

Антитромбоцитарные препараты при острых коронарных синдромах и чрескожных коронарных вмешательствах: в фокусе тирофибан

Батыралиев Т.А.¹, Преображенский Д.В.², Фетцер Д.В.¹, Сидоренко Б.А.², Патарая С.А.²

¹Медицинский центр имени Сани Конукоглы. Газиантеп, Турция; ²Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации. Москва, Россия

Antiplatelet medications in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: focus on tirofiban

Batyrallyev T.A.¹, Preobrazhensky D.V.², Fetzer D.V.¹, Sidorenko B.A.², Pataraya S.A.²

¹Sani Konukogly Medical Center. Gaziantep, Turkey; ²Educational and Research Medical Center, RF President Administration. Moscow, Russia

В обзоре рассматриваются публикации, касающиеся ключевой роли агрегации тромбоцитов (АТ) в патогенезе внутрикоронарного тромбообразования при различных острых коронарных синдромах (ОКС), а также при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ). Представлены данные по клинической фармакологии основных классов антитромбоцитарных препаратов (АТП); особое внимание уделено новому классу АТП – блокаторам гликопротеидных комплексов типа IIb/IIIa (ГР IIb/IIIa). Анализируются результаты рандомизированных, клинических исследований, в которых оценивались эффективность и безопасность абиксимаба, тирофибана и эптифибатиды при ОКС без подъема сегмента ST и у больных, подвергающихся плановым или urgentным ЧКВ. Рассматриваются клинические ситуации и другие обстоятельства, определяющие выбор того или иного блокатора ГР IIb/IIIa.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, тирофибан, абиксимаб, эптифибатид.

The review presents literature data on the key role of platelet aggregation (PA) for intracoronary thrombogenesis in various acute coronary syndromes (ACS) and percutaneous coronary interventions (PCI). Clinical pharmacology of main antiplatelet medication (APM) classes is discussed, with emphasis on a new APM class – blockers (inhibitors) of IIb/IIIa glycoprotein receptors (GP IIb/IIIa). The authors analyse the results of randomized clinical trials on effectiveness and safety of abciximab, tirofiban, and eptifibatide in non-ST ACS and planned or urgent PCI. Clinical situations and other factors determining the choice of specific GP IIb/IIIa blocker are discussed.

Key words: Acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, platelet IIb/IIIa receptor inhibitors, tirofiban, abciximab, eptifibatide.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) включает в себя широкий спектр клинических синдромов – от бессимптомной ишемии миокарда и стенокардии напряжения (СН) до нестабильной стенокардии (НС) и острого инфаркта миокарда (ОИМ). В зависимости от клинических проявлений, особенностей течения и исходов разнообразные формы ИБС можно разделить на две основные группы – хронические и острые коронарные (ишемические) синдромы (ОКС).

Прогностически наиболее неблагоприятными являются ОКС, к которым обычно относят: транс-

муральный ОИМ с формированием патологических зубцов Q (Q-ИМ); нетрансмуральный (субэндокардиальный) ОИМ без зубцов Q (неQ-ИМ); НС. В первые часы и дни после возникновения ангинозного приступа острый Q-ИМ обычно протекает с подъемом сегмента ST, в то время как острый неQ-ИМ и НС, как правило, сопровождаются депрессией сегмента ST и (или) изменениями зубцов T. Поэтому выбор метода лечения ОКС в первые часы и дни после возникновения ангинозного приступа зависит от того, присутствует ли на электрокардиограмме (ЭКГ) подъем сегмента ST

или нет. Иными словами, различают два основных типа ОКС – с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и без подъема сегмента ST (ОКСбпST).

Общим патогенетическим механизмом различных ОКС является разрыв «покрышки» нестабильной атеросклеротической бляшки (АБ) в коронарной артерии (КА) с последующим образованием пристеночного тромба в месте разрыва АБ. В результате развивается частичная или полная тромботическая окклюзия пораженной атеросклерозом КА. Предполагают, что в случаях полной тромботической окклюзии пораженной атеросклерозом КА развивается острый Q-ИМ. Напротив, в тех случаях, когда образовавшийся пристеночный тромб достаточно быстро лизируется, или его рост не приводит к полной окклюзии пораженной КА, развивается НС и острый не Q-ИМ. Причиной НС обычно является пристеночный тромб, который сужает просвет КА не менее чем на 70 %, но полностью не прекращает кровоток по пораженному сосуду. В основе острого неQ-ИМ лежит пристеночный тромб, который полностью прекращает кровоток по КА, снабжающий сравнительно небольшой участок сердечной мышцы, или же прекращение кровотока по магистральной КА частично компенсируется кровоснабжением по развитым коллатералям. Развивающийся при остром неQ-ИМ некроз миокарда не захватывает всей толщины стенки левого желудочка (ЛЖ), т. е. носит нетрансмуральный, обычно субэндокардиальный характер. Острый Q-ИМ характеризуется полной и длительной (≥ 20 мин) тромботической окклюзией одной из магистральных КА, которая приводит к некрозу миокарда, захватывающему всю толщину стенки ЛЖ, т. е. носит трансмуральный, или проникающий, характер [1–5].

Внутрисосудистое тромбообразование при ОКСпST и ОКСбпST различается. В то время как при ОКСпST образуется «красный» фибриновый тромб, богатый эритроцитами, при ОКСбпST образуется преимущественно «белый» тромб, состоящий из тромбоцитарных агрегатов.

Внутрикоронарное тромбообразование при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) во многом напоминает таковое у больных с ОКСбпST. Дело в том, что при ЧКВ всегда повреждается эндотелиальный покров КА в месте «покрышки» АБ, что вызывает адгезию, а затем и агрегацию тромбоцитов (АТ) и, в конечном счете, способствует развитию пристеночного тромба в пораженной КА, на которой выполняют ЧКВ, а также вызывают ее дистальную микроэмболизацию [6].

