

СОВРЕМЕННЫЕ ИНГИБИТОРЫ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Р. И. Литвинов

Кафедра биохимии (зав. – акад. АН РТ, проф. Д. М. Зубаиров) Казанского государственного медицинского университета, Отдел биологии клетки медицинского факультета Пенсильванского университета, Филадельфия, США

Рассказывают, что поразительное долгожительство английского премьер-министра Уинстона Черчилля, вопреки постоянной сигаре во рту, пристрастию к коньяку, избыточному весу и другим излишествам, объясняется регулярным приемом профилактических доз аспирина.
Журнал “Смена” от 20.09.01 г.

Тромбоцитарные сосудистые тромбы являются важнейшим компонентом патогенеза, определяющим течение и исход сердечно-сосудистых заболеваний [126]. Поскольку ингибиторы функции тромбоцитов, и прежде всего аспирин, доказали свою эффективность при лечении инфаркта миокарда и инсультов, в последние годы идет целенаправленный поиск веществ, обладающих подобными свойствами. В настоящем обзоре приводятся краткие сведения о функции тромбоцитов, а также о механизмах действия и результатах клинического применения современных противотромбоцитарных препаратов. Многие из них разрешены к использованию в РФ (тиклопидин, клопидогрел, дипиридамол, абциксимаб, эптифибатид), другие находятся в стадии клинических испытаний.

Введение в физиологию тромбоцитов

Функция тромбоцитов складывается из их адгезии, агрегации, секреции и прокоагулянтной активности. Совокупность этих реакций составляет основу первичного (тромбоцитарного) гемостаза или ведет к формированию тромбоцитарных тромбов, которым принадлежит решающая роль в возникновении артериальных тромбозов.

Адгезия (прилипание) тромбоцитов. До тех пор, пока циркулирующие в крови тромбоциты не нужны для гемостаза, они пребывают в неактивном, инертном состоянии. Интактный эндотелий образует барьер, отделяющий тромбоциты от субстратов адгезии, т. е. “липких” веществ, находящихся в субэндотелиальном соединительнотканном матриксе. Повреждение эндотелия в результате травмы или заболевания, например атеросклероза, позволяет тромбоцитам непосредственно контактировать с субэндотелиальным слоем сосудистой стенки и прилипнуть к нему. При сравнительно малой скорости кровотока на поверхности тромбоцитов срабатывают интегриновые рецепторы $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$ и $\alpha 6\beta 1$, которые связываются с открывшимися молекулами коллагена, фибронектина и ламинина соответственно [91]. В случае более высокой скорости кровотока тромбоциты начинают прилипать к поверхностям, покрытым фактором Виллебранда, с которым могут реагировать разные рецепторы. На мембране неактивированных тромбоцитов с фактором

Виллебранда связываются белки, обозначаемые как комплекс GPIb-IX-V, а на активированных клетках — димерный белок GPIIb-IIIa, иначе именуемый интегрином $\alpha \text{IIb}\beta 3$ [101]. Не совсем ясно, почему покоящиеся, неактивированные тромбоциты при патологическом ускорении кровотока (возникающем, например, в местах сужения просвета артерий) начинают связываться с фактором Виллебранда. Возможно, гидродинамические силы стремительного кровотока сами по себе являются механическим стимулом для конформационной активации комплекса GPIb-IX-V, фактора Виллебранда или их обоих [123]. Коллаген базальной мембраны эндотелия легко адсорбирует из крови фактор Виллебранда, хотя сам по себе тоже выступает важным субстратом адгезии для тромбоцитов [102]. Наряду с интегрином $\alpha 2\beta 1$, с коллагеном взаимодействуют и другие тромбоцитарные белки, однако считается, что физиологическое значение в качестве специфических коллагеновых рецепторов имеют $\alpha 2\beta 1$ и GPVI [108].

Агрегация тромбоцитов. Вслед за адгезией тромбоциты начинают агрегировать, т. е. слипаться между собой, образуя или гемостатическую пробку, или тромбоцитарный тромб. В отличие от адгезии, агрегация тромбоцитов является активным метаболическим процессом, при котором связывание тромбоцитарных агонистов со специфическими мембранными рецепторами запускает внутриклеточные биохимические реакции (передача сигналов “снаружи внутрь”). В ответ на это происходит вторичная активация мембранных интегриновых рецепторов (передача сигналов “изнутри наружу”), которые начинают связывать растворимые белковые лиганды — фибриноген или фактор Виллебранда [106]. Эти два белка, будучи крупными поливалентными молекулами, наподобие множества межклеточных мостиков сцепляют тромбоциты друг с другом в агрегаты разной величины.

Для большинства тромбоцитарных агонистов рецепторы известны. Наиболее мощным активатором тромбоцитов является тромбин, для которого в тромбоцитах человека обнаружены два рецептора — PAR1 и PAR4. Оба они относятся к семейству клеточных рецепторов, сцепленных с G-белками, однако по механизму действия совершенно уникальны [83]. Не совсем понятно, зачем требуется два тромбиновых рецептора. PAR1 обеспечивает быстрый ответ тромбоцитов на низ-

кие концентрации тромбина, тогда как PAR4 активируется только при высоких концентрациях тромбина и, по всей видимости, не нужен, если функция PAR1 сохранена [63].

Активатор аденозиндифосфат (АДФ), выделяемый из плотных гранул тромбоцитов, а также высвобождающийся из поврежденных тканей и эритроцитов, связывается с тремя видами рецепторов. Это рецептор P2Y₁ – сцепленный с G-белками трансмембранный белок, активирующий фосфолипазу C и вызывающий изменение формы тромбоцитов, рецептор P2Y₁₂, действующий путем ингибирования аденилатциклазы, и рецептор P2X₁ – АДФ-зависимый кальциевый канал с малоизученной функцией [45]. Для того, чтобы вызвать агрегацию тромбоцитов, необходимо активировать одновременно P2Y₁ и P2Y₁₂ [7].

За агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном, в основном отвечает мембранный

иммуноглобулин GPVI [81], хотя возможная роль рецептора α₂b₁ в активации тромбоцитов тоже обсуждается [75]. Адреналин стимулирует агрегацию тромбоцитов путем связывания с α₂A-адренергическими рецепторами и является синергистом тромбина и АДФ [67].

Активированные (стимулированные) тромбоциты начинают синтезировать простагландины из арахидоновой кислоты, которая высвобождается из мембранных фосфолипидов под действием фермента фосфолипазы A₂. Арахидоновая кислота сначала превращается в промежуточные эндопероксиды простагландин PGG₂ и PGH₂, а потом – в тромбоксан A₂ (TXA₂). Первая реакция катализируется простагландин-эндопероксид-Н-синтазой 1 (PGHS-1, циклооксигеназа-1, COX-1), а вторая – тромбоксан-синтазой [109]. Эндопероксиды и TXA₂ выходят из тромбоцитов и действуют как агонисты тромбоцитов и вазокон-

