

Сухинина Т. С.¹, Певзнер Д. В.¹, Мазуров А. В.¹, Власик Т. Н.¹,
Соловьева Н. Г.², Кострица Н. С.¹, Шахнович Р. М.¹, Явелов И. С.³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ЗАО «Фрамон», Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии
и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Роль блокаторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при современном лечении больных с острым коронарным синдромом

Современное лечение больных с острым коронарным синдромом (ОКС) включает двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию ацетилсалициловой кислотой и ингибитором рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов. При этом у больных без высокого риска кровотечений предпочтение отдается прасутрелу и тикагрелору, действие которых более выражено, в меньшей степени зависит от метаболизма у конкретного больного и наступает быстрее, чем у клопидогрела. Частота применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (ИГ IIb/IIIa) существенно сократилась. Однако эти препараты остаются актуальными при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с высоким риском коронарного тромбоза, массивным тромбом в коронарной артерии, при тромботических осложнениях процедуры, феномене «no-reflow». Внутривенный путь введения ИГ IIb/IIIa обеспечивает их эффективность у больных с затруднением приема или нарушением абсорбции пероральных препаратов. В обзоре представлены клинико-фармакологические характеристики различных ИГ IIb/IIIa, данные рандомизированных клинических исследований и регистров последних лет, оценивающих результаты их использования у больных с ОКС.

Ключевые слова Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов; острый коронарный синдром; чрескожное коронарное вмешательство; острый инфаркт миокарда; кардиогенный шок

Для цитирования Sukhinina T.S., Pevzner D.V., Mazurov A.V., Vlasik T.N., Solovieva N.G., Kostritsa N.S. et al. The role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in current treatment of acute coronary syndrome. *Kardiologiia*. 2022;62(4):64–72. [Russian: Сухинина Т.С., Певзнер Д.В., Мазуров А.В., Власик Т.Н., Соловьева Н.Г., Кострица Н.С. и др. Роль блокаторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при современном лечении больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология*. 2022;62(4):64–72]

Автор для переписки Сухинина Татьяна Сергеевна. E-mail: sukhinina.t@mail.ru

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (ИГ IIb/IIIa) – высокоэффективные парентеральные антитромбоцитарные препараты, блокирующие связывание фибриногена с активированными IIb/IIIa рецепторами – реакцию, обеспечивающую «склеивание» тромбоцитов при образовании агрегатов [1]. ИГ IIb/IIIa в течение длительного времени назначались при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Целесообразность такого применения была подтверждена рядом клинических исследований, большинство из которых проведены до начала широкого использования двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) [2]. В первых клинических исследованиях положительная роль ИГ IIb/IIIa была, главным образом, обусловлена снижением частоты перипроцедурных инфарктов миокарда (ИМ) [3]. Результаты более поздних мета-анализов показали, что при ЧКВ у больных с ОКС использование ИГ IIb/IIIa на фоне монотерапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) или ДАТТ, с одной стороны, приводит к значительному снижению смертности или частоты развития ишемических осложнений, с другой – увеличивает риск кровотечений [3, 4]. Появление более эффективных антиагре-

гантов – тикагрелора и прасутрела, действие которых начинается быстрее, чем у клопидогрела, привело к отказу от широкого применения ИГ IIb/IIIa во время ЧКВ. В настоящее время ИГ IIb/IIIa назначаются как спасительное средство при тромботических осложнениях ЧКВ или высоком риске их развития [5, 6], а также непереносимости ингибиторов P2Y₁₂ или АСК [7]. Меняющиеся клинические рекомендации и неопределенность терапевтической роли ИГ IIb/IIIa приводят к существенным различиям по частоте их использования. Так, по данным анализа 2019 г., частота применения ИГ IIb/IIIa в международной практике варьирует от менее 10% до почти 90% [8]. Данный обзор посвящен фармакологии различных ИГ IIb/IIIa, накопленной в доказательной базе их клинического применения, и мнениям экспертов о целесообразности их использования в разных клинических ситуациях при ЧКВ у больных с ОКС.

Сравнительная фармакология ИГ IIb/IIIa

В Российской Федерации в клинической практике использовались четыре ИГ IIb/IIIa: абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, монафрам. В настоящее время абциксимаб не применяется.

Абциксимаб и монафрам представляют собой моноклональные антитела, неконкурентно ингибирующие рецепторы Pb/IIIa и предотвращающие их связывания с фибриногеном и другими лигандами. Молекулярная масса абциксимаба 47,6 кДа [2], монафрама – около 100 кДа.

Эптифибатида и тирофибан конкурентно блокируют рецепторы Pb/IIIa за счет содержания последовательностей аминокислот, аналогичных гамма-цепи и альфа-цепи фибриногена [2]. Эптифибатида представляет собой циклический синтетический гептапептид, содержащий цепочку аминокислот с KGD-последовательностью, подобной последовательности барбурина – белка яда гремучих змей [1, 9]. Тирофибан является синтетическим пептидомиметиком, его молекула не содержит пептидных связей, но ее структура, созданная на основе тирозина, сходна с RGD-аминокислотной последовательностью [10]. Молекулярная масса конкурентных ИГ Pb/IIIa менее 1 кДа, поэтому их называют «малыми молекулами» [1].

Абциксимаб – Fab-фрагменты химерных мышино-человеческих 7E3 моноклональных антител. Свободный абциксимаб имеет короткий период полувыведения, но благодаря тесному взаимодействию с рецепторами Pb/IIIa препарат длительно циркулирует в плазме в форме, связанной с тромбоцитами, и обеспечивает более продолжительное действие, чем конкурентные ингибиторы [9, 11]. Используется болюсное внутривенное введение препарата с последующей 12-часовой инфузией. Агрегация тромбоцитов нормализуется в течение 48 ч после прекращения инфузии абциксимаба, остаточные эффекты действия препарата могут сохраняться более длительный период [1]. Абциксимаб взаимодействует не только со специфическим для тромбоцитов гликопротеином Pb/IIIa , $\alpha\text{IIb}\beta_3$ -интегрином, но и с родственной молекулой $\alpha\text{v}\beta_3$ -интегрином, содержащимся в клетках сосудистой стенки, и в минорном количестве – в тромбоцитах.