Особенностями клеточного состава внутрикоронарного тромба объясняется, почему тромболитические препараты (ТЛП) высокоэффективны при ОКСпST, однако не улучшают прогноза у больных с ОКСбпST, а также при ЧКВ. Ведь ТЛП, которые в действительности являются фибриноли-

тическими средствами, лизируют фибрин и тем самым разрушают «красный» тромб. В то же время ТЛП не способны разрушить тромбоцитарный «белый» тромб, чем объясняется их неэффективность у больных с ОКСбпST, для лечения которых используются антитромбоцитарные препараты (АТП) с различным механизмом действия, которые тормозят АТ, увеличивают их дезагрегацию и тем самым способствуют разрушению «белого» тромбоцитарного тромба [6–8].

Следует отметить, что при ОКСпST ядро «красного» эритроцитарного тромба составляют агрегаты тромбоцитов, которые образуются под влиянием тромбина и других агонистов АТ [5]. Поэтому монотерапия ТЛП неэффективна при ОКСпST, для лечения которого ТЛП, как правило, назначают в комбинации с непрямым ингибитором тромбина гепарином и (или) АТП различного механизма действия.

Учитывая важную роль АТ в патогенезе коронарного тромбоза, вполне понятна необходимость использования АТП с разным механизмом действия в комплексной антитромботической терапии (АТТ) при ОКСпST и в особенности при ОКСбпST. Кроме того, АТП являются эффективными средствами профилактики ишемических осложнений, связанных с ЧКВ.

Различные АТП используются при лечении ОКС, а также у больных, подвергающимся ЧКВ [7–12].

Аспирин тормозит зависимость от тромбоксана А₂ АТ путем необратимого торможения активности фермента, циклооксигеназы-1, катализирующей синтез предшественника ТхА₂ из арахидоновой кислоты (АК), которая располагается в мембране тромбоцитов. Образующийся, в конечном счете, в тромбоците ТхА₂ оказывает двоякое действие.

Во-первых, высвобождаемый из тромбоцита ТхА₂ вызывает активацию его (по механизму положительной обратной связи), а также окружающих его тромбоцитов. Во-вторых, внутри тромбоцита ТхА₂, как и АК, опосредует эффекты более мощных агонистов индукции АТ, таких, как тромбин, коллаген, аденозиндифосфат (АДФ) или катехоламины (рисунок 1).

ТхА₂, как и другие индукторы АТ, вызывают изменение конфигурации тромбоцитов (из диска он превращается в шар) и активацию гликопротеидных (GP) комплексов типа IIb/IIIa на их мембране.

На поверхности каждого тромбоцита имеется от 50 тыс. до 80 тыс. GP комплексов типа IIb/IIIa, которые часто неправильно называют IIb/IIIa-рецепторами. Неправильно потому, что GP комплексы типа IIb/IIIa связываются с различными лигандами: фибриногеном, фактором фон Виллебранда, фибронектином, витронектином, тромбоспондином.

GP IIb/IIIa комплексы (GP IIb/IIIa) неактивны в обычных условиях, но активируются при

изменении конфигурации тромбоцита под действием агонистов индукции АТ. Активированные GP комплексы IIb/IIIa типа служат рецепторами для фибриногена, который, образуя мостики между отдельными тромбоцитами, обеспечивает образование тромбоцитарных агрегатов. Кроме фибриногена, другие лиганды для GP комплексов типа IIb/IIIa также участвуют в образовании агрегатов тромбоцитов, однако роль их гораздо меньше, учитывая их концентрации в крови по сравнению с концентрацией фибриногена. Следовательно, активация GP IIb/IIIa комплексов является общим конечным путем для образования тромбоцитарных агрегатов (рисунок 1).

Наиболее убедительные доказательства кардиопротективного действия аспирина у больных с подозрением на ОИМ впервые были получены в крупном, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) [13]. В этом исследовании 17187 больных были разделены на четыре группы. I группа получала аспирин в дозе 160 мг/сут в течение 1 месяца; II группа — 1-часовую инфузию стрептокиназы (1,5 млн ЕД); III — комбинацию аспирина и стрептокиназы и IV — плацебо. Через 5 недель после рандомизации смертность от сердечно-сосудистых причин достоверно снизилась под влиянием аспирина — в среднем на 23 % ($p < 0,00001$). Аспирин был столь же эффективным, как и стрептокиназа, которая снизила смертность в среднем на 25 % по сравнению с плацебо ($p < 0,00001$). Комбинация аспирина и стрептокиназы привела к особенно значительному снижению смертности — на 42 % ($p < 0,00001$).

Кардиопротективное действие аспирина у больных с подозрением на ОИМ было одинаково выраженным независимо от времени после возникновения ангинозного приступа, характера изменений исходной ЭКГ, а также от возраста и пола больных. Были выявлены две категории больных, у которых аспирин в дозе 160 мг/сут не снижал смертности, — это больные с повторным ИМ и больные сахарным диабетом (СД). Отсюда следует, что более высокие дозы аспирина, по-видимому, требуются для лечения ОКС у больных ИМ и СД в анамнезе.

В нескольких рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрирована высокая эффективность аспирина в дозе от 75 мг/сут до 1300 мг/сут у больных с ОКС/СбпСТ, у которых он уменьшал общее число случаев смерти или развития ИМ на ~ 50 % [3,9]. Анализ результатов рандомизированных исследований показал, что кардиопротективный эффект более низких доз аспирина больше, чем более высоких доз, и что при НС аспирин гораздо эффективнее, чем при ОИМ [14].