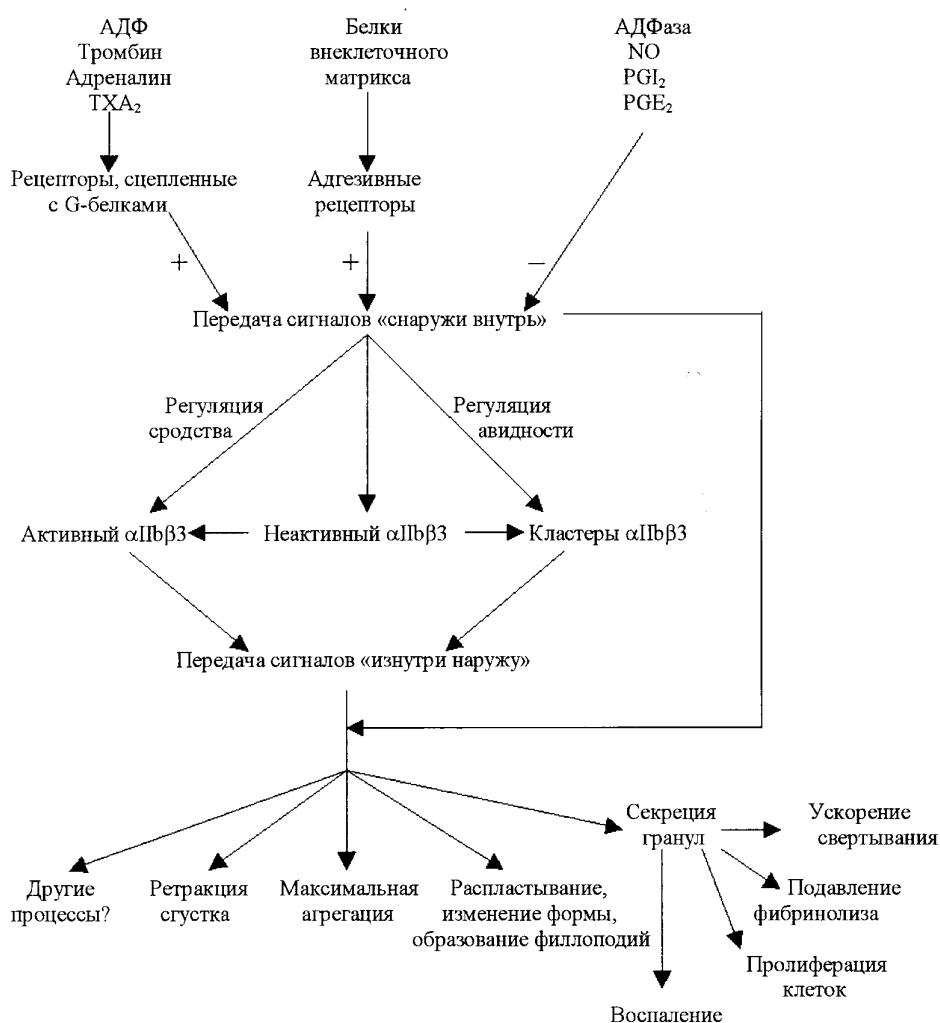


Рис. 1. Схема регуляции активности рецептора αIIbβ₃. Функциональное состояние тромбоцитов и активность рецептора находятся под контролем агонистов и ингибиторов, запускающих или тормозящих передачу биохимического сигнала «снаружи внутрь». Вторично активированный рецептор αIIbβ₃ опосредует передачу сигналов «изнутри наружу», запуская целый ряд клеточных реакций, связанных и не связанных с функцией тромбоцитов [23].

стрикторы, связываясь с тромбоксановым рецептором TP [56]. Помимо этого, тромбоциты экспрессируют рецепторы к серотонину (5-HT_{2A}), вазопрессину (V₁), тромбоцит-активирующему фактору (PAF-рецептор) и другим веществам, однако сравнительный вклад этих лигандов и их рецепторов в активацию тромбоцитов невелик [28, 107].

В противовес агонистам внутриклеточные циклические аденозинмонофосфат (цАМФ) и гуанозинмонофосфат (цГМФ) подавляют большинство функций тромбоцитов. Синтезируется цАМФ из АТФ мембраносвязанным ферментным комплексом аденилатциклазой, который активируется простагландинами PDE₂, PGE₁ и PGI₂ (простаглицлином) или низкими концентрациями аденозина. Содержание цАМФ в клетке может увеличиться также в результате ингибирования фосфодиэстеразы, ответственной за разрушение цАМФ [53]. Синтез цГМФ усиливается после активации гуанилатциклазы оксидом азота [3].

Центральная роль в агрегации тромбоцитов принадлежит мембранному интегративному рецептору αIIbβ3, или GPIIb-IIIa (рис. 1). Какой бы агонист ни активировал клетки изначально (передача сигнала “снаружи внутрь”), в результате этого происходит вторичная активация интегрина αIIbβ3 (передача сигнала “изнутри наружу”), который приобретает способность связываться с внеклеточными белками фибриногеном и фактором Виллебранда, обеспечивая слипание тромбоцитов друг с другом [80]. Соединение αIIbβ3 с фибриногеном осуществляется через C-концевой участок его γ-цепи, пептидные аналоги которого тормозят это связывание. Пептиды, содержащие последовательность Арг-Гли-Асп (RGD), также способны ингибировать взаимодействие αIIbβ3 с фибриногеном, но не конкурентным путем, а как аллостерические эффекторы [13]. На поверхности тромбоцитов есть еще один интегрин – αVβ3 (витронектиновый рецептор), очень сходный по строению и свойствам с αIIbβ3, но имеющий другие белки-лиганды, которые с его помощью опосредуют взаимодействие активированных тромбоцитов с субэндотелием [73].

Секреция тромбоцитов. В цитоплазме тромбоцитов находятся гранулы трех типов, содержащее которых высвобождается во внеклеточное пространство при активации тромбоцитов. Плотные δ-гранулы в количестве от 3 до 9 содержат АДФ, АТФ, кальций, серотонин и пироген. В α-гранулах, а их около 80, содержатся различные белки, часть которых происходит из плазмы крови (фибриноген, фактор Виллебранда, фактор V, IgG), тогда как другие синтезируются в мегакариocyтах (фактор 4 тромбоцитов, β-тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор роста и тромбоспондин). Кроме того, в мембранах α-гранул находятся те же белки, что и в плазматической мембране покоящихся тромбоцитов (αIIbβ3 и GPIIb-IX-V), а также Р-селектин и остеокалцин, которые транспортируются в клеточную мембрану в ходе секреции, сопровождающей активацию тромбоцитов. В секреции также участвуют лизосомы (λ-гранулы), выбрасывающие гидролазы, способные разрушать тромбы [95].

АДФ, высвобождаемый из δ-гранул, усиливает первичную реакцию тромбоцитов на действие агонистов; тромбоцитарный фактор роста из α-гранул участвует в регенерации поврежденных тканей, а фактор V необходим для генерации тромбина. Функция многих других компонентов δ- и α-гранул не вполне ясна, так как большинство из них присутствует в высоких концентрациях в плазме крови. Тем не менее нарушения секреции тромбоцитов являются частой причиной кровоточивости, что указывает на важную роль этого процесса в гемостазе [68].

Прокоагулянтная активность тромбоцитов.

Плазматическая мембрана активированных тромбоцитов представляет собой поверхность для сборки ферментных комплексов, называемых теназой и протромбиназой. Их названия даны по наименованиям субстратов, которые они активируют – соответственно фактора X (“ten”) и протромбина. Эти реакции, в свою очередь, ведут к образованию тромбина и превращению фибриногена в фибрин, т. е. к формированию кровяного сгустка, который возникает на месте тромбоцитарной пробки или тромбоцитарного тромба [110].

