

АНТИАГРЕГАНТЫ: ПРИМЕНЕНИЕ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ СРЕДСТВ

Фаворитов В.М., к.фарм.н., старший преподаватель

Запорожский национальный университет

В статье дана характеристика основным антиагрегантам применяемым при лечении тромбозов различной этиологии. На основании анализа механизмов действия, особенностей применения, побочного действия рассмотренных препаратов определены возможные пути создания новых синтетических средств этого класса.

Ключевые слова: обзор, гемостаз, антитромботическая терапия, антиагреганты

Фаворитов В.М. АНТИАГРЕГАНТИ: ЗАСТОСУВАННЯ І МОЖЛИВІ НАПРЯМКИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЗАСОБІВ / Запорізький національний університет, Україна.

У статті дана характеристика основним антиагрегантним засобам, що вживаються при лікуванні тромбозів різної етіології. На підставі аналізу механізмів дії, особливостей застосування, побічної дії розглянутих препаратів визначені можливі напрямки створення нових синтетичних засобів цього класу.

Ключові слова: огляд, гемостаз, антитромботична терапія, антиагреганти

Favoritov V.N. ANTIAGREGANTS: APPLICATION AND POSSIBLE WAYS OF CREATION OF NEW FACILITIES / Zaporizhzhya national university, Ukraine.

In the article description is given basic antiagregantam applied at treatment of thromboses of different etiology. On the basis of analysis of mechanisms of action, features of application, side action of the considered preparations the possible ways of creation of novikh of synthetic facilities of this class are certain.

Key words: review, gemostaz, antithrombotic therapy, , antiagreganty

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоциты играют ключевую роль в инициации тромбообразования, поэтому обязательным звеном в лечении и профилактике тромбозов являются антитромбоцитарные препараты.

Многочисленные исследования по оценке действия антитромбоцитарных препаратов доказали их клиническую эффективность и вывели их в первый ряд лекарственных средств, используемых для терапии и профилактики тромботических осложнений [1, 2].

В настоящее время имеются более 20 различных лекарственных препаратов, которые способны угнетать функции тромбоцитов с помощью различных механизмов действия.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАГРЕГАНТОВ

Выделяют следующие группы антиагрегантов:

1. Вещества, действующие на метаболизм арахидоновой кислоты путем ингибирования циклооксигеназы-1(ЦОГ-1): ацетилсалициловая кислота (аспирин), индobufен, трифлузал.
2. Антагонисты рецептора АДФ P2Y₁₂ на тромбоцитарных мембранах: тенопиридины - тиклопидин (тиклид), клопидогрел (плавикс) и празугрел, необратимо ингибирующие активность P2Y₁₂, и обратимые антагонисты этого рецептора - AZD6140 (для перорального применения) и ARC69931MX (кангрелор) для внутривенного использования).
3. Антагонисты гликопротеинов (GP) IIb/IIIa: для внутривенного введения - абиксимаб (РеоПро), эптифибатид (интегрилин), тирофибан (аггратат); для перорального применения - ксимелофибан, орбофибан, сибрафибан, лотрафибан и др. В клинических испытаниях не были доказаны эффективность и безопасность перорального применения блокаторов GP IIb/IIIa. В 2007 г. в России начат выпуск антагониста GP

Пб/Ша монафрама для внутривенного введения, который по своим свойствам сходен с препаратом абциксімаб.

4. Ингибиторы цАМФ фосфодиэстеразы: дипиридамо́л и трифлюза́л (также ингибирует ЦОГ-1).

5. Стимуляторы аденилатциклазы: илопрост и другие простациклинмиметики, которые также повышают в тромбоцитах уровень цАМФ.

6. Ингибиторы рецептора ТХА₂/PGH₂: ифетробан, сулотробан и др.

В настоящее время в клинической практике подтверждена эффективность лишь ацетилсалициловой кислоты (АСК), тиенопиридинов (тиклопидина и клопидогрела), дипиридамо́ла в сочетании с АСК, а также антагонистов GP IIb/IIIa для внутривенного применения [3].

Средства, действующие на метаболизм арахидоновой кислоты

При стимуляции тромбоцитов, например тромбином, происходит выделение арахидоновой кислоты. Ее высвобождение регулируется фосфолипазой C, антагонистами которой являются некоторые известные лекарственные средства, такие как пропранолол, хлорпромазин, папаверин, акрихин и местные анестетики новокаин, совкаин, мепакрин.

Продукты метаболизма арахидоновой кислоты играют важную роль в индуцировании агрегации тромбоцитов. Под влиянием циклооксигеназы из нее образуются нестабильные циклические эндопероксиды PGD₂, PGH₂, превращающиеся далее при участии тромбоксансинтетазы в тромбоксан A₂, являющийся мощным агрегирующим фактором. Отсюда понятно значение ингибиторов ферментов, участвующих в метаболизме арахидоновой кислоты, в плане изыскания новых антиагрегационных средств.

Ацетилсалициловая кислота снижает синтез простагландинов в артериях и ингибирует тромбоцитарную циклооксигеназу. В этом, по-видимому, и заключается механизм ее действия как одного из лучших антиагрегантов. Ацетилсалициловая кислота, ингибируя синтез тромбоксана A₂ в тромбоцитах, снижает риск возникновения инфарктов миокарда и инсультов в 2 раза [4,5]. Антитромботическое действие характерно и для других нестероидных противовоспалительных препаратов - индометацина, ибупрофена, фенилбутазона, сульфинпиразона. Считается, что противовоспалительные свойства этих препаратов обусловлены ингибированием циклооксигеназы-2, тогда как антиагрегационные — ингибированием циклооксигеназы-1 [6].

