проходящего в настоящее время клинического исследования PLATO, куда планируется включить 18 000 больных с острыми коронарными синдромами.

Антагонисты IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов

В группу антагонистов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa входят следующие препараты: абциксимаб (Рео-Про), эфтифибатид (Интегрелин), тирофибан (Аггростат) и монафрам (Фрамон) (последний является отечественным препаратом). Особенности применения этих препаратов является исключительно внутривенный путь введения.

Абциксимаб и монафрам являются химерными моноклональными антителами, эфтифибатид представляет собой циклический гектапептид, а тирофибан является непептидным дериватом тирозина.

Механизм действия этого класса антитромбоцитарных препаратов заключается в блокаде гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов, которые располагаются на поверхности их мембраны и к которым присоединяются нити фибрина, связывая тромбоциты между собой. Таким образом, блокада рецепторов приводит к подавлению общего конечного пути агрегации. Поэтому блокаторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов на сегодняшний день являются наиболее быстрыми и мощными антитромбоцитарными препаратами [37].

Существуют определенные трудности в оценке положительного эффекта каждого из блокаторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при ЧКВ в зависимости от того, у какой категории больных они применялись: при плановых вмешательствах у больных со стабильной стенокардией, имеющих низкий риск осложнений, либо у больных с острыми коронарными синдромами (как с

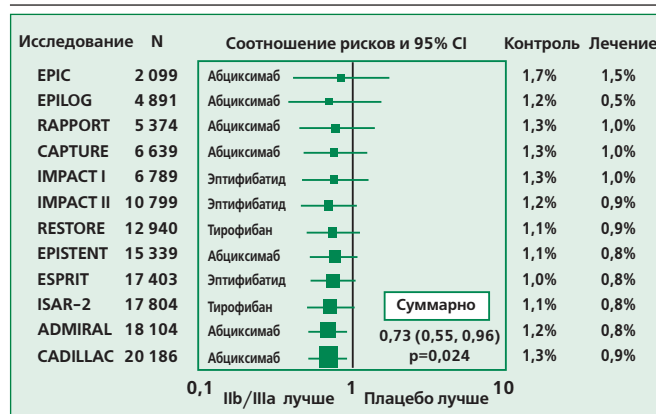


Рисунок 4. 30-дневная смертность по данным мета-анализа применения блокаторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при ЧКВ

подъемом, так и без подъема сегмента ST), которые относятся к категории больных высокого риска. Тем не менее, мета-анализ [38] применения блокаторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при ЧКВ у 20186 человек показал, что по сравнению с плацебо они на 27% ($p=0,024$) снижают риск смерти в течение ближайшего месяца после вмешательства (рис. 4).

Согласно современным международным рекомендациям, учитывая возрастание риска кровотечений, а также высокую стоимость этих препаратов, применять блокаторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при плановых ЧКВ у больных со стабильной стенокардией следует крайне избирательно: лишь при сложных поражениях коронарных артерий, при наличии пристеночных тромбов или при возникновении осложнений (угроза острой окклюзии, no/slow reflow синдром) (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C) [6].

В тоже время применение блокаторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (в основном доказательная база касается абциксимаба и в меньшей степени - эптифибатид и тирофибана) показано:

- при выполнении ЧКВ в рамках ранней интервенционной стратегии лечения больных с острым коронарным синдром без подъема сегмента ST, относящихся к категории высокого риска (Класс рекомендаций I, уровень доказательности C);
- при выполнении первичных ЧКВ у больных с острым коронарным синдром с подъемом сегмента ST (Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A) [6].

Антитромбиновые препараты

Нефракционированный гепарин. С самого начала применения ЧКВ у больных со стабильной стенокардией для предупреждения тромбообразования на инструментах и для предотвращения формирования пристеночных тромбов в месте ятрогенного повреждения атеросклеротической бляшки использовался нефракционированный гепарин (НФГ). Очевидно,

что плацебоконтролируемых исследований, посвященных применению НФГ при ЧКВ, быть не может, поскольку любое вмешательство на коронарных артериях должно осуществляться под прикрытием антикоагулянтной терапии. Обычно НФГ вводится внутривенно в виде болюса непосредственно перед ЧКВ. Контроль адекватности дозы НФГ может осуществляться и по величине активированного времени свертывания (АСТ). Необходимо, чтобы этот показатель находился в пределах 250-350 с, если блокаторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов не используются, или в пределах 200-250 с, если блокаторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов применяются. Возможно применение из расчета массы тела пациента (обычно 100 ед/кг, если блокаторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов не используются, или 50-60 ед/кг, если блокаторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов применяются) (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) [6].