Российский препарат монафрам представляет собой F(ab')_2 -фрагменты моноклональных мышинных антител, направленных против комплексоспецифичного эпитопа гликопротеина Pb/IIIa $\alpha\text{IIb}\beta_3$ -интегрин. Химерное антитело 7E3 (7E3-абциксимаб) распознает другой эпитоп гликопротеина Pb/IIIa . В отличие от абциксимаба монафрам не взаимодействует с $\alpha\text{v}\beta_3$ -интегрином.

Исследования влияния монафрама [F(ab')_2 -фрагментов] на агрегацию тромбоцитов показали, что этот препарат при его болюсной инъекции в дозе 0,25 мг/кг оказывает примерно такое же действие, что и абциксимаб при введении 0,25 мг/кг болюсом в сочетании с 12-часовой инфузией со скоростью 0,125 мг/кг/мин [11]. Способность монафрама ингибировать агрегацию тромбоцитов с той же эффективностью, что и абциксимаб, в более низкой дозировке и без поддерживающей инфузии связана с более высокой степенью сродства двухвалентных F(ab')_2 фрагментов

FRaMon к рецепторам Pb/IIIa по сравнению с одновалентными Fab-фрагментами 7E3 (абциксимаб). Двухвалентный F(ab')_2 монафрам связывается с двумя молекулами гликопротеина Pb/IIIa на одном тромбоците, одновалентный Fab-фрагмент 7E3 может связываться только с одной молекулой. Эта способность монафрама была продемонстрирована в экспериментах *in vitro* [11]. Антиагрегационное действие монафрама сохраняется в течение 3 сут после болюсного введения за счет связанного с тромбоцитами препарата [11]. Действие препарата наиболее выражено в первые 24 ч, незначительное снижение агрегационной активности тромбоцитов может наблюдаться более 3 дней.

Тирофибан и эптифибатида конкурентно связываются с рецепторами гликопротеина Pb/IIIa тромбоцитов. По сравнению с антительными ИГ Pb/IIIa их действие короче из-за низкого сродства к рецепторам. Тирофибан обладает несколько большим сродством к рецепторам, чем эптифибатида. Время разобщения малых молекул с рецепторами Pb/IIIa составляет 10–15 с по сравнению с часами – для антительных ИГ Pb/IIIa , для поддержания их действия нужна устойчивая концентрация препаратов в плазме крови [11]. Конкурентные ИГ Pb/IIIa вводятся внутривенно болюсно с последующей инфузией. Период полувыведения препаратов составляет 2–2,5 ч, функция тромбоцитов восстанавливается в течение 4–8 ч после прекращения инфузии [1]. Конкурентные ИГ Pb/IIIa выводятся почками, при сниженной функции почек требуется коррекция доз препаратов [12].

Конкурентные ИГ Pb/IIIa вызывают быстро обратимый антагонизм, что может быть желательно у пациентов с кровотечением. Однако побочные эффекты антительных ИГ Pb/IIIa могут быть лучше нейтрализованы введением тромбоцитарной массы, которая не всегда дает желаемый эффект при использовании конкурентных ингибиторов [13].

Антительные ИГ Pb/IIIa разрушаются протеазами плазмы, их инактивация не зависит от функции почек, с осторожностью препараты могут использоваться даже у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/мин/1,73 м² [12]. Клинико-фармакологические характеристики различных ИГ Pb/IIIa представлены в табл. 1.

История изучения и использования ИГ Pb/IIIa при ишемической болезни сердца

Наиболее убедительные доказательства эффективности применения ИГ Pb/IIIa у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) были получены для абциксимаба [2].

Первыми рандомизированными исследованиями, продемонстрировавшими снижение частоты развития осложнений при использовании абциксимаба в сочетании с гепарином и монотерапией АСК при проведении ЧКВ

Таблица 1. Клинико-фармакологические характеристики различных ИГ Пб/Ша

Характеристика	Антительные		Низкомолекулярные	
	абциксимаб	монафрам	эптифибатида	тирофибан
Химическая структура	Fab-фрагмент моноантител 7Е3	F(ab') ₂ -фрагмент моноантител FRaMon	KGD-содержащий циклический гептапептид	RGD-подобный пептидомиметик
Молекулярная масса, кДа	47,6	Около 100	0,832	0,495
Связывание	Неконкурентное с высокой степенью сродства	Неконкурентное с высокой степенью сродства, необратимое	Конкурентное с низкой степенью сродства, легко обратимое	Конкурентное с низкой степенью сродства, легко обратимое
Режим дозирования	Болюс 0,25 мкг/кг, инфузия 0,125 мкг/кг/мин (макс. 10 мкг/мин) в течение 12 ч	Болюс 0,25 мг/кг за 10–30 мин	Болюс 180 мкг/кг, инфузия 2 мкг/кг/мин в течение 12–72 ч	Болюс 25 мкг/кг или 10 мкг/кг, инфузия 0,15 мкг/кг/мин до 18 ч
Период полувыведения	Свободный – 10–30 мин, связанный – 10–15 ч	Свободный полностью выводится через 12 ч, связанный 6–7 дней	2,5 ч	Около 1,5 ч
Период восстановления функции тромбоцитов	48 ч, остаточные эффекты – несколько дней	6–7 дней	Около 4 ч	Около 8 ч
Путь выведения	Разрушение протеазами плазмы		Почечная экскреция	
Применение при хронической болезни почек	Требуется тщательная оценка риска кровотечений		Не рекомендуется при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м ²	Не рекомендуется при СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м ² . При СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м ² – коррекция дозы