Клеточная мембрана становится активным участником в реакциях свертывания крови вследствие нарушения асимметрии фосфолипидов, присущей мембране нестимулированных тромбоцитов. В покоящихся клетках наружный слой плазматической мембраны содержит преимущественно фосфатидилхолин и сфингомиелин, тогда как во внутреннем слое сосредоточены фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин. Эта асимметрия поддерживается с помощью Mg²⁺-АТФ-зависимой транслоказы аминокислот [37]. Вызванное агонистами повышение внутриклеточной концентрации Ca²⁺ сопровождается нарушением мембранной асимметрии тромбоцитов и выходом на поверхность клетки анионных фосфолипидов под действием мембраносвязанного фермента скрамблазы [34] (scramble – смешивать, перемешивать, перепутывать, приводить в беспорядок).

Ингибиторы синтеза простагландинов

Аспирин является наиболее ранним и широко применяемым ингибитором функции тромбоцитов, с которым сравнивают все новые антиагрегационные препараты. Он необратимо инактивирует фермент простагландин-синтазу путем ацетилирования гидроксила в остатке серина. При этом нарушается связывание арахидоновой кислоты с активным центром тромбоцитарной простагландин-синтазы и прерывается дальнейшее образование тромбоксана, способного активировать тромбоциты [88]. Одновременно аспирин ацетилирует простагландин-синтазу в эндотелиальных клетках, тормозя превращение арахидоновой кислоты в простаглицлин (PGI₂), мощный вазодилатор и ингибитор тромбоцитов. Таким образом, действие аспирина представляет собой баланс между подавлением синтеза тромбоксана A₂ (TXA₂) тромбоцитами (антиагрегационный эффект) и подавлением синтеза простаглицлина (PGI₂) клетками эндотелия (протромбоцитарный

эффект). Тем не менее аспирин всегда удлиняет время кровотечения у здоровых людей, что свидетельствует о преобладании антитромбоцитарного эффекта [46]. Одно из объяснений этого феномена состоит в том, что тромбоциты не могут заместить ацетилированную простагландин-синтетазу нормальной, поскольку не имеют ядра. В результате даже после прекращения приема аспирина активность простагландин-синтетазы нормализуется только по мере поступления в кровоток вновь синтезированных тромбоцитов. К этому следует добавить, что аспирин быстро деацетируется в печени, так что тромбоцитарная простагландин-синтетаза инактивируется в воротной вене до того, как аспирин попадет в системный кровоток, что защищает синтез простагличина в эндотелиальных клетках от действия аспирина [29].

Многочисленные клинические исследования убедительно показали, что аспирин эффективно предупреждает тромботические осложнения при атеросклерозе. В испытании RISC (Research on Instability in Coronary Artery Disease) у мужчин с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q аспирин уменьшал риск последующего инфаркта миокарда и летального исхода примерно на 60% [97]. В исследовании ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) 5-недельная летальность пациентов с подозрением на инфаркт миокарда под влиянием аспирина сократилась на 23% по сравнению с плацебо [60]. Согласно итогам 46 исследований пациентов с острым или перенесенным инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, инсультом или преходящей ишемией головного мозга, аспирин на 25% уменьшал риск повторного инфаркта миокарда, инсульта и смерти [30].

Аспирин может применяться не только для лечения коронарной патологии, но и для первичной профилактики инфаркта миокарда у здоровых людей. На большом статистическом материале (более 55 тысяч участников испытаний) было показано, что длительный прием аспирина на 32% уменьшал вероятность заболевания инфарктом миокарда и на 15% – риск других сосудистых заболеваний тромботической природы [40].

Особое значение имеет вопрос о дозах аспирина, которые в различных испытаниях колебались от 75 до 1300 мг/сут без видимой разницы в лечебном эффекте [31]. Отсутствие дозозависимого эффекта аспирина косвенно указывает на то, что он не связан с торможением синтеза простагличина, хотя полнота ингибирующего действия на синтез TXA_2 прямо пропорциональна дозировке [26]. Если условно разделить дозы аспирина на малые (75–150 мг/сут), средние (300–325 мг/сут) и высокие (500–1500 мг/сут), то средние дозы в большинстве случаев оказывали наилучший антитромботический эффект [71]. Важно подчеркнуть, что основные побочные действия аспирина, а именно непереносимость верхними отделами желудочно-кишечного тракта и некоторое увеличение частоты геморрагического диатеза, могут быть уменьшены, но не устранены за счет применения минимальных эффективных доз [96]. Следует иметь в виду, что снижение дозы аспирина без уменьшения эффекта может быть достигнуто за счет комбинированного приме-

нения с другими антитромботическими препаратами, например с непрямыми антикоагулянтами [57].

В последние годы показания к применению аспирина с профилактической и лечебной целями расширяются. Так, аспирин оказался умеренно эффективен как средство профилактики ишемических инсультов и транзиторной ишемии головного мозга [124] и даже опухолей толстого кишечника [6]. Вместе с тем аспирин оказался бесполезен при инфекционном эндокардите [27] и как препарат, предупреждающий прогрессирование ишемического инсульта [98].

Антагонисты тромбоксановых рецепторов

Теоретически антагонисты рецепторов TXA_2 , которые способны специфически подавлять эффекты TXA_2 и эндопероксиды простагличидов PGG_2 и PGH_2 , не препятствуя синтезу простагличина (PGI_2), должны оказывать положительный терапевтический эффект. Однако, как показало испытание CARPORT (Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Thromboxane A_2 -Receptor Blockade Study), антагонист тромбоксановых рецепторов *ванупрост* (vapiprost) не предотвращал рестеноз и не улучшал последствия ангиопластики [105]; он не влиял также на выраженность стенокардитического синдрома [82]. Другой блокатор тромбоксановых рецепторов, *ридогрел* (ridogrel), одновременно являющийся ингибитором синтеза TXA_2 , не имел явных преимуществ по сравнению с аспирином в комплексной терапии инфаркта миокарда [94]. Еще один препарат двойного действия, ингибитор синтеза TXA_2 и блокатор рецепторов TXA_2 , *пикотамид* (picotamide), согласно результатам клинических испытаний, тоже обладал спорными преимуществами перед аспирином [17, 78]. Эти данные подтверждают, что способность аспирина, помимо подавления синтеза тромбоцитарного TXA_2 , нарушения выработки эндотелиального PGI_2 , по-видимому, не имеет существенного клинического значения.

Объективности ради следует добавить, что несколько новых ингибиторов синтеза TXA_2 и (или) антагонистов тромбоксановых рецепторов в доклинических и начальных клинических испытаниях дали обнадеживающие результаты [39, 99, 77], так что вопрос о разработке и возможном применении препаратов этой группы нельзя считать закрытым.

Торможение активации тромбоцитов, индуцированной АДФ

Тиклопидин (ticlopidin) и **клопидогрел** (clopidogrel) являются производными тиенопиридина, которые необратимо блокируют тромбоцитарный рецептор $P2Y_{12}$ к АДФ [25, 48]. После введения этих препаратов в организм полученные из крови тромбоциты не способны агрегировать под действием АДФ, хотя сохраняют способность изменять форму. Ни тиклопидин, ни клопидогрел в терапевтических концентрациях не могут тормозить функцию тромбоцитов *in vitro*; ингибирующими свойствами обладает их актив-

ный метаболит [62]. По причинам, изложенным ниже, эти препараты рекомендуется принимать только в течение 3-5 дней, помня о том, что их эффект сохраняется до 10 дней после отмены [93].

Тиклопидин (TiclidTM) способен предупреждать инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сосудистых заболеваний у пациентов с нестабильной стенокардией [5], свежим ишемическим инсультом [49] и перемежающейся хромотой [61]. Этот препарат был несколько более эффективен, чем аспирин, как средство профилактики инсультов при транзиторной ишемии миокарда, преходящей слепоте или обратимом неврологическом дефиците [54], а также для сохранения проходимости венозных шунтов [8]. Кроме того, комбинация тиклопидина с аспирином на протяжении 4 недель после эндопротезирования коронарных сосудов оказалась более эффективной в предупреждении тромботических осложнений, чем монотерапия аспирином, и значительно лучше, чем пероральные непрямые антикоагулянты в сочетании с аспирином [2].