В связи с большим разбросом биодоступности НФГ и труднопредсказуемым его терапевтическим эффектом при долго длящихся ЧКВ рекомендуется повторно контролировать АСТ для того, чтобы при необходимости ввести дополнительную дозу НФГ. После окончания ЧКВ дальнейшего введения НФГ не требуется.

У больных с острыми коронарными синдромами (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST) внутривенная инфузия НФГ является неотъемлемой составной частью медикаментозной терапии. Поэтому в случаях применения у них ЧКВ на фоне продолжающегося введения НФГ адекватность антикоагуляции на период ЧКВ контролируется, а при необходимости - корректируется по величине АСТ по тем же принципам, как и при плановых ЧКВ (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) [6].

Низкомолекулярные гепарины. В отличие от НФГ низкомолекулярные гепарины (НМГ) в большей степени блокируют Ха фактор. Также они имеют менее выраженную вариабельность степени связывания с белками плазмы, что делает их антикоагулянтный эффект более предсказуемым, снижает вероятность кровотечений и не требует лабораторного контроля. Кроме того, НМГ реже вызывают тромбоцитопению и феномен «рикошета» после окончания введения, а также в меньшей степени активируют фактор Виллебранда.

До момента опубликования результатов исследования STEEPLE в 2006 г [39], согласно международным рекомендациям [6], было принято считать, что при выполнении ЧКВ у больных со стабильной стенокардией следует применять НФГ. Однако результаты исследования STEEPLE существенно поколебали данное положение. Они показали, что выполнение плановых ЧКВ у 3 528 больных на фоне предварительного внутривенного введения эноксапарина в дозе 0,75 мг/кг массы тела сопровождалось достоверным снижением ча-