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

у пациентов с высоким риском развития коронарных осложнений, были EPIC, EPILOG, EPISTENT, CAPTURE. Первичной конечной точкой в оценке эффективности служила совокупность случаев смерти, нефатальных ИМ, повторных ЧКВ или операций коронарного шунтирования (КШ). Введение абциксимаба сопровождалось снижением относительного риска (ОР) развития 30-дневной первичной конечной точки на 35% ($p=0,008$), 56% ($p<0,001$), 51% ($p<0,001$), 23% ($p=0,012$) в каждом из указанных исследований соответственно. Снижение частоты развития ишемических осложнений в основном наблюдалось в первые 12–48 ч, но эта тенденция сохранялась в течение 3 лет наблюдения [2]. Конкурентные ИГ Пб/Ша в сочетании с гепарином и монотерапией АСК продемонстрировали подобное положительное влияние при плановых, неотложных или экстренных ЧКВ в исследованиях IMPACT II и RESTORE. Эптифибатида и тирофибан достоверно снижали частоту развития ишемических осложнений в течение 48 ч, однако степень снижения 30-дневной первичной конечной точки – суммы случаев смерти, ИМ или срочного повторного ЧКВ не достигла статистической значимости [2]. При увеличении вводимых доз эптифибатида и тирофибана в последующих исследованиях PURSUIT и PRISM-PLUS [14, 15] отмечено статистически значимое снижение 30-дневной частоты совокупности неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), которым проводилось ЧКВ. Однако в указанных рандомизированных исследованиях изучалось использование эптифибатида и тирофибана у больных с ОКСбпST неза-

висимо от выбора тактики лечения – консервативной или с проведением ЧКВ. В подгруппе больных, которым проводилось ЧКВ, рандомизации не было [14, 15].

В одном из первых клинических исследований абциксимаба (EPIC) показано, что введение препарата, помимо уменьшения частоты тромботических осложнений, снижало частоту повторной реваскуляризации с 22 до 16% в течение 6 мес ($p=0,007$) [16]. Это послужило поводом к предположению, что препарат может влиять на развитие рестеноза. В исследовании ERASER с использованием внутрисосудистого ультразвука не было подтверждено уменьшения выраженности рестеноза после введения абциксимаба при ЧКВ у больных со стабильной ИБС [2]. Однако в исследовании EPISTENT было показано, что у больных с высоким риском развития коронарных осложнений и сахарным диабетом абциксимаб снижал ОР рестеноза на 51% в течение 6 мес ($p=0,002$) [2]. Во всех этих исследованиях абциксимаб использовался на фоне введения гепарина и монотерапии АСК. Снижение частоты рестенозов объясняют плеiotропными эффектами препарата, приводящими к снижению пролиферации интимы и гладкомышечных клеток. В отличие от абциксимаба конкурентные ИГ Пб/Ша являются высокоспецифичными и не оказывают подобного воздействия.

Все описанные исследования проводились до появления клопидогрела. После введения ДАТТ в клиническую практику изучение эффективности использования ИГ Пб/Ша было продолжено. В исследовании ISAR-REACT были рандомизированы 2159 пациентов со стабильной ИБС, подвергнутых ЧКВ, получивших 600 мг клопидо-

грела не позднее чем за 2 ч до вмешательства. Почти 50% больных во время процедуры получили абциксимаб. Применение ИГ Пб/Ша не повлияло на частоту развития первичной конечной точки – сумму случаев смерти, ИМ или срочного повторного ЧКВ в течение 30 дней [1]. Сходное исследование ISAR-SWEET с участием 701 пациента со стабильной ИБС и сахарным диабетом также не выявило положительного эффекта от применения абциксимаба [1]. В исследовании ISAR-REACT 2 изучали использование абциксимаба у больных с ОКСбпСТ при выполнении ЧКВ на фоне приема клопидогрела в дозе 600 мг, не менее чем за 2 ч до процедуры. В группе абциксимаба наблюдалось снижение суммы случаев смерти, ИМ и неотложных ЧКВ в течение 30 дней по сравнению с плацебо. При анализе подгрупп оказалось, что этот эффект проявлялся только у пациентов с повышенным уровнем кардиоспецифичного тропонина в крови (с ИМ без подъема сегмента ST – ИМбпСТ) и отсутствовал при нестабильной стенокардии [1]. В 2005 г. был опубликован мета-анализ 11 рандомизированных клинических исследований по применению абциксимаба у больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ). Мета-анализ показал, что использование ИГ Пб/Ша связано со значительным снижением летальности через 30 дней и в отдаленном периоде после первичного ЧКВ, но не у пациентов, получивших тромболитическую терапию. Частота рецидивов ИМ в течение 30 дней значительно снижалась у всех пациентов, получивших абциксимаб, независимо от тактики реперфузионной терапии. Применение абциксимаба в сочетании с фибринолитической терапией приводило к значительному увеличению частоты клинически значимых кровотечений [17]. Другой мета-анализ, опубликованный в 2007 г., также продемонстрировал снижение числа смертей от всех причин и частоты развития повторного ИМ в течение 3 лет в группах абциксимаба у больных, подвергнутых первичному ЧКВ по поводу ОКСпСТ [18]. Оба мета-анализа в основном включали исследования, проведенные до начала применения ингибиторов P2Y12.

В некоторых исследованиях сравнивалась эффективность антиplateletных и конкурентных ИГ Пб/Ша при проведении ЧКВ. В исследовании TARGET больных с различными формами ИБС, за исключением ОКСпСТ, которым проводилось ЧКВ, рандомизировали двойным слепым методом для введения абциксимаба или тирофибана в дополнение к АСК, клопидогрелу и гепарину. Первичной конечной точкой была сумма случаев смерти, ИМ или повторной реваскуляризации в течение 30 дней. Введение абциксимаба по сравнению с тирофибаном обеспечило снижение абсолютного риска развития конечной точки на 1,54% (6,01% против 7,55%, $p=0,037$). Авторы пришли к выводу, что тирофибан обеспечивает меньшую защиту от острых коронарных осложнений, чем абциксимаб [2]. Однако в двух

мета-анализах, один из которых включал 5 рандомизированных исследований, а другой 6 рандомизированных исследований и 4 регистра, сравнивающих эффективность тирофибана или эптифибатида с абциксимабом у больных с ОКСпСТ при проведении первичного ЧКВ с использованием АСК в сочетании с клопидогрелом, статистически значимых различий по числу неблагоприятных исходов выявлено не было [19, 20].