Вместе с тем при назначении тиклопидина возможны серьезные побочные эффекты. Примерно у 2% пациентов, принимавших тиклопидин, развивалась обратимая гранулоцитопения [103]; кроме того, описаны случаи апластической анемии [127]. Наблюдались и такие признаки интоксикации, как тошнота, холестатическая желтуха, кожные высыпания и примерно в 20% случаев диарея. Самое главное, что при лечении тиклопидином выявлены случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) с частотой 1 на 1600–5000 пациентов [11]. В испытании EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting), когда пациентам после стентирования коронарных артерий назначали тиклопидин в комбинации с аспирином, частота ТТП составляла 0,02% [111]. В большинстве случаев вызванная тиклопидином ТТП развивалась на сроках от 2 до 4 недель от начала лечения. Она поддавалась лечению плазмаферезом с выживаемостью в 76% случаев, однако у тех, кто прекращал прием препарата без лечения, летальность достигала 60% [12]. Поскольку в большинстве случаев преимущества тиклопидина перед аспирином невелики или сомнительны, этот препарат рекомендуется назначать с большой осторожностью, да и то на короткий срок, достаточный, например, для предупреждения тромбоза коронарного стента [14].

Клопидогрел (PlavixTM) – это структурный аналог тиклопидина с таким же механизмом действия. Его эффективность в сравнении с аспирином была проверена в испытании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events), в котором изучалась вторичная профилактика инфаркта миокарда, инсультов и облитерирующих заболеваний периферических сосудов у пациентов, переживших эти состояния раньше. Клопидогрел был более эффективен у пациентов, перенесших инсульт или имевших облитерацию артерий нижних конечностей, а у пациентов с коронарной недостаточностью он снижал риск инфаркта миокарда на 19% по сравнению с аспирином [19]. Особого внимания заслуживает тот факт, что при лечении клопидогре-

лом почти не было побочных эффектов. Частота нейтропении была одинаковой в обеих группах, а случаев ТТП не наблюдалось вовсе. Ввиду очевидной эффективности, более быстрого эффекта и значительно меньшего побочного действия клопидогрел постепенно вытесняет тиклопидин как антитромботическое средство при заболеваниях сердца и сосудов.

Все больше данных за то, что клопидогрел может применяться не только самостоятельно, но и в комбинации с аспирином. В испытании CLASSICS (Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study) комбинированное применение клопидогрела и аспирина было высокоэффективным как способ профилактики тромбозов после стентирования коронарных сосудов [16]. Эта комбинация была эффективной при лечении острой коронарной ишемии [89]. Клопидогрел существенно уменьшал риск рецидивов ишемии у пациентов с сахарным диабетом и гиперлипидемией, перенесших аорто-коронарное шунтирование [22]. Полным ходом идут клинические испытания клопидогрела при церебральном атеросклерозе и других сосудистых заболеваниях; изучается его влияние на исходы чрескожной коронарной ангиопластики и сосудистого протезирования [65]. Все более широкое применение клопидогрела породило новые проблемы, связанные с его передозировкой, медленным восстановлением функции тромбоцитов и отсутствием антитодов [69, 125].

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Внутриклеточная концентрация ингибиторного нуклеотида цАМФ может быть увеличена либо путем стимуляции его синтеза аденилатциклазой, либо путем торможения его распада, катализируемого фосфодиэстеразой. Производное пиримидопиримидина, *дипиридамола* (dipyridamole), является ингибитором фосфодиэстеразы, который на протяжении десятилетий использовался в качестве антитромбоцитарного препарата, как правило, в сочетании с аспирином или непрямыми антикоагулянтами. Однако при этом оставалось неясным, насколько этот препарат обладал самостоятельным эффектом [47]. В испытании ESPS-2 (Second European Stroke Prevention Study) было показано, что у пациентов с преходящей ишемией головного мозга или ишемическим инсультом в анамнезе комбинация аспирина с длительным непрерывным поступлением дипиридамола из депо уменьшала риск повторного инсульта на 37% [38]. Это исследование дает основание рекомендовать сочетание определенных дозировок аспирина и дипиридамола (AggrenoxTM) для вторичной профилактики инсульта [55], хотя самостоятельное значение дипиридамола до сих пор находится под сомнением [36].

Цилостазол (cilostazol), производное хинолина, является специфическим ингибитором PDE3, наиболее важного изофермента фосфодиэстеразы в тромбоцитах [112]. Помимо подавления функции тромбоцитов, цилостазол как вазодилатор используется с 1988 г. в Японии для лечения перемежающейся хромоты вследствие

облитерирующего эндартериита [58]. Три рандомизированных клинических испытания с применением плацебо показали, что цилостазол оказывает умеренный, но достоверный лечебный эффект при перемежающейся хромоте [10, 35, 79], после этого он был разрешен FDA для применения в США.

Парентеральные антагонисты интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$

Решающая роль $\alpha\text{IIb}\beta 3$ в образовании тромботических тромбов стала ясна после установления причины аутосомно-рецессивного наследственного заболевания – тромбастении Гланцмана. У пациентов, страдающих этим заболеванием, ни один из известных агонистов не вызывал агрегацию тромбоцитов [18]. Как только было доказано, что тромбастения Гланцмана обусловлена отсутствием в тромбоцитах интегрина рецептора $\alpha\text{IIb}\beta 3$, возникла мысль о возможности медикаментозной блокады этого рецептора. На протяжении последующих лет был осуществлен целенаправленный поиск ингибиторов, или антагонистов, интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$, препятствующих тромбообразованию. На сегодня существуют 3 типа антагонистов $\alpha\text{IIb}\beta 3$, применяемых внутривенно: абциксимаб (abciximab), эптифибатид (eptifibatide), а также тирофибан (tirofiban) и несколько его аналогов.

Абциксимаб (c7E3Fab, ReoProTM) – это Fab-фрагмент химерного моноклонального антитела, вариативная часть которого взята из мышинового антитела, а постоянная – из человеческого. Такая молекулярная конструкция позволяет уменьшить риск иммунных реакций при сохранении высокой специфичности. Этот белок ингибирует способность активированных тромбоцитов связывать фибриноген и тем самым тормозит агрегацию тромбоцитов *in vitro* [32]. Помимо высокого сродства к $\alpha\text{IIb}\beta 3$ ($K_d \sim 5$ нМ), абциксимаб связывается также с рецептором к витронектину (интегрином $\alpha V\beta 3$) и лейкоцитарным интегрином $\alpha M\beta 2$ (Mac-1) [33], однако *in vivo* последствия этих взаимодействий не заметны. После болюсной инъекции в дозе 0,25 мг/кг более 80% молекул $\alpha\text{IIb}\beta 3$ оказываются связанными с абциксимабом, а АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов составляет 20% и ниже от нормы на протяжении 2-4 часов с параллельным удлинением времени кровотечения [115]. При последующем 12-часовом введении со скоростью 10 мг/мин доля рецепторов, заблокированных абциксимабом, сохраняется высокой на всем протяжении инфузии [114]. После прекращения инфузии через 24 часа доля заблокированных молекул $\alpha\text{IIb}\beta 3$ падает до 50%, а функция тромбоцитов *in vitro* нормализуется к 24–36 часам. Тем не менее абциксимаб обнаруживается на поверхности тромбоцитов до 15 дней при неизменном функциональном состоянии тромбоцитов [76].