С учетом результатов рандомизированных исследований современные руководства реко-

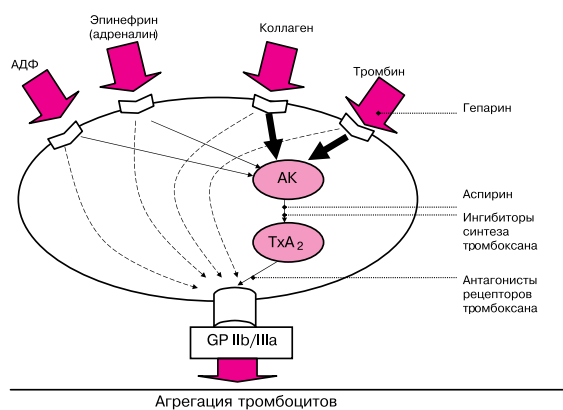


Рис. 1 Стимулы, которые вызывают изменение конфигурации тромбоцитов и активируют GP IIb/IIIa для фибриногена, необходимые для образования тромбоцитарных агрегатов (конец общего пути АТ).

мендуют назначать нагрузочную дозу аспирина (150–325 мг) больным с ОКСпСТ или ОКСбпСТ и больным ИБС, у которых планируется ЧКВ. Для длительной терапии с целью вторичной профилактики аспирин назначают в дозе 75–162 мг/сут. В последние годы больным с высоким риском коронарных осложнений аспирин рекомендуют принимать в комбинации с клопидогрелом (75 мг/сут.).

Аспирин тормозит всего лишь один из нескольких механизмов индукции АТ, причем не самый важный. В то же время он не способен тормозить АТ в ответ на такие более мощные агонисты индукции АТ, как тромбин, коллаген, АДФ или катехоламины, которые могут активировать GP IIb/IIIa независимо от АК и TxA₂ (рисунок 1).

Аспирин не оказывает влияния на адгезию тромбоцитов к поврежденному эндотелию сосудов. Он также не предотвращает дегрануляции тромбоцитов, в процессе которой из них высвобождается содержимое α-гранул: факторы 4 и 5, β-тромбоглобулин, фактор роста, тромбоспондин, фибриноген, фибронектин и др., и плотных телец: Ca²⁺, аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ), серотонин. Все эти тромбоцитарные факторы вызывают изменение конфигурации тромбоцита, активируют соседние тромбоциты (эффект «снежного кома»), нейтрализуют синтез (или эффекты) простагличина и гепарина и тем самым способствуют росту тромба.

Все это объясняет, почему аспирин является довольно слабым АТП и не может полностью предотвратить АТ при ОКС, а также у больных, подвергающихся ЧКВ. Резистентность к аспирину встречается у 5–40 % больных, причем чаще у женщин и пожилых, а также у курильщиков. Сообщается о высокой частоте аспиринарезистентности (30–60 %) у больных СД, ожирением, облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, а также у больных, перенесших ишемический инсульт. Частота аспиринарезистентности наибольшая при назначении аспирина в дозе 75–100 мг/сут и наименьшая (0–5 %), если его используют в дозе

не менее 325 мг/сут. Частота аспиринорезистентности увеличивается при длительном назначении препарата [10].

Тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел) являются селективными ингибиторами АДФ-индуцированной АТ. Механизм антиагрегантного действия тиенопиридинов заключается в необратимом связывании АДФ-рецепторов типа P2Y₁₂ на мембранах тромбоцитов, которые опосредуют влияние АДФ на АТ и дегрануляцию тромбоцитов.

Из двух доступных в настоящее время тиенопиридинов тиклопидин меньше, чем клопидогрел, подходит для лечения ОКС, поскольку его антитромбоцитарное действие проявляется через 24–48 ч и достигает своего максимума на 3–6 день. К тому же он вызывает редкие, но потенциально опасные гематологические побочные эффекты: нейтропению, агранулоцитоз, тромбоцитопению, тромботическую тромбоцитопению, пурпуру. Тиклопидин также может вызывать повреждение печени: гепатит, холестатическая желтуха [7–9]. По этим причинам тиклопидин довольно быстро был вытеснен из клинической практики клопидогрелом.

Клопидогрел в несколько раз более сильный ингибитор АДФ-индуцированной АТ и реже вызывает побочные эффекты, чем тиклопидин. Но главное — его антитромбоцитарное действие наступает в течение 2–6 ч после приема препарата *per os*, причем в нагрузочной дозе клопидогрел (300–600 мг) тормозит АДФ-индуцированную АТ на ~ 80 % [7–10].

Не случайно поэтому, что из тиенопиридинов эффективность и безопасность клопидогрела наиболее хорошо изучены при ОКС, а также у больных, подвергающихся ЧКВ.

В крупномасштабном, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании CURE (Clopidigrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events), с участием 12562 больных [15] показано, что добавление клопидогрела к аспирину значительно улучшает течение и исходы ОКСбпСТ. Нагрузочная доза клопидогрела составляла 300 мг/сут, поддерживающая — 75 мг/сут. Все больные получали также аспирин (75–325 мг/сут). Через 12 месяцев общая частота случаев смерти, ИМ или инсульта (МИ) в группе больных, лечившихся комбинацией клопидогрела и аспирина, была на 23 % ниже, чем у больных, принимавших только аспирин (плюс плацебо). Особенно значительный эффект наблюдался в первые 3 месяца терапии. Благоприятное действие клопидогрела было одинаково выраженным у больных с нормальными и повышенными уровнями тропонина и креатинфосфокиназы (КФК), у больных с низким, средним и высоким риском по балльной системе TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Большие кровотечения достоверно чаще встречались в группе больных комбинированной терапии по сравнению с моно-

терапией аспирином — 3,6 % vs 2,7 % ($p < 0,01$). Это указывает, что абсолютное повышение частоты больших кровотечений составляет ~ 1 %.

В рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention) включены 2658 больных с ОКСбпСТ, которые были рандомизированы в исследовании CURE, если у них выполняли ЧКВ в связи с рефрактерной ишемией миокарда [16]. Предварительная терапия клопидогрелом до ЧКВ продолжалась в среднем 6 дней. На 30-й день частота первичной конечной точки — смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, urgentное ЧКВ, составила 4,5 % в группе больных, леченных клопидогрелом, и 6,4 % в группе больных, получавших плацебо (относительное снижение риска на 31 %; $p = 0,002$).