Еще в ранних исследованиях (GUSTO IV) показано, что положительное влияние абциксимаба наблюдается в основном при проведении ЧКВ [21]. В настоящее время очевидно, что применение всех ИГ Пб/Ша для лечения больных с ОКС без проведения ЧКВ не улучшает клинические результаты [2].

Эффекты применения ИГ Пб/Ша в сочетании с клопидогрелом у больных с ОКС оценивали в исследованиях, посвященных применению бивалирудина. В исследованиях ACUITY и ISAR-REACT 4 сравнивали различные антитромботические режимы при срочном ЧКВ у пациентов с ОКС – монотерапию бивалирудином, бивалирудин в сочетании с ИГ Пб/Ша и гепарин в сочетании с ИГ Пб/Ша. Монотерапия бивалирудином была ассоциирована со значительным снижением частоты клинически значимых кровотечений без существенных различий по числу объединенных клинических исходов – ишемических осложнений и кровотечений [1]. Первоначально при анализе результатов было непонятно, что в большей степени повлияло на частоту кровотечений – вид антикоагулянта или добавление к терапии ИГ Пб/Ша. К настоящему времени получены данные других исследований и национальных регистров по применению бивалирудина и гепарина во время ЧКВ с избирательным использованием ИГ Пб/Ша. По результатам всех проведенных исследований выполнен мета-анализ, на основании которого сделан вывод, что увеличение числа клинически значимых кровотечений обусловлено обязательным использованием ИГ Пб/Ша [5]. Полученные данные и появление новых ингибиторов P2Y12 с более быстрым началом действия привели к отказу от обязательного применения ИГ Пб/Ша [1].

ИГ Пб/Ша при современном лечении больных с ОКС

Рекомендации, опубликованные в последние годы, свидетельствуют, что у больных с хронической формой ИБС ИГ Пб/Ша следует использовать только как «спасительное средство» при развитии тромботических осложнений ЧКВ. У пациентов с ОКС ИГ Пб/Ша также могут применяться при ЧКВ у больных с массивным тромбом коронарной артерии, высоким риском развития тромботических осложнений, феномене «no-reflow» [5, 6]. Такой вариант применения ИГ Пб/Ша не изучал-

ся в рандомизированных клинических исследованиях. Кроме того, показания к назначению ИГ Пб/Ша остаются несколько неопределенными. Для понимания того, как применяются ИГ Пб/Ша при ОКС в клинической практике, выполнено несколько наблюдательных исследований. В США в 2018 г. проведен опрос клинических кардиоваскулярных фармакологов, принимающих участие в лечении пациентов с ОКС [22]. Как выяснилось, при ОКСпСТ 65,2% фармакологов назначают ИГ Пб/Ша во время ЧКВ пациентам, предварительно не получившим нагрузку ингибиторами P2Y12, больным с массивным тромбом в коронарной артерии или при развитии тромботических осложнений. Среди оставшихся фармакологов 15,9% считают, что ИГ Пб/Ша стоит использовать только при развитии осложнений во время ЧКВ, 4,3% – только при наличии массивного тромба, 4,3% – только у пациентов, предварительно не получивших нагрузку ингибиторами P2Y12, 8,7% – у всех больных с ОКСпСТ, 1,4% никогда не используют эти препараты. Большинство опрошенных предпочитают применять конкурентные ИГ Пб/Ша, абциксимаб применяют только 14,5%, при этом 78,3% используют ИГ Пб/Ша в качестве альтернативы кангрелору. При ОКСбпСТ только 49,3% фармакологов применяют ИГ Пб/Ша у больных, предварительно не получивших нагрузку ингибиторами P2Y12, при массивном тромбе в коронарной артерии или при развитии тромботических осложнений во время ЧКВ, 18,8% используют эти препараты только при развитии осложнений во время ЧКВ, 10,1% – только у больных с массивным тромбом в коронарной артерии, 8,7% – у всех пациентов, предварительно не получивших нагрузку ингибиторами P2Y12, 4,3% – у всех пациентов с ОКСбпСТ, 7,2% не используют ИГ Пб/Ша у этой категории больных, 1,4% не согласны ни с одной из представленных точек зрения. При ОКСбпСТ большинство опрошенных также применяют эптифибатид и тирофибан, абциксимаб – только 2,9%, 76,8% используют ИГ Пб/Ша в качестве альтернативы кангрелору [22]. В итоге для выбора конкретного препарата авторы предлагают учитывать три фактора: эффективность, стоимость и фармакологический профиль. Большинство специалистов считают, что кроме использования во время ЧКВ, ИГ Пб/Ша могут быть альтернативой кангрелору в качестве «моста» перед большим хирургическим вмешательством у пациентов, недавно перенесших стентирование.

В наблюдательном исследовании TRANSLATE-ACS оценивалась частота развития рецидивов ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), повторных ЧКВ, смерти и кровотечений в течение 6 нед при различных вариантах использования ИГ Пб/Ша при проведении ЧКВ у больных с ОКС в эпоху современных ингибиторов P2Y12. Для наблюдения был вклю-

чен 11781 пациент из 233 госпиталей США, госпитализированных с ИМ с 2010 по 2012 г., которым проводилось ЧКВ. Выбор тактики лечения определялся лечащим врачом. У 4983 (42,2%) больных ИГ Пб/Ша при ЧКВ использовались рутинно с учетом противопоказаний тем, кто не получал ингибиторы P2Y12. Из этих больных 740 получили прасугрел или тикагрелор и 4243 – клопидогрел. У 229 (3,4%) пациентов ИГ Пб/Ша назначались для лечения осложнений ангиографии или клинических осложнений ЧКВ. Не получили ИГ Пб/Ша 6798 больных. Обязательное использование ИГ Пб/Ша было ассоциировано с увеличением частоты клинически значимых кровотечений и не снижало частоту развития ишемических осложнений независимо от выбора антикоагулянта и времени назначения ингибиторов P2Y12. У больных, получивших прасугрел или тикагрелор, частота кровотечений была выше, но различия не были статистически значимыми [2].