Клиническая эффективность абциксимаба как противотромботического препарата *in vivo* была проверена в ряде представительных клинических испытаний у пациентов с острой коронарной недостаточностью. В испытании EPIC (Evaluation of

Platelet IIb/IIIa Antibody for Preventing Ischemic Complications of High-Risk Angioplasty) пациенты с высоким риском острой окклюзии сосудов после ангиопластики, получавшие аспирин и гепарин, были разделены на три рандомизированные группы, которым вводили либо плацебо, либо болюс абциксимаба, либо болюс с последующей 12-часовой инфузией абциксимаба [42]. Через 30 дней после ангиопластики в группе пациентов с болюсной терапией по сравнению с плацебо наблюдалось статистически недостоверное 10%-ное снижение суммарной частоты летальных исходов, несмертельного инфаркта миокарда, операций аортокоронарного шунтирования, повторной ангиопластики, стентирования коронарных артерий и других осложнений. У пациентов, получавших болюс с последующей инфузией, достоверное снижение достигало 35% с сохранением очевидного положительного эффекта на сроках до 6 месяцев. В то же время применение абциксимаба увеличивало частоту геморрагических осложнений: выраженные кровотечения составили 10,6% в группе с болюсом и последующей инфузией, 8,6% – с болюсом и 3,3% – в группе пациентов, получавших плацебо. Предположение о том, что повышенная кровоточивость связана с передозировкой гепарина, было опровергнуто в другом испытании – EPILOG (Evaluation in PTCA to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GPIIb/IIIa Blockade), где лечение аспирином и абциксимабом сочеталось с различными дозами гепарина, не повлекшими разницы в частоте кровотечений [43].

В испытании CAPTURE (c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina) у пациентов с персистирующей нестабильной стенокардией, перенесших коронарную ангиопластику и получавших абциксимаб в виде 18–24-часовой инфузии, через 30 дней на 34% по сравнению с контролем снизилась частота смертельных исходов, инфаркта миокарда или необходимость в неотложных оперативных вмешательствах [21]. Хотя общая частота кровотечений составляла только 3,8%, у пациентов, леченных абциксимабом, они возникали в 2 раза чаще. В отличие от результатов EPIC, через 6 месяцев не обнаружилось достоверных различий в группах пациентов, получавших абциксимаб или плацебо.

Целью исследования EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting) было изучение степени влияния абциксимаба на улучшение исходов чрескожной коронарной ангиопластики и стентирования. Через 30 дней после вмешательства летальность, частота инфаркта миокарда и необходимость неотложной реваскуляризации составили в сумме 10,8% у пациентов со стентом, получавших плацебо, 6,9% – у пациентов с баллонной ангиопластикой, получавших абциксимаб, и 5,3% – у пациентов со стентом, получавших абциксимаб [44]. Некоторые различия в числе умерших пациентов и заболевших инфарктом миокарда сохранялись через 6 месяцев и даже через один год [72].

Применение абциксимаба в сочетании с тромболитическими препаратами дало положительный эффект при неотложных состояниях в первые часы

инфаркта миокарда. Испытание TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), в котором исследовалась комбинация абиксимаба с активатором плазминогена альтеплазой (alteplase) и низкими дозами гепарина, показало, что у пациентов с острым инфарктом миокарда такое лечение улучшало коронарный кровоток без риска кровоточивости [4]. Абиксимаб обладал отчетливым положительным эффектом при введении пациентам с острым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком [128].

В недавнем испытании CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) применение абиксимаба в ходе чрескожной коронарной ангиопластики также существенно увеличивало выживаемость через 30 дней, главным образом за счет снижения частоты повторных вмешательств, однако через год эффект абиксимаба не был замечен, что свидетельствует об отсутствии влияния на процесс рестеноза [116].

Итак, результаты приведенных клинических испытаний показывают, что абиксимаб существенно уменьшает риск тромботических осложнений после чрескожных вмешательств на коронарных сосудах, тем самым подтверждая ценность интегрина $\alpha\text{IIb}\beta 3$ как объекта фармакологических изысканий. Вместе с тем лечебный эффект абиксимаба, судя по всему, выражен преимущественно в остром периоде и со временем уменьшается или исчезает. Помимо возможной, хотя и маловероятной кровоточивости, применение абиксимаба таит опасность тромбоцитопении. В описанных испытаниях на фоне абиксимаба содержание в крови тромбоцитов менее 100 тысяч в 1 мкл и менее 50 тысяч в 1 мкл наблюдалось с частотой соответственно от 2,5 до 5,6% и от 0,4 до 1,6% [74]. У небольшого числа пациентов тромбоцитопения достигала 20 тысяч в 1 мкл и меньше [15]. Этиология тромбоцитопении, вызванной абиксимабом, не вполне ясна, но она должна иметь иммунную основу. Абиксимаб – это химерный мышинный и человеческий белок, который вполне может вызывать иммунный ответ, поэтому нет ничего удивительного в том, что примерно у 6% людей, впервые принимающих абиксимаб, в крови появляются антихимерные антитела [74]. Однако тромбоцитопения может развиться и задолго до проявления иммунного ответа. Возможно, антитела, распознающие $\alpha\text{IIb}\beta 3$ в конформации, индуцируемой абиксимабом, предрасполагают в крови некоторых пациентов и вызывают иммунный клиренс тромбоцитов [9]. В связи с этим открыт вопрос о безопасности повторных назначений абиксимаба, хотя в группе из 329 пациентов, которых лечили абиксимабом дважды или трижды, не было реакций гиперчувствительности, а тромбоцитопения составляла лишь 3,6% при сохранении лечебного эффекта [117].

Эптифибатид (IntegrilinTM) – это синтетический гептапептид на основе аминокислотной последовательности Лиз-Гли-Асп (KGD), которая воспроизводит строение пептида (барбурина), обнаруженного в составе змеиного яда и способного избирательно блокировать $\alpha\text{IIb}\beta 3$ [90]. Фар-

макокинетика эптифибатид имеет линейный дозозависимый характер при болюсных вливаниях от 90 до 250 мкг/кг и при инфузии от 0,5 до 3,0 мкг/кг/мин. Рекомендуемый режим введения (болюс с последующей инфузией) вызывает появление быстрого пика и стабильной концентрации через 4–6 часов. Сразу после инфузии эптифибатид обратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов при незначительном удлинении времени кровотечения [52]. После прекращения инфузии эптифибатид в дозе 1,0–1,5 мкг/кг/мин его влияние на агрегацию исчезает через 2–4 часа, а время кровотечения нормализуется в течение 30 минут [90]. Поскольку большая часть препарата выводится с мочой, у больных с нарушением функции почек его дозировку следует уменьшать [64].

Влияние этого препарата на пациентов, перенесших вмешательства на коронарных сосудах, изучалось в исследовании IMPACT-II (Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II) [59]. Пациенты были рандомизированы по двум группам, одна из которых получала плацебо, а другая – болюсную инъекцию эптифибатид в дозе 135 мкг/кг с последующей инфузией 0,5 или 0,75 мкг/кг/мин в течение 20–24 часов. Через 30 дней суммарная частота смертельных исходов, инфаркта миокарда, повторных интракоронарных вмешательств, аортокоронарного шунтирования или стентирования составила 11,4% в группе пациентов с плацебо, а в группах с применением эптифибатид – 9,2% и 9,9%, что, конечно же, статистически недостоверно. Однако есть одно соображение, которое позволяет усомниться в показательности этих результатов. Дозировка эптифибатид была подобрана таким образом, чтобы достигнуть 70–100%-ного ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в цитратной плазме. Если принять во внимание, что связывание эптифибатид с $\alpha\text{IIb}\beta 3$ усиливается при низких концентрациях кальция, подобных тем, что остаются в плазме после добавления цитрата [90], то вполне возможно, что дозировка эптифибатид была недостаточной [51].