В плацебо-контролируемом исследовании CREDO (Clopidigrel for the Reduction of Events During Observation) участвовали 2116 больных стабильной СН, у которых выполнялось плановое ЧКВ [17]. Клопидогрел (300 мг) назначали за 3–24 ч до ЧКВ. В дальнейшем обе сравниваемые группы больных получали клопидогрел в дозе 75 мг/сут в течение 28 дней. Все больные также принимали аспирин (325 мг/сут). Отмечена тенденция к уменьшению общего числа случаев смерти, ИМ и urgentного ЧКВ у больных, принимавших клопидогрел более чем за 6 ч до ЧКВ — снижение относительного риска (OR) на 39 % ($p = 0,051$).

С учетом результатов исследований CURE, PCI-CURE и CREDO современные руководства рекомендуют назначать нагрузочную дозу клопидогрела (300 мг) больным с ОКСбпСТ и больным, у которых планируется ЧКВ. Для длительной терапии с целью вторичной профилактики клопидогрел назначают в дозе 75 мг/сут. У больных с высоким риском коронарных осложнений назначают комбинацию клопидогрела с аспирином (75–162,5 мг/сут.).

Резистентность к антиагрегантному действию клопидогрела наблюдается у 4–30 % пациентов, причем чаще у больных СД. Механизмы резистентности к клопидогрелу до конца не понятны. Предполагают, что резистентность к антиагрегантному действию клопидогрела обусловлена тем, что тиенопиридины блокируют лишь один из трех мембранных рецепторов, которые опосредуют АДФ-индуцированную АТ. Клопидогрел не оказывает существенного влияния на АТ, вызываемую, например, тромбином или коллагеном. Для преодоления резистентности рекомендуется использовать более высокую нагрузочную дозу клопидогрела — 600 мг [3,7,8].

Недостатки и ограничения аспирина и клопидогрела заставили искать новые средства для подавления АТ. Известно, что общим конечным путем для АТ, которая индуцируется тромбином, коллагеном, АДФ,

ТхА₂ и другими агонистами, является активация GP IIb/IIIa на мембранах тромбоцитов. Следовательно, теоретически, блокируя GP IIb/IIIa, теоретически можно полностью и одновременно предотвратить АТ в ответ на различные агонисты. Это означает, что блокаторы GP IIb/IIIa являются более сильными ингибиторами АТ, чем аспирин и тииенопиридины. В ходе научных исследований появился новый класс АТП – блокаторы GP IIb/IIIa.

Блокаторы GP IIb/IIIa

За последние 15 лет создано более десяти блокаторов GP IIb/IIIa, пригодных для внутривенного (в/в) введения и приема per os (таблица 1).

Из блокаторов GP IIb/IIIa, пригодных для в/в введения, испытание временем выдержали только три препарата – абциксимаб, эптифибатид и тирофибан. В ряде крупных, рандомизированных исследований получены данные, указывающие на перспективность использования ламифибана у больных с ОКСбпСТ.

Абциксимаб, эптифибатид и тирофибан имеют общий механизм антитромбоцитарного действия, но сильно различаются по химической структуре.

Абциксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело с высоким сродством к IIb/IIIa. Его молекулярная масса составляет ~ 48 кД [7,8,10–12]. В ряде контролируемых клинических исследований: EPIC (Evaluation of c7E3 Fab in the Prevention of Ischemic Complications), CAPTURE (Chimeric 7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment), EPILOG (Evaluation in PTCA to Improve Long-term Outcome with abciximab GP IIb/IIIa blockade), GUSTO-IV ACS (Global Utilization of Strategies To open Occluded coronary arteries trial IV in Acute Coronary Syndromes) определены показания к назначению абциксимаба – у больных, подвергающихся ЧКВ, и у больных НС, рефрактерной к стандартной медикаментозной терапии, которым в течение 24 ч предстоит ЧКВ. Абциксимаб назначается в комбинации с аспирином и гепарином [3,7]. Менее убедительны доказательства эффективности абциксимаба при ОКСбпСТ у больных, которым не планируется ЧКВ (GUSTO-IV ACS). Строго говоря, в исследовании GUSTO-IV ACS [18] абциксимаб в общем оказался бесполезным. Ни одна из двух изучавшихся схем введения абциксимаба не снижала риска смерти или ИМ по сравнению с плацебо. Более того, 48-часовая инфузия абциксимаба сопровождалась увеличением частоты неблагоприятных исходов – 9,1 % vs 8,0 % на плацебо на 30-й день (p=0,19). Увеличение смертности после 48-часовой инфузии абциксимаба было статистически достоверным.

У больных с ОКСбпСТ, которые получали полную дозу ретеплазы плюс абциксимаб, потребность в urgentных ЧКВ была меньше и частота нефатальных ишемических осложнений ниже, чем

Таблица 1

Блокаторы GP IIb/IIIa

- абциксимаб (Реопро®)
- ксемилофибан
- ламифибан
- лефрадафибан
- лотрафибан
- орбофибан
- роксифибан
- сибрафибан
- тирофибан (Аггратат®)
- фрадафибан
- эптифибатид (Интегрелин®)

у больных, принимавших полную дозу ретеплазы без абциксимаба (GUSTO-V). Высокая стоимость абциксимаба ограничивает его широкое применение при лечении ОКС и при ЧКВ.

Эптифибатид по химической структуре является циклическим гептапептидом. Его молекулярная масса значительно меньше, чем у абциксимаба, составляет ~ 1 кД [7,8,10–12]. В ряде контролируемых, клинических исследований: IMPACT-II (Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis – II), PURSUIT (Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy), ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy) определены показания к назначению эптифибатид – у больных, подвергающихся плановой или urgentной ЧКВ, и у больных с ОКСбпСТ, которым производят ЧКВ, и которых лечат медикаментозно [3,7].