В британском наблюдательном исследовании также сравнивали тактику обязательного применения ИГ Пб/Ша с селективным при проведении первичного ЧКВ у больных с ОКСпСТ. В исследование были включены данные обо всех первичных ЧКВ, проведенных в Англии с января 2009 г. по апрель 2015 г. – 110 327 случаев. У больных, перенесших за этот период несколько ИМ с подъемом сегмента ST, учитывалось только первое ЧКВ. Пациенты с ИМ вследствие тромбоза или рестеноза стента были исключены из анализа. В группу селективного использования ИГ Пб/Ша были включены больные, которым ЧКВ проводилось в центрах, где ИГ Пб/Ша вводились менее 25% больных, а в группу обязательного применения – более 75% пациентов. Число больных в исследуемых когортах получилось примерно одинаковым – 28 417 в группе селективного использования и 26 909 в группе обязательного. Демографические и медицинские характеристики групп оказались сопоставимыми. Наблюдалась некоторая разница в сопутствующей антитромботической терапии. В группе обязательного применения ИГ Пб/Ша клопидогрел использовался чаще прасугрела или тикагрелора, а бивалирудин – реже гепарина. В группе обязательного использования ИГ Пб/Ша 66% больных получили клопидогрел, 6% – бивалирудин, в группе селективного использования – 47% получили клопидогрел и 30% – бивалирудин. Общая смертность в течение года была достоверно ниже в группе обязательного использования ИГ Пб/Ша (9,7% против 11,0% соответственно; $p < 0,001$). Дополнительно проведенный многофакторный регрессионный анализ показал, что снижение риска смерти от всех причин в группе обязательного применения ИГ Пб/Ша не зависело от выбора ингибитора P2Y12 [8]. Отчасти сходные результаты были получены при анализе данных Национального сердечно-сосудистого ре-

гистра CathPCI (США). В исследование были включены пациенты с ОКС, пролеченные с помощью ЧКВ в период с июля 2009 г. по сентябрь 2011 г., в общей сложности почти 1 млн больных. В качестве ингибитора P2Y12 большинство пациентов получили клопидогрел, у 11% больных использовался прасутрел. Применение ИГ Пб/Ша было ассоциировано со снижением госпитальной летальности от всех причин и увеличением числа клинически значимых кровотечений. Анализ в подгруппах показал, что использование ИГ Пб/Ша было связано со снижением госпитальной летальности у больных с ОКСпST, но не с ОКСбпST; у пациентов с высоким риском смерти, определенным на основе клинических характеристик [2].

Полученные результаты отчасти могут объясняться нарушением всасывания пероральных ингибиторов P2Y12 у многих из больных этой категории. При ОКСпST для купирования болевого синдрома часто используется морфин, задерживающий абсорбцию ингибиторов P2Y12. Потенциально это может приводить к увеличению риска развития тромботических осложнений. Свидетельство в пользу такого влияния морфина было получено при анализе результатов исследования ATLANTIC, посвященного изучению целесообразности догоспитального назначения тикагрелора перед первичным ЧКВ у больных с ОКСпST. Преимущество раннего назначения тикагрелора было продемонстрировано только у больных, не получивших морфин [23]. По данным другого исследования, у пациентов с ОКСпST, получивших морфин, размер инфаркта был больше, чем у не получивших наркотический анальгетик [24]. С целью изучения возможного положительного влияния обязательного использования ИГ Пб/Ша во время ЧКВ у больных, получивших морфин, в одном из сердечно-сосудистых центров Англии было проведено специальное исследование. В марте 2015 г. в этой больнице был введен протокол обязательного применения тирофибана при первичном ЧКВ у пациентов, получивших морфин до или вскоре после нагрузочной дозы ингибиторов P2Y12. В 2017 г. было проведено сравнение двух групп больных, поступивших в стационар с ОКСпST, тех, кому ЧКВ проводилось с апреля 2012 г. по февраль 2015 г., и тех, кому ЧКВ проводилось с марта 2015 г. по февраль 2017 г., суммарно 3224 человека. В течение всего периода наблюдения больные получали современные ингибиторы P2Y12 – тикагрелор или прасутрел. При проведении ЧКВ всегда использовался нефракционированный гепарин. Существенных различий по клиническим и обусловленным ЧКВ характеристикам пациентов между двумя изучаемыми группами не наблюдалось, за исключением более частого использования радиального доступа после введения нового протокола лечения. После введения нового протокола лечения в марте 2015 г. частота использования ИГ Пб/Ша увеличилась с 42,4 до 69,9%. Подтвержденный тромбоз стента в течение 30 дней после

вмешательства был зарегистрирован у 33 пациентов. В 1-й группе число тромбозов стента было достоверно выше: в 1,3% случаев (у 26 из 1973 больных) по сравнению с 0,6% случаев (у 7 из 1251) во 2-й ($p=0,037$). У 29 из 33 больных тромбоз стента развился в течение 1-х суток после ЧКВ. Информация об использовании морфина была доступна для 30 из 33 пациентов, 27 (90%) из 30 человек получили морфин, а 23 из этих 27 больных не вводили ИГ Пб/Ша [25]. Различия по летальности в двух исследуемых группах в течение 30 дней после ЧКВ не наблюдались. Полная информация обо всех случаях кровотечений в течение 30 дней была доступна только для 374 человек. У больных, получивших ИГ Пб/Ша, частота кровотечений была выше. Увеличение частоты умеренных или тяжелых кровотечений GUSTO после введения нового протокола лечения было незначительным (1,7% против 2,8% соответственно; $p=0,47$). Несмотря на недостатки дизайна исследования, полученные данные свидетельствуют в пользу того, что обязательное использование ИГ Пб/Ша при ЧКВ у больных с ОКСпST, получивших морфин, защищает от тромбоза стента.