Чтобы изучить эффект более высоких доз эптифибатид, было проведено исследование PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy), в котором участвовали пациенты с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без зубца Q [51]. Больные получали либо плацебо, либо болюсную инъекцию эптифибатид в дозе 180 мкг/кг с последующим вливанием в дозе 1,3 или 2,0 мкг/кг/мин в течение 72 часов или до выписки из стационара, если она наступала раньше. Если в течение 72 часов проводилось интракоронарное вмешательство, время инфузии увеличивалось на 24 часа. Поскольку предварительный анализ показал, что высокая доза эптифибатид безопасна, набор в группу пациентов, получавших низкую дозу, был вскоре прекращен. Через 30 дней различие в частоте смертельных исходов и несмертельного инфаркта миокарда в контрольной (15,7%) и в основной (14,2%) группах пациентов было небольшим, но статистически достоверным, хотя достигалось после 4-днев-

ного лечения. В то же время у пациентов, получавших эптифибати́д, чаще наблюдалась кровоточивость, которая требовала больших объемов гемотрансфузии.

Испытания ESPRIT (Enhanced Suppression of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy) показали эффективность двойных болюсных введений эптифибати́да для уменьшения осложнений после установки коронарных стентов на сроках 48 часов и 30 дней [85]. Разница в частоте смертельных исходов, инфарктов миокарда, необходимости экстренной реваскуляризации через двое суток составляла 37%. Положительный эффект по этому показателю, хотя и менее выраженный, сохранялся до 6 месяцев и даже дольше. Следовательно, эптифибати́д в дозировках, способных блокировать функцию $\alpha\text{IIb}\beta_3$, оказывает умеренный, но достоверный лечебный эффект у больных с острой коронарной недостаточностью.

Тирофибан (AggrastatTM) представляет собой производное тирозина, имитирующее пространственную структуру трипептида Арг-Гли-Асп (RGD). Он специфически связывается с $\alpha\text{IIb}\beta_3$ и подавляет агрегацию тромбоцитов на 50% в концентрации 31–66 нмоль в зависимости от используемого агониста. В крови здоровых людей время его полужизни составляет 1–2 часа, около 40% тирофибана выводится с мочой, остальное – через билиарный тракт [119]. Тирофибан разрешен к применению в США у пациентов с острой коронарной недостаточностью и при чрескожных вмешательствах на коронарных сосудах. Эффективность использования тирофибана у пациентов с различными проявлениями коронарной недостаточности оценивали в ходе нескольких клинических исследований. В испытании RESTORE (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis) изучалась эффективность тирофибана у пациентов, перенесших баллонную ангиопластику или атерэктомию по поводу нестабильной стенокардии или острого инфаркта миокарда [50]. Сравнительное уменьшение суммарной частоты смертельных исходов, инфаркта миокарда, аорто-коронарного шунтирования, повторной ангиопластики или стентирования у пациентов, получавших тирофибан, составило 38% через 2 дня, 27% через 7 дней, 16% через 30 дней и 11% через 6 месяцев. Таким образом, тирофибан, хотя и предохранял от ранних осложнений ангиопластики, но действовал непродолжительное время.

В испытаниях PRISM и PRISM-PLUS (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management) эффект 48-часовой инфузии тирофибана сравнивался с аспирином (на фоне гепарина) у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без зубца Q [92]. И хотя через 48 часов суммарная частота смертельных исходов, рефрактерной ишемии или инфаркта миокарда уменьшалась на 32%, этот эффект не подтверждался через 7 и 30 дней. Монотерапия тирофибаном через 7 дней была прекращена из-за более высокой летальности, а наилучший, хотя и кратковременный, эффект давала комбинация тирофибана с гепарином.

Было интересно сравнить между собой два внутривенных ингибитора $\alpha\text{IIb}\beta_3$ – высоко- и низ-

комолекулярный. Абциксимаб по сравнению с тирофибаном эффективнее предупреждал ишемические осложнения после имплантации коронарного стента на сроке до 30 дней. К 6 месяцам статистические различия между группами пациентов, леченных разными препаратами, исчезали [41]. В то же время абциксимаб и тирофибан не различались по частоте кровотечений и другим параметрам антикоагулянтной активности [24, 100].

Таким образом, тирофибан, как и эптифибати́д, оказывает более или менее кратковременный лечебный эффект у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без зубца Q. Очевидно, что ни тирофибан, ни эптифибати́д, ни абциксимаб не могли дать стойкого эффекта из-за сохраняющегося поражения сосудистой стенки, которое является первопричиной сердечно-сосудистой патологии.

К структурным и фармакологическим аналогам тирофибана относится *ламифибан* (lamifiban). В некоторых клинических испытаниях он был умеренно эффективен у больных с поражением коронарных сосудов [87, 120], тогда как в других испытаниях препарат по эффективности не отличался от плацебо [70, 86]. Клиническое применение ламифибана в связи с этим крайне ограничено.

Пероральные антагонисты $\alpha\text{IIb}\beta_3$

Целью разработки пероральных антагонистов $\alpha\text{IIb}\beta_3$ было стремление пролонгировать краткосрочный положительный эффект применения внутривенных средств [118]. Все препараты этого ряда являются предшественниками активных метаболитов, характеризуются сниженной биодоступностью и узким терапевтическим диапазоном, что обуславливает сравнительно высокий риск кровоточивости при их использовании [66]. Наиболее полно изучены *ксемилофибан* (xemilofiban), *лотрафибан* (lotrafiban), *сibraфибан* (sibrafiban) и *орбофибан* (orbofiban). Было проведено несколько представительных клинических испытаний эффективности и безопасности пероральных ингибиторов $\alpha\text{IIb}\beta_3$ [20, 84, 113, 122]. Результаты их обобщения показали, что имеющиеся на сегодня препараты этой группы по эффективности несколько не лучше аспирина, а по риску кровоточивости и токсичности существенно превосходят его [121]. На подходе – новое поколение таких оральных ингибиторов $\alpha\text{IIb}\beta_3$, как *лефрадафибан* (lefradafiban) [1], *роксифибан* (roxifiban) [104] и другие, которые дают основания для благоприятных надежд.

Заключение

Область создания и применения антитромбоцитарных препаратов, как и физиология тромбоцитов, развиваются столь бурными темпами, что полностью осветить все достижения фундаментальных медико-биологических исследований в одной публикации невозможно. Цель настоящего обзора в том, чтобы привлечь внимание к новым терапевтическим возможностям, которые возникли на основе этого прогресса.

Современные ингибиторы функции тромбоци-

тов представляют собой как традиционные средства, и прежде всего аспирин, так и новые вещества, синтезированные для целенаправленного воздействия на конкретные молекулярные механизмы активации, адгезии и агрегации клеток. К ним относятся блокаторы синтеза производных арахидоновой кислоты и/или тромбоксановых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты АДФ-индуцированной активации тромбоцитов. Однако наиболее универсальны и перспективны препараты, подавляющие способность активного интегрина $\alpha\text{IIb}\beta_3$ связывать фибриноген и фактор Виллебранда, препятствуя таким образом формированию тромбоцитарных тромбов, независимо от природы исходного стимула. Антагонисты интегрина $\alpha\text{IIb}\beta_3$ наиболее активны при парентеральном введении, однако их эффект при этом непродолжителен, что ограничивает клиническое применение кратковременных парасирургических вмешательств. Попыткам создать пероральные средства пролонгированного действия пока препятствуют проблемы биодоступности, токсичности и высокого риска кровоточивости.