Тирофибан является непептидным (пептидометическим) блокатором GP IIb/IIIa. По химическому строению он представляет собой синтетическое производное тирозина. Молекулярная масса тирофибана составляет ~ 0,5 кД. Особенности химической структуры тирофибана объясняются, почему его стоимость значительно ниже, чем у эптифибатид и тем более у абциксимаба [7,8,10–12,19]. А значит, возможности клинического использования тирофибана гораздо шире, чем у других доступных блокаторов GP IIb/IIIa.

Как и другие блокаторы GP IIb/IIIa, тирофибан вводится в/в; вначале нагрузочная доза препарата – 10–25 мкг/кг массы тела (МТ) болюсом за 3 мин (или 0,4 мг/кг МТ в мин в течение 30 мин), затем со скоростью 0,1–0,15 мкг/кг/мин в течение 16–24 ч. У больных с тяжелой почечной недостаточностью дозу тирофибана уменьшают в 2 раза. Обычно тирофибан назначается в комбинации с аспирином и обычным (или низкомолекулярным) гепарином [7,19].

В течение 10–20 мин после начала инфузии тирофибана происходит ~ 90 % торможение АДФ-индуцируемой АТ. К 30-й мин инфузии антиагрегантный эффект тирофибана почти достигает

Таблица 2

Неблагоприятные клинические события после ЧКВ в исследовании RESTORE

Время наблюдения	Плацебо (n=1070)	События Тирофибан (n=1071)	Снижение риска	p
48 ч	8,7 %	5,4 %	38 %	0,004
7 д	10,4 %	7,6 %	27 %	0,022
30 д	12,2 %	10,3 %	16 %	0,16
180 д	27,1 %	24,1 %	13 %	0,103

Примечание: д – день.

своего максимума (~95 %) и сохраняется во время инфузии поддерживающих доз препарата. После прекращения инфузии у большинства больных антиагрегантный эффект тирофибана исчезает в течение 4–8 ч [7,12,19].

Возможности использования тирофибана у больных, подвергающихся ЧКВ, изучались в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании RESTORE (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis) [20,21]. В это исследование был включен 2141 больной с ОКСбпСТ, у которых в течение 72 ч после возникновения ангинозного приступа выполнялись коронарная ангиопластика или направленная атерэктомия. Все больные получали аспирин и гепарин.

Первичной конечной точкой считали общее число случаев смерти, развитие нефатального ИМ, необходимость в коронарном шунтировании (КШ) и других (плановых или urgentных) повторных вмешательствах на КА, на которых выполнялось первичное ЧКВ. Исходы оценивались проспективно через 2, 7, 30 и 180 дней после рандомизации.

Клинические исходы в исследовании RESTORE представлены в таблице 2.

Протективный эффект тирофибана проявляется сразу после ЧКВ (снижение риска в среднем на 38 % через 48 ч) и сохраняется в течение 6 месяцев. Это дает основание предполагать, что препарат влияет на отложение тромбоцитов в КА в месте ЧКВ и предупреждает острые ишемические осложнения, связанные с внутрикоронарным тромбообразованием и внезапным закрытием сосуда.

Протективный эффект тирофибана относится как к комбинированной конечной точке, так и к фатальным и нефатальным случаям ИМ.

Частота больших кровотечений была достоверно выше в группе тирофибана (плюс гепарин), по сравнению с больными, получавшими только гепарин (2,2 % vs 1,6 %), хотя переливать эритроцитарную массу приходилось чаще у первых, чем у вторых (p=0,0049).

Высокая протективная эффективность тирофибана при плановой или urgentной ЧКВ у больных с высоким риском развития коронарных осложнений была подтверждена в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании ADVANCE (Additional value of tirofiban administrated

with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty) [22]. Тирофибан назначали в дозе 25 мкг/кг МТ в виде в/в болюса, затем по 0,15 мкг/кг/мин в течение 24–48 ч. Первичной конечной точкой считали общее число случаев смерти, нефатальных ИМ, urgentных ЧКВ на КА, на которой выполнялось первичное ЧКВ, или urgentное применение блокаторов GP IIb/IIIa в связи с тромбозом. Наблюдение за больными продолжалось в среднем 185 дней. Частота изучавшихся комбинированных первичных точек составила 20 % в группе тирофибана и 35 % в группе плацебо. Это указывает на то, что ОП клинических или ангиографических осложнений, связанных с использованием тирофибана, составил 0,51; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,29–0,88.

В двух рандомизированных исследованиях изучалась эффективность и безопасность тирофибана у больных с ОКСбпСТ. В исследовании PRISM (Platelet Receptor inhibition in Ischaemic Syndrome Management) [23] тирофибан сравнивали с гепарином, а в исследовании PRISM-PLUS (Patients Limited by Unstable Signs and symptoms) [24] сравнивали тирофибан один, комбинацию тирофибан + гепарин с гепарином. Была обнаружена более высокая смертность на 7-й день в группе только тирофибана по сравнению с группой гепарина (4,6 % vs 1,1 %). Поэтому в дальнейшем ограничили сравнением эффективности и безопасности тирофибана + гепарин с монотерапией гепарином.

В исследовании PRISM [23] первичной конечной точкой считали общее число случаев рефрактерной ишемии, новых случаев ИМ или смерти через 48 ч после рандомизации (к концу инфузии изучаемых препаратов). Вторичными конечными точками были те же осложнения на 7-й и 30-й день после рандомизации.

Через 48 ч частота неблагоприятных исходов в группе тирофибана была достоверно ниже, чем в группе гепарина (снижение риска в среднем на 33 %). Снижение общего числа случаев смерти или ИМ под влиянием тирофибана не достигало статистически значимой величины (снижение риска в среднем на 24 %).

Через 7 и 30 дней различия в частоте неблагоприятных исходов между сравниваемыми группами оставались в пользу тирофибана, но были

Таблица 3

Неблагоприятные клинические события после ЧКВ в исследовании PRISM-PLUS

Время наблюдения	События		Снижение риска	p
	Гепарин (n=773)	Тирофибан+гепарин (n=797)		
48 ч	7,8 %	5,7 %	29 %	0,08
7 д	17,9 %	12,9 %	32 %	0,004
30 д	22,3 %	18,5 %	22 %	0,03
180 д	32,1 %	27,7 %	19 %	0,02

Примечание: д – день.