Снижение антиагрегантного действия пероральных ингибиторов P2Y12 у больных с ОКС может наблюдаться после сердечно-легочной реанимации или вследствие кардиогенного шока. У таких больных наблюдаются гастропарез, замедленное всасывание препаратов. У реанимированных пациентов может не быть назогастрального зонда к моменту их поступления в рентгеноперационную, что делает невозможным пероральный прием лекарственных препаратов. В 2021 г. был проведен мета-анализ, оценивающий эффективность использования ИГ Пб/Ша у больных ИМ, осложненным кардиогенным шоком. В работу были включены данные 1216 пациентов из 1 рандомизированного и 6 наблюдательных исследований; 720 пациентов получили ИГ Пб/Ша и 496 больных находились в контрольной группе. У 66% пациентов, пролеченных ИГ Пб/Ша, использовался абциксимаб, у 22% – эптифибатид, для 12% больных неизвестно, какой препарат использовался. В группе применения ИГ Пб/Ша было больше больных с артериальной гипертензией, в контрольной группе – мужчин и курящих пациентов. Введение ИГ Пб/Ша ассоциировалось со снижением ОР смерти на 45% (ОР 0,55; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,35–0,85; $p=0,007$) в течение 30 дней и на 49% в течение 1 года (ОР 0,51; 95% ДИ 0,32–0,82; $p=0,005$). Однако снижение ОР смерти в течение 30 дней преимущественно было получено за счет исследований, включавших пациентов, получивших лечение до 2000 г. [26]. Более низкая смертность в течение года при использовании ИГ Пб/Ша сохранялась и при анализе только тех исследований, которые не включали пациентов, получивших лечение до 2000 г. Кроме того, в работе показано, что использование ИГ Пб/Ша сопровождалось двукрат-

ным увеличением вероятности достижения кровотока TIMI 3 после ЧКВ. Терапия ИГ Пб/Ша не сопровождалась увеличением риска кровотечений (ОР 1,0; 95% ДИ 0,55–1,83; $p=0,99$). При метарегрессионном анализе выявлено, что наибольшее преимущество при применении ИГ Пб/Ша получено для больных, у которых не использовалась внутриаортальная баллонная контрпульсация ($Z=-1,57$; $p=0,005$). Следует отметить, что пациенты, не нуждающиеся в инвазивной искусственной вентиляции легких, которым не проводилась внутриаортальная баллонная контрпульсация, чаще получали абциксимаб. Авторы одного из включенных в мета-анализ исследований предполагают, что клиническая польза абциксимаба при кардиогенном шоке обусловлена не проходимость инфарктсвязанной артерии, а противовоспалительными эффектами препарата и влиянием на микроциркуляторное русло. Этот вывод был сделан на основании полученных данных об отсутствии влияния абциксимаба на частоту повторных ЧКВ, введение препарата снижало только летальность. Кроме того, большее число летальных исходов было обусловлено рефрактерной к лечению левожелудочковой недостаточностью и не зависело от состояния инфарктсвязанной артерии. Положительное влияние абциксимаба на коронарную микроциркуляцию объясняют снижением дистальной эмболизации и ингибированием прямого взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов с эндотелием после реперфузии [26]. Есть данные, что у больных, получивших абциксимаб, быстрее восстанавливается локальная сократимость в перинфарктной зоне. Этот эффект особенно важен у пациентов с кардиогенным шоком и может играть решающую роль в снижении летальности. В нескольких других, не включенных в мета-анализ исследованиях, также выявлено положительное влияние абциксимаба или любых ИГ Пб/Ша на летальность пациентов с кардиогенным шоком [26]. В то же время в 2015 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования, по данным которого использование абциксимаба при ЧКВ у больных с ИМпСТ, осложненным кардиогенным шоком, не повлияло на летальность в течение года [27]. Этот вопрос требует дальнейшего изучения. Однако очевидно, что парентеральный путь введения и быстрое начало действия ИГ Пб/Ша делают препараты этой группы особенно актуальными у больных с кардиогенным шоком. В одной из работ показано, что у больных, находящихся в коматозном состоянии после остановки сердца, перенесших ЧКВ, клопидогрел с нагрузочной дозой не влиял на функцию тромбоцитов в течение 48 ч. Эптитифатид оказывал значительное антиагрегантное действие сразу после введения [26]. Результаты ранее проведенных исследований также подтверждают все изложенное. В мета-анализе с участием более 7 000 пациентов из рандоми-

зированных исследований, оценивавших применение ИГ Пб/Ша у больных с ИМпСТ, подвергшихся первичному ЧКВ, получавших монотерапию АСК или ДАТТ, введение ИГ Пб/Ша было ассоциировано со снижением летальности на 25%. Метарегрессионный анализ показал, что это преимущество наблюдается только у пациентов с самым высоким риском смерти [2].