Большинство антитромбоцитарных препаратов апробированы и используются при сердечно-сосудистых заболеваниях, и прежде всего для лечения различных коронарных синдромов и облитерации сосудов конечностей. Вместе с тем некоторые ингибиторы функции тромбоцитов показали свою эффективность при патологии сосудов мозга, хотя этот аспект антитромбоцитарной терапии изучен гораздо меньше. Очевидно, что дальнейшие исследования в этой области пойдут по пути оценки последствий ингибирования функции тромбоцитов на молекулярном уровне, поиска препаратов пролонгированного действия, а также дальнейшей характеристики фармакодинамических и фармакокинетических свойств известных лекарственных средств одновременно с расширением показаний к их применению, в том числе в различных комбинациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akkerhuis K. M., van Den Brand M. J., van Der Zwaan C. et al. // Heart. – 2001. – Vol. 85. – P. 444–450.
2. Albiero R., Hall P., Itoh A. et al. // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 1145–1156.
3. Alonso D., Radomski M. W. // Heart Fail. Rev. – 2003. – Vol. 8. – P. 47–54.
4. Antman E. M., Giugliano R. P., Gibson C. M. et al. // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2720–2732.
5. Balsano F., Rizzon P., Violi F. et al. // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – P. 17–26.
6. Baron J. A., Cole B. F., Sandler R. S. et al. // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 891–899.
7. Bauer S. M. // Expert. Opin. Emerg. Drugs. – 2003. – Vol. 8. – P. 93–101.
8. Becquemin J. P. // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 1726–1731.
9. Bednar B., Cook J. J., Holahan M. A. et al. // Blood. – 1999. – Vol. 94. – P. 587–599.
10. Beebe H. G., Dawson D. L., Cutler B. S. et al. // Arch. Intern. Med. – 1999. – Vol. 159. – P. 2041–2050.
11. Bennett C. L., Davidson C. J., Raisch D. W. et al. // Arch. Intern. Med. – 1999. – Vol. 159. – P. 2524–2528.
12. Bennett C. L., Weinberg P. D., Rozenberg-Ben-Dror K. et al. // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 128. – P. 541–544.
13. Bennett J. S. // Ann. NY Acad. Sci. – 2001. – Vol. 936. – P. 340–354.
14. Berger P. B., Bell M. R., Hasdai D. et al. // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 248–253.
15. Berkowitz S. D., Harrington R. A., Rund M. M. et al. // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 809–813.
16. Bertrand M. E., Rupprecht H. J., Urban P. et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 624–629.
17. Buccellati C., Ciceri P., Ballerio R. et al. // Eur. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 443. – P. 133–141.
18. Caen J. P., Castaldi P. A., Leclerc J. C. et al. // Am. J. Med. – 1966. – Vol. 41. – P. 4–26.
19. Cannon C. P. // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 90. – P. 760–762.
20. Cannon C. P., McCabe C. H., Wilcox R. G. et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 149–156.
21. CAPTURE. // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1429–1435.
22. Caro J. J., Migliaccio-Walle K. // Am. J. Med. – 1999. – Vol. 107. – P. 568–572.
23. Casserly I. P., Topol E. J. // Cell. Mol. Life Sci. – 2002. – Vol. 59. – P. 478–500.
24. Casserly I. P., Topol E. J., Jia G. et al. // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92. – P. 125–129.
25. Cattaneo M., Gachet C. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 2281–2285.
26. Cerletti C., Dell'Elba G., Manarini S. et al. // Clin. Pharmacokinet. – 2003. – Vol. 42. – P. 1059–1070.
27. Chan K. L., Dumesnil J. G., Cujec B. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 775–780.
28. Chao W., Olson M. S. // Biochem. J. – 1993. – Vol. 292. – P. 617–629.
29. Clarke R. J., Mayo G., Price P. et al. // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 1137–1141.
30. Collaboration A.T. // Bmj. – 1994. – Vol. 308. – P. 81–106.
31. Collaboration. A. T. // Brit. Med. J. – 2002. – Vol. 324. – P. 71–86.
32. Collier B. S. // J. Clin. Invest. – 1985. – Vol. 76. – P. 101–108.
33. Collier B. S. // Thromb. Haemost. – 1999. – Vol. 82. – P. 326–336.
34. Comfurius P., Williamson P., Smeets E. F. et al. // Biochemistry. – 1996. – Vol. 35. – P. 7631–7634.
35. Dawson D. L., Cutler B. S., Meissner M. H. et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 678–686.
36. De Schryver E. L., Algra A., van Gijn J. // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 2072–2080.
37. Diaz C., Schroit A. J. // J. Membr. Biol. – 1996. – Vol. 151. – P. 1–9.
38. Diener H. C., Cunha L., Forbes C. et al. // J. Neurol. Sci. – 1996. – Vol. 143. – P. 1–13.
39. Dagne J. M., Rolin S., de Leval X. et al. // Cardiovasc. Drug Rev. – 2001. – Vol. 19. – P. 87–96.
40. Eidelman R. S., Hebert P. R., Weisman S. M. et al. // Arch. Intern. Med. – 2003. – Vol. 163. – P. 2006–2010.
41. El-Omar M. M., Dangas G., Stone G. W. // Curr. Interv. Cardiol. Rep. – 2001. – Vol. 3. – P. 336–345.
42. EPIC Investigators. // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 956–961.
43. EPILOG Investigators. // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 1689–1696.
44. EPISTENT Investigators. // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 87–92.
45. Erhardt J. A., Pillarisetti K., Toomey J. R. // J. Thromb. Haemost. – 2003. – Vol. 1. – P. 2626–2635.
46. Fiore L. D., Brophy M. T., Lopez A. et al. // Am. J. Clin. Pathol. – 1990. – Vol. 94. – P. 292–296.
47. FitzGerald G. A. // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 316. – P. 1247–1257.
48. Geiger J., Brich J., Honig-Liedl P. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 2007–2011.
49. Gent M., Blakely J. A., Easton J. D. et al. // Lancet. – 1989. – Vol. 1. – P. 1215–1220.