небольшими – 10 % через 7 дней ($p=0,33$) и 8 % через 30 ($p=0,34$). Абсолютные различия в комбинированных конечных точках не изменялись с 7 по 30 день – 1,0 % на 7-й день и 1,2 % на 30-й день. На 30-й день смертность оказалась достоверно ниже в группе больных, получавших тирофибан, по сравнению с группой больных, лечившихся гепарином (на 38 %; $p=0,02$).

В целом, результаты исследования PRISM продемонстрировали способность тирофибана стабилизировать состояние больных с ОКСбпST и улучшать клинические исходы.

При ретроспективном анализе результатов исследования PRISM отмечено, что польза от введения тирофибана выше у больных с повышенными уровнями тропонина, а также у больных СД.

В исследовании PRISM-PLUS [24] первичной конечной точкой считали общее число случаев рефрактерной ишемии, новых случаев ИМ или смерти на 7-й день после рандомизации. Вторичными конечными точками считали те же осложнения через 48 ч и 30 дней после рандомизации.

Через 7 и 30, а также через 180 дней частота неблагоприятных исходов в группе тирофибана была достоверно ниже, чем в группе гепарина – снижение риска в среднем на 32 %, 22 % и 19 % соответственно. Снижение общего числа случаев смерти или ИМ под влиянием тирофибана было статистически достоверным уже через 48 ч после рандомизации и сохранялось в течение 6 месяцев (таблица 3).

Благоприятные эффекты тирофибана (+ гепарин) на течение и исходы ОКСбпST не зависели от возраста и пола больных, а также от наличия или отсутствия СД.

При ретроспективном анализе результатов исследования PRISM-PLUS [25,26] обнаружилось, что польза от назначения тирофибана тем больше, чем выше исходный риск коронарных осложнений. Уменьшение риска ишемических осложнений под влиянием тирофибана особенно значительно у больных с промежуточным или высоким риском – 2-3 и 4-5 ФР, соответственно. В исследовании PRISM-PLUS тирофибан уменьшил риск ишемических осложнений на 28 % у больных с промежуточным риском ($p=0,05$) и на 42 % у больных с высоким риском. У больных с промежуточным или высоким риском польза от введения тирофибана не зависела от того, выполняли у больных ЧКВ или нет.

Частота больших кровотоков в исследовании PRISM-PLUS была довольно низкой, несмотря на то, что ~ 90 % больным произведена катетеризация сердца. Несколько выше она была в группе больных, получавших тирофибан (+ гепарин), по сравнению с больными, лечившимися только гепарином – 1,4 % vs 0,8 % ($p=0,23$).

В небольшом, рандомизированном исследовании SASTRE (Reperfusion Regimens in ST-Elevation MI) [27] оценивалась эффективность и безопасность тирофибана у больных ОИМпST, лечившихся аспирином и гепарином. Больные основной группы получали половинную дозу альтеплазы (50 мг) или же им выполняли первичное ЧКВ со стентированием. Тирофибан назначали в дозе 4 мкг/кг/мин в течение 30 мин. Больные контрольной группы получали полную дозу альтеплазы (100 мг) или им производили первичное ЧКВ со стентированием. Всем больным через 90 мин произведена коронароангиография (КАГ). Среди больных, получавших консервативную терапию, через 90 мин инфаркт-связанная КА была проходимой (кровоток TIMI – 3 степени) у 66 % больных, леченных альтеплазой + тирофибан, но только у 42 % больных, леченных только альтеплазой ($p=0,03$). Применение тирофибана увеличивало частоту проходимости инфаркт-связанной КА при первичном ЧКВ: кровоток TIMI – 3 степени через 90 мин отмечали у 92 % больных из группы тирофибана, но только у 81 % больных, не получавших его. Первичной клинической конечной точкой считали общее число серьезных сердечно-сосудистых осложнений, включая случаи смерти, повторного ИМ, МИ или необходимость в ЧКВ или хирургических вмешательствах, развитие сердечной недостаточности, новых эпизодов рефрактерной ишемии миокарда и других ишемических осложнений на 30-й день после рандомизации. Использование тирофибана значительно, хотя и статистически недостоверно, уменьшало частоту неблагоприятных клинических исходов у больных, как получавших тромболитическую терапию, так и подвергавшихся ЧКВ со стентированием. Особенно значительно тирофибан снижал риск смерти или развития повторного ИМ.

Таким образом, тирофибан может быть полезным у больных с ОКСпST независимо от используемой тактики его лечения.

До недавнего времени выбор блокатора GP IIb/IIIa для лечения ОКСбпСТ или при ЧКВ основывался главным образом на показаниях, определенных в рандомизированных исследованиях, предпочтениях врача или стоимости препарата. Клиницисты обычно исходили из предположения, что все три, разрешенные в США, блокатора GP IIb/IIIa одинаково эффективны и что польза от применения одного препарата в определенной ситуации (например, при ЧКВ) предопределяет его пользу в другой ситуации (например, при ОКСбпСТ).

При непрямом сравнении различных блокаторов GP IIb/IIIa при ОКСбпСТ обнаружена их особенно высокая эффективность у больных СД, у которых они снижали смертность к 30-му дню в среднем на 26 % ($p=0,007$). У больных СД наиболее эффективным оказался тирофибан и наименее эффективным эптифибатид [28,29].

По данным мета-анализа блокаторы GP IIb/IIIa, безусловно, полезны при плановых или ургентных ЧКВ (снижение риска на 35 %). При ОКСбпСТ эффективность блокаторов GP IIb/IIIa в общем низкая (снижение риска на 9 %). При ОКС блокаторы GP IIb/IIIa особенно эффективны у больных с нормальными уровнями тропонина (снижение риска на 18 %), что, правда, не согласуется с результатами исследования PRISM, касающимися тирофибана. Блокаторы GP IIb/IIIa в целом бесполезны у больных с повышенными уровнями тропонина (повышение риска на 10 %).