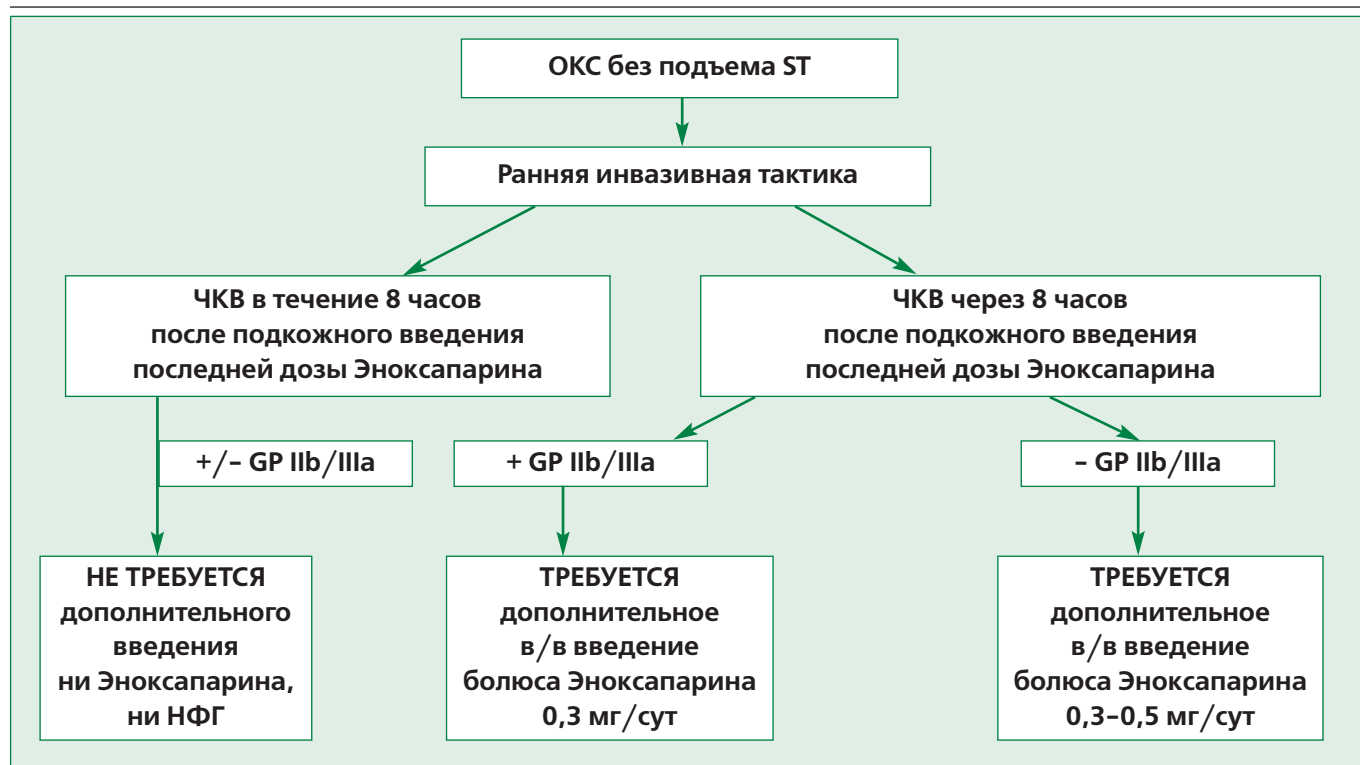


Рисунок 5. Алгоритм применения эноксапарина при выполнении ЧКВ в рамках ранней инвазивной тактики лечения больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

стоты больших кровотечений TIMI на 57% ($p=0,007$) без достоверного возрастания числа тромботических осложнений (смерть, инфаркт, экстренная реваскуляризация) по сравнению с традиционной схемой применения НФГ [39].

У больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, особенно относящихся к категории высокого риска, применение НМГ (в частности эноксапарина) является стандартом лечения (рис. 5). Согласно современным представлениям (существенно изменившимся по сравнению с международными рекомендациями по ЧКВ 2005 [6]), этой категории больных возможно проведение ЧКВ в рамках ранней инвазивной тактики лечения на фоне начатой ранее и продолжающейся терапии эноксапарином [20]. Для этого предлагается определенная схема применения эноксапарина, представленная на рис. 5 [40]. При этом крайне важно во избежание увеличения риска больших кровотечений TIMI, наблюдавшегося в исследовании SYNERGY, не допускать перехода во время самой процедуры ЧКВ с эноксапарина на НФГ [41].

В настоящее время выполнение первичных ЧКВ у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST рекомендуется проводить на фоне внутривенного введения НФГ по стандартной схеме. На сегодняшний день не существует убедительных данных, позволяющих рекомендовать с этой целью НМГ, в том числе и эноксапарин [6].

Ингибиторы Ха - фактора. В настоящее время су-

ществует только один представитель этого класса антитромбиновых препаратов, доказавший свою клиническую эффективность – фондапаринукс, относящийся к химической группе синтетических пентасахаридов.

До настоящего времени не существует клинических исследований, позволяющих оценить роль фондапаринукса при выполнении плановых ЧКВ у больных со стабильной стенокардией.

В то же время результаты исследования OASIS-5 показали, что выполнение плановых ЧКВ у 6 238 больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (из 20 078 человек, включенных в это исследование) на фоне предварительного подкожного однократного введения фондапаринукса в дозе 2,5 мг в день сопровождалось достоверным ($p=0,00001$) снижением частоты больших кровотечений TIMI в течение первых 9 дней после вмешательства на 54% без существенного возрастания числа тромботических осложнений (смерть, инфаркт, инсульт) по сравнению с эноксапарином, вводившимся подкожно в дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза в день [42]. Таким образом, «чистый клинический выигрыш» от применения фондапаринукса по сравнению с эноксапарином при ЧКВ у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST составил 22% ($p=0,004$).

С точки зрения интервенционного кардиолога, основным недостатком фондапаринукса при выполнении ЧКВ у больных с острым коронарным синдромом без

подъема сегмента ST в исследовании OASIS-5 было значительно более частое, чем при использовании эноксапарина, образование тромбов в проводниковых коронарных катетерах (0,9% и 0,4%, соответственно), что, однако, не сказалось на сравнительной частоте ишемических осложнений. Однако, как показало исследование OASIS-6 [43], оценивавшее сравнительную эффективность и безопасность фондапаринукса и НФГ/ПЛАЦЕБО у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, этот недостаток фондапаринукса может быть устранен с помощью дополнительного внутривенного введения небольших доз НФГ (от 50 до 100 ед/кг массы тела) непосредственно перед выполнением ЧКВ без увеличения риска кровотечений.

Результаты исследования OASIS-5 дали основание ввести фондапаринукс в последние международные рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST 2007 г. [20] в качестве одного из препаратов (наравне с НФГ и эноксапарином), на фоне введения которых возможно выполнение ЧКВ в рамках ранней инвазивной тактики лечения. Однако при этом непосредственно перед вмешательством должен дополнительно вводиться НФГ в дозе 50 – 100 ед/кг массы тела.

В тоже время, учитывая повышенную возможность тромбообразования в катетерах, фондапаринукс пока не был рекомендован для применения в качестве антикоагулянтной терапии при выполнении первичных ЧКВ у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST [7].