В 2021 г. опубликованы результаты наблюдательного исследования, проведенного в одном из сосудистых центров Нормандии, показавшего безопасность использования ИГ Пб/Ша в сочетании с современными ингибиторами P2Y12 у больных с ИМпСТ [28]. В исследование включены 824 пациента, подвергшихся первичному ЧКВ радиальным доступом, получивших тикагрелор или прасутрел. ИГ Пб/Ша назначались по усмотрению лечащего врача пациентам с массивным тромбозом коронарной артерии, при феномене «no-reflow» или развитии тромботических осложнений ЧКВ. В итоге 338 больных получили ИГ Пб/Ша, у 486 эти препараты использованы не были. В 95% случаев назначения ИГ Пб/Ша был использован тирофибан. В анализ эффективности и безопасности ИГ Пб/Ша были включены 676 пациентов. Статистически значимых различий в ПО госпитальной и трехмесячной летальности, частоте развития ишемических осложнений и клинически значимых кровотечений (BARC ≥ 2) не выявлено. В группе больных с применением ИГ Пб/Ша было больше пациентов с кардиогенным шоком, артериальной гипотонией, остановкой сердца во время ЧКВ, что может быть одним из объяснений отсутствия различий по частоте развития ишемических осложнений и летальных исходов. Авторы исследования предполагают, что одинаковая частота клинически значимых кровотечений в обеих группах могла быть связана с тщательной оценкой лечащим врачом совокупного риска перед принятием решения о назначении ИГ Пб/Ша. Однако у больных, получивших ИГ Пб/Ша, были более высокие оценки по шкале CRUSADE. Использование радиального доступа у всех больных и эноксапарина в 99% случаев в обеих группах могло способствовать безопасному применению ИГ Пб/Ша [28].

Помимо ИГ Пб/Ша, с целью снижения тромботического риска у больных с нарушением всасывания и метаболизма пероральных ингибиторов P2Y12 или нецелесообразностью их использования перед неотложным большим хирургическим вмешательством может использоваться кангрелор. По данным литературы, препарат начинает действовать быстрее и является более управляемым, чем ИГ Пб/Ша [1]. Использование препарата ограничено его высокой стоимостью. В РФ кангрелор не зарегистрирован. Несмотря на это, частота назначения ИГ Пб/Ша в РФ остается очень низкой. По данным Российского регистра ОКС «РЕКОРД 3» (2015 г.), ча-

стота использования ИГ Пб/Ша у больных с ОКС была менее 1% [29]. В итоге ЧКВ было выполнено 55% больных с ИМпST и 20% пациентов с ОКСбпST. Однако даже после учета числа проведенных ЧКВ частота использования ИГ Пб/Ша получается гораздо ниже, чем в аналогичных наблюдательных исследованиях в других странах. Так, в исследовании, проведенном в Нормандии в 2015–2018 гг., частота использования ИГ Пб/Ша при проведении первичного ЧКВ составила 41%, во французском регистре French FAST-MI по ИМпST, включавшем больных, которые получали тромболитическую терапию, – 24% (2015 г.), в исследовании ATLANTIC – 43% [28].

Таким образом, парентеральные ИГ Пб/Ша остаются актуальной группой препаратов для лечения ряда больных с ИБС, особенно с ОКС. Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют, что большинство специалистов в настоящее время предпочитают использовать конкурентные ИГ Пб/Ша. Это, по-видимому, обусловлено меньшей стоимостью конкурентных ИГ Пб/Ша и надеждой на снижение риска клинически значимых кровотечений по сравнению с антигепаринными ИГ Пб/Ша. Тем не менее, в ряде клинических исследований статистически значимых различий по частоте кровотечений при использовании антигепаринных и конкурентных ИГ Пб/Ша не получено [19, 20]. Период полувыведения антигепаринных ИГ Пб/Ша существенно больше периода полувыведения «малых молекул». Однако влияние антигепаринных ИГ Пб/Ша может быть нейтрализовано введением тромбоцитарной массы, которая может не влиять на действие конкурентных ИГ Пб/Ша [13]. Наибольшая доказательная база для положительного влияния препарата, в том числе на летальность в отдаленном периоде у больных с ОКС, представлена для абциксимаба. Конкурентные ИГ Пб/Ша выводятся почками, у больных с хронической болезнью почек их применение существенно ограничено. Антигепаринные ИГ Пб/Ша метаболизируются другим путем, абциксимаб с осторожностью можно применять даже у пациентов с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² [12]. Монафрам удобен для применения за счет однократного болюсного введения. Результаты, полученные при исследовании антиагре-

гационных эффектов монафрама *in vitro* и при внутривенном введении, показали, что по способности ингибировать агрегацию тромбоцитов монафрам не уступает абциксимабу [11]. Исследование безопасности монафрама показало, что препарат существенно не отличается от других ИГ Пб/Ша по частоте развития кровотечений и тромбоцитопений, иммуногенность монафрама сопоставима с иммуногенностью других антигепаринных препаратов, частота аллергических реакций невысокая [10, 11].

Заключение

Парентеральные ингибиторы гликопротеина Пб/Ша остаются идеальным средством для быстрого мощного временного подавления функции тромбоцитов в ситуациях, когда это необходимо и другие антиагреганты не действуют. Эти препараты хорошо зарекомендовали себя в качестве дополнительного вмешательства во время ЧКВ. В настоящее время рациональность введения ингибиторов гликопротеина Пб/Ша при тромботических осложнениях ЧКВ или феномене «no-reflow» не вызывает сомнения. Ингибиторы гликопротеина Пб/Ша могут быть использованы при проведении ЧКВ у больных с острым коронарным синдромом с повреждением миокарда и массивным тромбом в коронарной артерии или повышенным риском тромботических осложнений. У пациентов с острым коронарным синдромом, особенно у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и его осложненным течением, высокий тромботический риск, оправдывающий введение ингибиторов гликопротеина Пб/Ша во время ЧКВ, в ряде случаев может быть недооценен. Необходимы дальнейшие клинические исследования для определения терапевтической роли ингибиторов гликопротеина Пб/Ша у больных с острым коронарным синдромом в условиях современной анти-тромботической терапии.