Важное значение в определении эффективности блокаторов GP IIb/IIIa при ОКСбпСТ имеет обстоятельство, произведено ли у больных ЧКВ или нет. Если да, то риск снижался на 23 %, а если нет, то всего на 7 % [30,31].

Необходимость обоснования выбора блокаторов GP IIb/IIIa послужила основанием для проведения сравнительных исследований. В частности, в рандомизированном исследовании TARGET (Do Tirofiban And ReoPro Give similar Efficacy outcomes Trial) [32] проводилось прямое сравнение эффективности и безопасности тирофибана и абциксимаба при ЧКВ. В это исследование были включены 4809 больных, подвергавшихся плановому или ургентному ЧКВ со стентированием. Тирофибан назначали в дозе 10 мкг/кг МТ в виде в/в болюса, затем по 0,15 мкг/кг/мин в течение 18–24 ч. Абциксимаб назначали по 0,25 мкг/кг МТ в виде болюса, затем по 0,125 мкг/кг/мин в течение 12 ч.

Исследование TARGET планировали для получения доказательств, что тирофибан по эффективности не уступает абциксимабу, но неожиданно оказалось, что частота комбинированных первичных исходов (смерть, ИМ или ургентное ЧКВ) через 30 дней в группе больных, лечившихся тирофибаном, значительно выше, чем у больных, получавших абциксимаб — 7,6 % vs 6,0 % ($p=0,038$). Абциксимаб

превосходил тирофибан по эффективности в отношении каждого из компонентов первичной точки, однако наиболее выраженным был его эффект на перипроцедурный ИМ — 5,4 % vs 6,9 % ($p=0,04$). Отсутствовали различия между сравниваемыми группами в смертности (5,0 % vs 0,4 % в пользу абциксимаба). Частота больших кровотечений в группах не различалась, но тромбоцитопения значительно чаще имела место в группе абциксимаба.

К 6 месяцу различия в частоте комбинированных первичных исходов (смерть, ИМ или ургентное ЧКВ) сглаживались ($p=0,509$), однако абсолютная польза от абциксимаба через 30 дней и через 6 месяцев сохранялась (1,5 % и 1,6 % соответственно).

Таким образом, при ЧКВ тирофибан менее эффективен, чем абциксимаб, несмотря на то, что эти блокаторы GP IIb/IIIa в одинаковой мере почти полностью тормозят АДФ-индуцированную АТ. Причины меньшей эффективности тирофибана по сравнению с абциксимабом не вполне понятны. Предполагают, что это может быть связано с тем, что в отличие от абциксимаба тирофибан не блокирует рецепторы для витронектина, который опосредует адгезию тромбоцитов и других клеток крови. Кроме того, он менее эффективно, чем абциксимаб, тормозит образование тромбина, которое происходит после активации тромбоцитов. Согласно другому объяснению, меньшая эффективность тирофибана обусловлена недостаточной нагрузочной дозой препарата. Для сравнения: в исследовании ADVANCE тирофибан назначали в виде в/в болюса в дозе 25 мкг/кг [22].

Эффективность и безопасность трех разрешенных к использованию блокаторов GP IIb/IIIa оценивались при ОКСбпСТ и при ЧКВ. С учетом недостаточной эффективности абциксимаба в исследовании GUSTO-IV у больных с ОКСбпСТ и тирофибана — в исследовании TARGET у больных, подвергавшихся ЧКВ, возникли сомнения в эквивалентности различных блокаторов GP IIb/IIIa в одних и тех же клинических ситуациях.

Основываясь на данных, полученных в рандомизированных исследованиях [33] рекомендуют при выборе конкретного блокатора GP IIb/IIIa учитывать клинические показания (таблица 4).

Таким образом, при ОКСбпСТ и при ЧКВ в большинстве случаев рекомендуется использовать тирофибан или эптифибатин. Значительно более дорогой блокатор GP IIb/IIIa абциксимаб сохраняет свое значение и используется главным образом у больных с высоким риском развития коронарных осложнений.

В заключение нельзя не указать на теневые стороны (dark side) блокаторов GP IIb/IIIa. Попытки использовать их для длительной терапии per os

Таблица 4

Выбор блокатора GP IIb/IIIa с учетом клинических показаний

Клиническое показание	Блокатор GP IIb/IIIa
ОКСбпST, в т.ч. с последующей ранней реваскуляризацией (через 24–48 ч после начала терапии блокатором GP IIb/IIIa	Тирофибан, эптифибатид Тирофибан, эптифибатид
Плановое ЧКВ у больных с низким риском коронарных осложнений	Тирофибан, эптифибатид
ЧКВ у больных с высоким риском коронарных осложнений	Абциксимаб
ОКСбпST, в т.ч.: если предполагается первичная ангиопластика если назначается ТЛП	Абциксимаб Абциксимаб

после ОКСбпST и у больных, перенесших ЧКВ, с целью вторичной профилактики, разочаровали. В нескольких крупных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях: BRAVO (Blockage of the glycoprotein IIb/IIIa Receptor to Avoid Vascular Occlusion), EXCITE (Evaluation of oral Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events), OPUS-TIMI 16 (Orbofiban in Patients with Unstable coronary Syndromes – Thrombolysis In Myocardial Infarction 16), SYMPHONY (Sibrafiban versus aspirin to Yield Maximum Protection from ischemic Heart events post-acute coronary syndromes) и др., показано, что блокаторы GP IIb/IIIa per os не снижают риска ишемических (тромботических) осложнений у больных, перенесших ОКС, а также у больных, подвергавшихся ЧКВ. Более того, они увеличивали общую смертность [30,34]. Причины неблагоприятного влияния блокаторов GP IIb/IIIa per os не известны. Предполагают, что оно может быть связано с несколькими механизмами. Во-первых, известно, что способность блокаторов GP IIb/IIIa ослабевает со временем. В исследовании GUSTO-IV ACS 48-часовая инфузия абциксимаба увеличивала смертность по сравнению не только с плацебо, но и с 24-часовой инфузией препарата [18]. Во-вторых, препараты per os менее эффективно тормозят АДФ-индуцируемую АТ, чем препараты для в/в введения. Между тем, есть данные, что неадекватное торможение АТ сочетается с ухудшением клинико-ангиографических исходов после ЧКВ [35]. Наконец, некоторые исследователи не исключают потен-

циально протромботических или провоспалительных механизмов неблагоприятного влияния таких блокаторов GP IIb/IIIa на течение коронарного атеросклероза [8,10].