Прямые ингибиторы тромбина

Механизм действия прямых ингибиторов тромбина заключается в том, что они связываются непосредственно с молекулой тромбина (IIa-фактор), ингибируя его, и таким образом подавляют процесс превращения фибриногена в фибрин. На сегодняшний день существуют несколько препаратов, относящихся к классу прямых ингибиторов тромбина: гирудин, аргатробан, бивалирудин, однако клиническое значение при проведении ЧКВ имеет только последний.

Бивалирудин (Ангиомакс). При проведении плановых ЧКВ в исследовании REPLACE-2 было показано, что по сравнению со стандартной схемой введения НФГ в сочетании с блокатором IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов эптифибатином внутривенное введение бивалирудина в дозе 0,75 мг/кг с последующей инфузией во время ЧКВ в дозе 1,75 мг/кг сопровождалось снижением риска больших кровотечений TIMI на 41% (с 4,1 до 2,4%; $p=0,001$). При этом частота ишемических событий (смерть, инфаркт миокарда, экстренная реваскуляризация) достоверно не различались [44]. Поэтому на сегодняшний день бивалирудин рекомендован в качестве альтернативного НФГ и эноксапарину ан-

тикоагулянта при проведении плановой (элективной) ЧКВ [20].

При выполнении ЧКВ у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST монотерапия бивалирудином оказалась не менее эффективной и в то же время более безопасной, чем комбинированное применение НФГ и блокатора IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (исследование REPLACE-2 и исследование ACUITY) или эноксапарина в сочетании с блокатором IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (исследование ACUITY). В исследовании ACUITY [45], куда были включены 13 818 больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST умеренного либо высокого риска, монотерапия бивалирудином по сравнению с сочетанным применением НФГ/эноксапарина с блокатором IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов к 30 дню наблюдения сопровождалась снижением риска больших кровотечений TIMI на 47% ($p<0,001$) при одинаковой частоте ишемических событий (смерть, инфаркт миокарда, экстренная реваскуляризация). Это обусловило «чистый клинический выигрыш» бивалирудина в 14%.

Исходя из имеющихся данных, согласно последним международным рекомендациям по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST [20], бивалирудин (наряду с НФГ) считается препаратом выбора при необходимости проведения безотлагательной ЧКВ у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.

Чрезвычайно интересными и важными оказались недавно (в 2008 г) опубликованные результаты применения бивалирудина в качестве антитромботической терапии при первичных ЧКВ у 3 602 больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, полученные в исследовании HORIZONS-AMI [46]. Это исследование показало, что к 30-му дню наблюдения использование монотерапии бивалирудином при первичных ЧКВ у больных ОКС с подъемом сегмента ST сопровождается достоверным снижением на 42% ($p=0,0001$) частоты больших кровотечений по сравнению с сочетанным применением НФГ и блокаторов IIb/IIIa рецепторов. При этом частота тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (смерть от любых причин, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация, инсульт) достоверно не различалась, в результате «чистый клинический выигрыш» бивалирудина составил 24% ($p=0,005$). Учитывая эти результаты, нельзя исключить, что в следующих международных рекомендациях бивалирудин будет рассматриваться, как препарат выбора при проведении первичных ЧКВ у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST.

Антагонисты рецепторов тромбина (PAR-1). Еще одним новым классом препаратов, который может быть использован в будущем для проведения антитромбо-

тической терапии при ЧКВ, являются пероральные антагонисты рецепторов тромбина (SCH 530348 и E 5555). Эти препараты пока находятся на начальных стадиях клинических испытаний. Однако предусмотрена целая программа клинических исследований по оценке эффективности и безопасности этого класса препаратов как у больных с острыми коронарными синдромами, так и для вторичной профилактики осложнений атеротромбоза (исследования T.R.A-PCI, T.R.A-

CER, TRA 2°P TIMI 50).

Таким образом, существует большое количество современных антитромботических препаратов различных классов, рациональное применение которых позволяет существенно улучшить как ближайший, так и отдаленный результат ЧКВ и значительно уменьшить риски как тромботических, так и геморрагических осложнений.