50. Gibson C. M., Goel M., Cohen D. J. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 32. – P. 28–34.
51. Harrington R. A. // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 80. – P. 34B–38B.
52. Harrington R. A., Kleiman N. S., Kottke-Marchant K. et al. // Am. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 76. – P. 1222–1227.
53. Haslam R. J., Dickinson N. T., Jang E. K. // Thromb. Haemost. – 1999. – Vol. 82. – P. 412–423.
54. Hass W. K., Easton J. D., Adams H. P., Jr. et al. // N. Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 321. – P. 501–507.
55. Hervey P. S., Goa K. L. // Drugs. – 1999. – Vol. 58. – P. 469–475; discussion 476–467.
56. Hirata M., Hayashi Y., Ushikubi F. et al. // Nature. – 1991. – Vol. 349. – P. 617–620.
57. Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P. et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 969–974.
58. Ikeda Y. // Thromb. Haemost. – 1999. – Vol. 82. – P. 435–438.
59. IMPACT-II. // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1422–1428.
60. ISIS-2. // Lancet. – 1988. – Vol. 2. – P. 349–360.
61. Janzon L. // Vasc. Med. – 1996. – Vol. 1. – P. 141–143.
62. Jarvis B., Simpson K. // Drugs. – 2000. – Vol. 60. – P. 347–377.
63. Kahn M. L., Nakanishi-Matsui M., Shapiro M. J. et al. // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol. 103. – P. 879–887.
64. Kam P. C., Egan M. K. // Anesthesiology. – 2002. – Vol. 96. – P. 1237–1249.
65. Kam P. C., Nethery C. M. // Anaesthesia. – 2003. – Vol. 58. – P. 28–35.
66. Kereiakes D. J. // Am. Heart J. – 1999. – Vol. 138. – P. S39–46.
67. Keularts I. M., van Gorp R. M., Feijge M. A. et al. // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 1763–1772.
68. King S. M., Reed G. L. // Semin. Cell Dev. Biol. – 2002. – Vol. 13. – P. 293–302.
69. Kovesi T., Royston D. // Br. J. Anaesth. – 2002. – Vol. 88. – P. 159–163.
70. Lamifiban. // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 316–321.
71. Lim E., Ali Z., Ali A. et al. // Bmj. – 2003. – Vol. 327. – P. 1309.
72. Lincoff A. M., Califf R. M., Moliterno D. J. et al. // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 319–327.
73. Litvinov R. I., Vilaire G., Shuman H. et al. // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. – P.
74. Madan M., Berkowitz S. D. // Am. Heart J. – 1999. – Vol. 138. – P. 317–326.
75. Mangin P., Nonne C., Eckly A. et al. // FEBS Lett. – 2003. – Vol. 542. – P. 53–59.
76. Mascelli M. A., Lance E. T., Damaraju L. et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1680–1688.
77. Matsuno H., Uematsu T., Niwa M. et al. // J. Clin. Pharmacol. – 2002. – Vol. 42. – P. 782–790.
78. Milani M., Longoni A., Maderna M. // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1996. – Vol. 42. – P. 782–785.
79. Money S. R., Herd J. A., Isaacsohn J. L. et al. // J. Vasc. Surg. – 1998. – Vol. 27. – P. 267–274; discussion 274–265.
80. Ni H., Freedman J. // Transfus. Apheresis Sci. – 2003. – Vol. 28. – P. 257–264.
81. Nieswandt B., Watson S. P. // Blood. – 2003. – Vol. 102. – P. 449–461.
82. Norris R. M., White H. D., Hart H. H. et al. // N. Z. Med. J. – 1996. – Vol. 109. – P. 278–280.
83. Ofosu F. A. // Transfus. Apheresis Sci. – 2003. – Vol. 28. – P. 265–258.
84. O'Neill W. W., Serruys P., Knudtson M. et al. // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 1316–1324.
85. O'Shea J. C., Hafley G. E., Greenberg S. et al. // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2468–2473.
86. PARADIGM Investigators. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 32. – P. 2003–2010.
87. PARAGON Investigators. // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 2386–2395.
88. Patrono C. // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 1287–1294.
89. Peters R. J., Mehta S. R., Fox K. A. et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1682–1687.
90. Phillips D. R., Teng W., Arfsten A. et al. // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 1488–1494.
91. Polanowska-Grabowska R., Simon C. G. J., Gear A. R. // Thromb. Haemost. – 1999. – Vol. 81. – P. 118–123.
92. PRISM Investigators. // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 1498–1505.
93. Quinn M. J., Fitzgerald D. J. // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1667–1672.
94. RAPT Investigators. // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 588–595.
95. Rendu F., Brohard-Bohn B. // Platelets. – 2001. – Vol. 12. – P. 261–273.
96. Ridker P. M., Manson J. E., Gaziano T. M. et al. // Ann. Intern. Med. – 1991. – Vol. 114. – P. 835–839.
97. RISC Investigators. // Lancet. – 1990. – Vol. 336. – P. 827–830.
98. Roden-Jullig A., Britton M., Malmkvist K. et al. // J. Intern. Med. – 2003. – Vol. 254. – P. 584–590.
99. Rosenfeld L., Grover G. J., Stier C. T., Jr. // Cardiovasc. Drug Rev. – 2001. – Vol. 19. – P. 97–115.
100. Ross M. J., Herrmann H. C., Moliterno D. J. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 981–988.
101. Ruggeri Z. M. // J. Thromb. Haemost. – 2003. – Vol. 1. – P. 1335–1342.
102. Savage B., Almus-Jacobs F., Ruggeri Z. M. // Cell. – 1998. – Vol. 94. – P. 657–666.
103. Schror K. // Drugs. – 1995. – Vol. 50. – P. 7–28.
104. Serebruany V. L., Malinin A. I., O'Connor C. M. et al. // Am. Heart J. – 2003. – Vol. 146. – P. 91–98.
105. Serruys P. W., Rutsch W., Heyndrickx G. R. et al. // Circulation. – 1991. – Vol. 84. – P. 1568–1580.
106. Shattil S. J. // Thromb. Haemost. – 1999. – Vol. 82. – P. 318–325.
107. Siess W., Stifel M., Binder H. et al. // Biochem. J. – 1986. – Vol. 233. – P. 83–91.
108. Siljander P. R., Munnix I. C., Smethurst P. A. et al. // Blood. 2003 Oct 16 [Epub ahead of print]. – 2003.
109. Smith W. L., Garavito R. M., DeWitt D. L. // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 33157–33160.
110. Solum N. O. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 2841–2846.
111. Steinhubl S. R., Tan W. A., Foody J. M. et al. // JAMA. – 1999. – Vol. 281. – P. 806–810.
112. Sudo T., Tachibana K., Toga K. et al. // Biochem. Pharmacol. – 2000. – Vol. 59. – P. 347–356.
113. SYMPHONY. // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 337–345.
114. Tcheng J. E. // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83. – P. 7E–11E.
115. Tcheng J. E., Ellis S. G., George B. S. et al. // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. 1757–1764.
116. Tcheng J. E., Kandzari D. E., Grines C. L. et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1316–1323.
117. Tcheng J. E., Kereiakes D. J., Braden G. A. et al. // Am. Heart J. – 1999. – Vol. 138. – P. S33–38.
118. Theroux P. // Am. Heart J. – 1998. – Vol. 135. – P. S107–112.
119. Theroux P. // Drugs Today (Barc). – 1999. – Vol. 35. – P. 59–73.
120. Theroux P., Kouz S., Roy L. et al. // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 899–905.
121. Topol E. J., Easton D., Harrington R. A. et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 399–406.
122. Topol E. J., Easton J. D., Amarencu P. et al. // Am. Heart J. – 2000. – Vol. 139. – P. 927–933.
123. Tsai H. M. // Semin. Thromb. Hemost. – 2003. – Vol. 29. – P. 479–488.
124. van Gijn J., Algra A. // Thromb. Res. – 2003. – Vol. 110. – P. 349–353.
125. Weber A. A., Braun M., Hohlfeld T. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2001. – Vol. 52. – P. 333–336.
126. Willoughby S., Holmes A., Loscalzo J. // Eur. J. Cardiovasc. Nurs. – 2002. – Vol. 1. – P. 273–278.
127. Yeh S. P., Hsueh E. J., Wu H. et al. // Ann. Hematol. – 1998. – Vol. 76. – P. 87–90.
128. Zeymer U., Tebbe U., Weber M. et al. // J. Invasive Cardiol. – 2003. – Vol. 15. – P. 385–389.

Поступила 12.01.04.