Неэффективность или даже опасность пероральных блокаторов GP IIb/IIIa заставила отказаться от их клинического применения и преждевременно приостановить начавшиеся исследования. Блокаторы GP IIb/IIIa разрешено назначать лишь в/в при ОКСбпST и у больных, подвергающихся ЧКВ, причем длительность терапии не должна превышать 24 ч. Для вторичной профилактики клинико-ангиографических осложнений после ОКСбпST и у больных, перенесших ЧКВ следует использовать АТП с иным механизмом действия. С этой целью наиболее часто назначают аспирин, обычно в комбинации с тиенопиридином (тиклопидином или клопидогрелом).

Блокаторы GP IIb/IIIa для в/в введения совершили революцию в лечении ОКСбпST, а также в профилактике ишемических осложнений у больных, подвергавшихся ЧКВ. Три блокатора GP IIb/IIIa (абциксимаб, тирофибан и эптифибатид) продемонстрировали свою эффективность и безопасность в крупных, рандомизированных исследованиях и должны использоваться в первую очередь. В то же время блокаторы GP IIb/IIIa не подходят для длительного применения с целью вторичной профилактики после ОКСбпST и у больных, перенесших ЧКВ. С этой целью рекомендуется назначать аспирин, обычно в комбинации с тиклопидином или клопидогрелом.

Литература

1. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). N Engl J Med 1992; 326: 242–50.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). N Engl J Med 1992; 326: 310–8.
3. White H. Unstable angina: Ischemic syndromes. In: Textbook of cardiovascular medicine. Topol E. (ed.). 3d edition. Philadelphia 2007; 251–79.
4. Topol E, van de Werf FJ. Acute myocardial infarction – In: Textbook of cardiovascular medicine. Topol E. (ed.). 3d edition. Philadelphia 2007; 280–302.
5. Cohen M. Treatment of unstable angina: The role of platelet inhibitors and anticoagulants. J Invasive Cardiology 1999; 11: 147–59.
6. Meier B. Percutaneous coronary intervention. – In: Textbook of cardiovascular medicine. Topol E. (ed.). 3d edition. Philadelphia 2007; 1258–89.
7. Becker RC, Fintel DJ, Green D. Antithrombotic therapy. 4th edition. New York 2006.
8. Shimbo D, Pickering Th. Platelet in cardiovascular and noncardiovascular disorders: pathophysiology, pharmacology, and therapeutics. Cardiovascular Reviews & Reports 2004; 25: 18–24.
9. Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский Клиническое

- применение антитромботических препаратов. Москва 1998.
10. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nature Reviews* 2003; 2: 15–28.
 11. Messmore Jr HL, Wehrmacher WH, Cayne E, Jeske W. The clinical utility of antiplatelet drugs revised. *Cardiovascular Reviews & Reports* 2004; 25: 29–32.
 12. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GP IIb/IIIa blockers. *Lancet* 1999; 353: 227–31.
 13. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349–60.
 14. Konig DF, Hasselblad V, Kandzari DE, et al. Seeking the optimal aspirin dose in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2002; 90: 622–5.
 15. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *New Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
 16. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention; the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–33.
 17. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JACC* 2002; 288: 2411–20.
 18. The GUSTO-IV ACS investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO-IV ACS. *Lancet* 2001; 357: 1915–24.
 19. Cook JJ, Bednar B, Lynch JJ, et al. Tirofiban (Aggrastat). *Cardiovascular Drug Reviews* 1999; 17: 199–224.
 20. The RESTORE investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in unstable angina or myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 1445–53.
 21. The RESTORE investigators. Six month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to either tirofiban or placebo during in the RESTORE. *JACC* 1998; 32: 28–34.
 22. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, et al. The additive value of tirofiban administrated with high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty. *JACC* 2004; 44: 14–9.
 23. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) study investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *New Engl J Med* 1998; 338: 1498–505.
 24. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and symptoms (PRISM-PLUS) study investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488–97.
 25. Morrow D, Antman EM, Snapinn SM, et al. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Application of the TIMI risk score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J* 2002; 23: 223–9.
 26. Morrow D, Sabatine M, Cannon C, et al. Benefit of tirofiban among patients treated without coronary intervention: Application of the TIMI risk score for unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction in PRISM-PLUS. *Circulation* 2002; 104 (Suppl. II): 782 (abstract).
 27. Martinez-Rios MA, Rosas M, Gonzalez H, et al. Comparison of reperfusion regimens with or without tirofiban in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93: 280–7.
 28. Roffi M, Topol E. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004; 25: 190–8.
 29. Roffi M, Chew DP, Makherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767–71.
 30. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 189–98.
 31. Chew DP, Moliterno DJ. A critical appraisal of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition. *JACC* 2000; 36: 2028–35.
 32. Topol E, Moliterno D, Herrmann H, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888–94.
 33. Kandzari DE, Califf RM. TARGET versus GUSTO-IV: appropriate use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. *Current Opin Cardiol* 2002; 17: 332–9.
 34. Chew DP, Moliterno DJ. A critical appraisal of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition. *JACC* 2000; 36: 2028–35.
 35. Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA, et al. Point-of care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary revascularization. Results of the GOLD (AU-Assessing Utegra) multicenter study. *Circulation* 2001; 103: 2572–8.

Поступила 14/02–2008