Литература

- Falk E, Shah P.K., Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657–61
- Furie B., Furie B.C. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992;326:800–6.
- Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1 and 2). *N Engl J Med* 1992;326:242–50;310–8.
- Savage M.P., Goldberg S., Bove A. A., et al. Effect of thromboxane A2 blockade in clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation* 1995; 92:3194–200.
- The Anti-Thrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
- Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804–47.
- King S.B. III, Smith S.C. Jr, Hirshfeld J.W. Jr et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008;117:261–95.
- Herbert J.M., Savi P. P2Y12, a new platelet ADP receptor, target of Clopidogrel. *Semin Vasc Med* 2003;3(2):113–22.
- Cadroy Y., Bossavy J.P., Thalamez C., et al. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Circulation* 2000;101:2823–8.
- Schomig A., Neumann F.J., Kastrati A., et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. (ISAR). *N Engl J Med* 1996;334:1084–9.
- Leon M.B., Baim D.S., Popma J.J. et al. A clinical trial comparing three anti-thrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators (STARS). *N Engl J Med* 1998;339:1665–71.
- Bertrand M.E., Legrand V., Boland J. et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998;98(16):1597–603.
- Urban P., Macaya C., Rupprecht H.J. et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 1998;98(20):2126–32.
- Bennett C.L., Weinberg P.D., Rozenberg-Ben-Dror K. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998;128(7):541–4.
- Capra R., Marciano N., Fieni F. et al. Cerebral hemorrhage and thrombotic thrombocytopenic purpura during ticlopidine treatment: case report. *Acta Neurol Belg* 1992;92:83–7.
- Kovacs M.J., Soong P.Y., Chin-Hee I.H. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. *Ann Pharmacother* 1993;27:1060–1.
- Kupfer Y., Tessler S. Ticlopidine and thrombotic thrombocytopenic purpura [Letter]. *N Engl J Med* 1997;337:1245.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–39.
- Bhatt D. L., Bertrand M. E., Berger P. B. et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:9–14.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:1598–660.
- Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J., for the CURE investigators: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin following by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–33.
- Steinhuyl S. R., Berger P. B., Mann J. T. et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;288:2411–20.
- Savcic M., Hauert J., Bachmann F. et al. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(suppl 2):15–29.
- Kastrati A., Mehili J., Schühlen H. et al. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen – Rapid Early Action for Coronary Treatment Study Investigators. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004;350:232–8.
- Patti G., Colonna G., Pasceri V. et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary interventions: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) Study. *Circulation* 2005; 111:2099–106.
- Montalescot G., Sideris G., Meuleman C. et al., ALBION Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931–8.
- Von Beckerath N., Taubert D., Pogatsis-Murray G. et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel. Results of the ISAR-CHOICE trial. *Circulation* 2005;112:2946–50.
- Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al for the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179–89.
- COMMIT (clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607–21.
- Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY) – Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics. The PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224–32.
- Wiviott S.D., Trenk D., Frelinger A.L. et al. PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention. The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation* 2007;116:2923–32.
- Wiviott S.D., Antman E.M., Gibson C.M. et al. JUMBO-TIMI 26 Investigators. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary interventions. Results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO) – TIMI 26 trial. *Circulation* 2005;111:3366–73.
- Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C. Y. et al., the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
- Greenbaum A.B., Grines C.L., Bittl J.A. et al. Initial experience with an intravenous P2Y12 platelet receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from a 2-part, phase II, multicenter, randomized, placebo- and active-controlled trial. *Am Heart J* 2006;151:689.e1–689.e10.
- Husted S., Emanuelsson H., Heptinstall S. et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin (DISPERSE trial). *Eur Heart J* 2006;27:1038–47.
- Cannon C. P., Husted S., Harrington R.A. et al., for the DISPERSE-2 Investigators. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1844–51.
- Claeys M.J., Van Der Planken M.G., Michiels J.J. et al. Comparison of antiplatelet effect of loading dose of clopidogrel versus abciximab during coronary intervention. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:283–8.
- Kong D.F., Hasselblad V., Harrington R.A. et al. Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003;92:651–655.
- Montalescot G., White H.D., Gallo R. et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1006–17.
- Kereiakes D.L., Montalescot G., Antman E.M. et al. Low-molecular-weight heparin therapy for non-ST-Elevation acute coronary syndromes and during percutaneous coronary intervention: an expert consensus. *Am Heart J* 2002;144:615–24.
- Ferguson J.J., Califf R.M., Antman E.M. et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45–54.
- Mehta S.R., Granger C.B., Eikelboom J.W. et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. Results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1742–51.
- Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. et al., OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519–30.
- Lincoff A.M., Bittl J.A., Harrington R.A. et al.; REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853–63.
- Stone G.W., White H.D., Ohman E.M. et al.; Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet* 2007;369:907–19.
- Stone G.W., Witzenschnitzer B., Guagliumi G. et al.; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–30.