Статья подготовлена при поддержке компании ЗАО «Фрамон»

Статья поступила 30.01.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Capodanno D, Milluzzo RP, Angiolillo DJ. Intravenous antiplatelet therapies (glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors and cangrelor) in percutaneous coronary intervention: from pharmacology to indications for clinical use. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2019;13:175394471989327. DOI: 10.1177/1753944719893274
2. Centurión OA. Current Role of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in the Therapeutic Management of Acute Coronary Syndromes in the Stent Era. *Journal of Cardiology & Current Research*. 2016;5(4):1–11. DOI: 10.15406/jccr.2016.05.00175
3. Safley DM, Venkitachalam L, Kennedy KF, Cohen DJ. Impact of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Contemporary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(12):1574–82. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.04.031
4. Sethi A, Bajaj A, Bahekar A, Bhuriya R, Singh M, Ahmed A et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors with or without thienopyridine pretreatment improve outcomes after primary percutaneous coronary intervention in high-risk patients with ST elevation myocardial infarction: a meta-regression of randomized controlled trials. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2013;82(2):171–81. DOI: 10.1002/ccd.24653
5. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment el-

- evation. *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289–367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
6. Staroverov I.I., Shakhnovich R.M., Gilyarov M.Yu., Komarov A.L., Konstantinova E.V., Panchenko E.P. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with ST-segment elevation (STEMI). *Eurasian heart journal*. 2020;1(30):4–77. [Russian: Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю., Комаров А.Л., Константинова Е.В., Панченко Е.П. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1(30):4–77]. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-1-4-77
7. Tummala R, Rai MP. Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors. [PMID: 32119263]. In: *StatPearls-Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2022.
8. Orzalkiewicz M, Hodson J, Kwok CS, Ludman PF, Giblett JP, George S et al. Comparison of Routine Versus Selective Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors Usage in Primary Percutaneous Coronary Intervention (from the British Cardiovascular Interventional Society). *The American Journal of Cardiology*. 2019;124(3):373–80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.05.010
9. Schneider DJ. Anti-platelet therapy: glycoprotein IIb-IIIa antagonists: Glycoprotein IIb-IIIa antagonists. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;72(4):672–82. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03879.x
10. Mazurov A.V. Glycoprotein IIb/IIIa antagonists in acute coronary syndrome. Current questions of heart and vascular diseases. 2008;4:24–30. [Russian: Мазуров А.В. Антагонисты гликопротеинов IIb/IIIa при остром коронарном синдроме. *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. 2008;4:24–30]
11. Mazurov AV, Pevzner DV, Antonova OA, Byzova TV, Khaspekova SG, Semenov AV et al. Safety, inhibition of platelet aggregation and pharmacokinetics of F(ab')₂ fragments of the anti-glycoprotein IIb-IIIa monoclonal antibody FRaMon in high-risk coronary angioplasty. *Platelets*. 2002;13(8):465–77. DOI: 10.1080/0953710021000057839
12. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
13. Zeymer U, Margenet A, Haude M, Bode C, Lablanche J-M, Heuer H et al. Randomized Comparison of Eptifibatide Versus Abciximab in Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(6):463–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.093
14. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. Inhibition of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa with Eptifibatide in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(7):436–43. DOI: 10.1056/NEJM199808133390704
15. 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. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(21):1488–97. DOI: 10.1056/NEJM199805213382102
16. Topol Eric J, Califf Robert M, Weisman Harlan F, Ellis Stephen G, Tcheng James E, Worley S et al. Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa iritegrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. *The Lancet*. 1994;343(8902):881–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)90007-8
17. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann F-J et al. Abciximab as Adjunctive Therapy to Reperfusion in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA*. 2005;293(14):1759–65. DOI: 10.1001/jama.293.14.1759
18. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *European Heart Journal*. 2007;28(4):443–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl472
19. Gurm HS, Tamhane U, Meier P, Grossman PM, Chetcuti S, Bates ER. A Comparison of Abciximab and Small-Molecule Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of Contemporary Randomized Controlled Trials. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(3):230–6. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.847996
20. Ottani F, La Vecchia L, De Vita M, Catapano O, Tarantino F, Galvani M. Comparison by Meta-Analysis of Eptifibatide and Tirofiban to Abciximab in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106(2):167–174.e1. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.03.012
21. Simoons ML, GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *The Lancet*. 2001;357(9272):1915–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)05060-1
22. Beavers CJ, Jennings DL. Use of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in the Modern Era of Acute Coronary Syndrome Management: A Survey of Cardiovascular Clinical Pharmacists. *Journal of Pharmacy Practice*. 2021;34(3):372–7. DOI: 10.1177/0897190019872386
23. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L et al. Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):1016–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1407024
24. de Waha S, Eitel I, Desch S, Fuernau G, Lurz P, Urban D et al. Intravenous morphine administration and reperfusion success in ST-elevation myocardial infarction: insights from cardiac magnetic resonance imaging. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104(9):727–34. DOI: 10.1007/s00392-015-0835-2
25. Zwart B, Yazdani M, Ow KW, Richardson JD, Iqbal J, Gunn JP et al. Use of glycoprotein IIb/IIIa antagonists to prevent stent thrombosis in morphine-treated patients with ST-elevation myocardial infarction. *Platelets*. 2020;31(2):174–8. DOI: 10.1080/09537104.2019.1665642
26. Saleiro C, Teixeira R, De Campos D, Lopes J, Oliveiros B, Costa M et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Journal of Intensive Care*. 2020;8(1):85. DOI: 10.1186/s40560-020-00502-y
27. De Felice F, Tomassini F, Fiorilli R, Gagnor A, Parma A, Cerrato E et al. Effect of Abciximab Therapy in Patients Undergoing Coronary Angioplasty for Acute ST-Elevation Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Circulation Journal*. 2015;79(7):1568–74. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0053
28. Blanchart K, Heudel T, Ardouin P, Lemaitre A, Briet C, Bignon M et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors use in the setting of primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in patients pre-treated with newer P2Y₁₂ inhibitors. *Clinical Cardiology*. 2021;44(8):1080–8. DOI: 10.1002/clc.23654
29. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Registry of Acute Coronary Syndromes 'RECORD-3'. Characteristics of Patients and Treatment During Initial Hospitalization. *Kardiologiya*. 2016;56(4):16–24. [Russian: Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». *Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара*. *Кардиология*. 2016;56(4):16–24]. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.16-24