Антагонисты рецептора АДФ P2Y₁₂ на тромбоцитарных мембранах

Активный поиск антиагрегационных средств осуществляется среди ингибиторов связывания фибриногена с его рецептором. Известны три класса веществ, являющихся антагонистами фибриногеновых рецепторов:

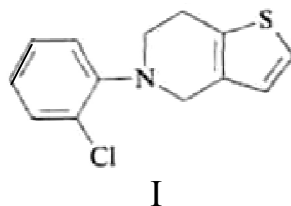
- Моноклональные антитела;
- RGD-содержащие пептиды;
- Соединения непептидной природы.

Применения в медицине моноклональных антител ставится под сомнение из-за их возможной иммуногенности и длительности процесса восстановления нормальных функций тромбоцитов.

Возможности медицинского применения природных RGD-содержащих белков и пептидов ограничены в силу их быстрой метаболической деградации и биологической полифункциональности [6]. Модификация структуры таких пептидов может привести к созданию более устойчивых и достаточно активных веществ.

Тиенопиридины: Активным началом тиенопиридинов являются их метаболиты, которые образуются в печени. Они ингибируют агрегацию тромбоцитов, вызывая необратимые изменения в рецепторе P2Y₁₂ с формированием дисульфидного мостика между тиольной группой лекарственного метаболита и цистеиновой группой рецептора. При этом (в отличие от АСК) тиенопиридины не затрагивают метаболизм арахидоновой кислоты и, таким образом, не влияют на синтез простациклина эндотелием сосудов. Тиенопиридины повышают способность эритроцитов деформироваться, способствуя улучшению реологических свойств крови и микроциркуляции.

Антагонистом фибриногеновых рецепторов является тиклопидин (I), который относят к селективным антиагрегантам [7].



Данный препарат по эффективности превосходит ацетилсалициловую кислоту и все более вытесняет ее в клинической практике.

Русское название: Тиклопидин.

Латинское название: Ticlopidine.

Химическое название: 5-[2-Хлорфенил)метил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин (и в виде гидрохлорида); брутто-формула - C₁₄H₁₄ClNS

Фармакологическое действие - антитромботическое, антиагрегационное. Ингибирует фосфолипазу С, приводит к обратимому торможению, вызываемому аденозинфосфатом, связывания тромбоцитов с фибриногеном и соответственно подавляет агрегацию тромбоцитов.

К недостаткам тиклопидина относятся эрозивноязвенные поражения ЖКТ, кожная сыпь, нейтропения, тромбоцитопения и тромбоцитопеническая пурпура [6]. Тиклопидин может подавлять гранулоцитарный росток кроветворения, а также увеличивать уровень холестерина крови. Описаны единичные случаи тромбоцитопении и апластической анемии. Большинство побочных эффектов тиклопидина возникают в первые 3 мес лечения, поэтому больные, хорошо переносящие препарат в этот период, могут продолжать его прием. [8].

В настоящее время тиклопидин вытесняется препаратом клопидогрел, который дает меньше побочных эффектов и при применении которого требуется менее строгий контроль за показателями крови [8].

Клопидогрел. Химическое название: Метил-(+)-(S)-альфа-(о-хлорфенил)-6,7-дигидротиено[3.2-с]пиридин-5(4Н)-ацетат. Брутто-формула - C₁₆H₁₆ClNO₂S. Противотромботическое действие клопидогрела отмечается уже через 2 ч после приема, и эффект сохраняется приблизительно на одном уровне в течение 2 сут. Прием клопидогрела начинают с первой ударной дозы 300-600 мг, после чего рекомендуется переходить на поддерживающую дозу (75 мг/сут). Следует иметь в виду, что после отмены препарата функция тромбоцитов возвращается к норме лишь через 7—8 дней. Следует подчеркнуть, что клопидогрел имеет явное преимущество перед тиклопидином с точки зрения безопасности лечения. Его можно назначать в случаях непереносимости или неэффективности АСК [9-11].

Наиболее перспективным в профилактике и лечении тромбозов является использование тииенопиридинов в сочетании с АСК (100 мг/сут), что позволяет уменьшить терапевтические дозы указанных препаратов, снизить количество побочных эффектов и удешевить лечение [12-14].

Антагонисты гликопротеинов IIb/IIIa

Различают препараты, созданные на основе моноклональных антител к данному рецептору, а также синтетические вещества с пептидной или непептидной (пептидомиметики) структуры, сходной с последовательностью аргинин-глицин-аспарагин. Эта последовательность содержится в составе фибриногена и играет важную роль во взаимодействии с GP IIb/IIIa. Препараты - производные антител (абциксимаб, монафрам), взаимодействуя с GP IIb/IIIa, фактически «закрывают» и делают недоступным участок связывания фибриногена, т.е. ингибируют рецепторную функцию GP IIb/IIIa по неконкурентному механизму [15]. Они образуют прочный комплекс с GP IIb/IIIa и могут достаточно долго циркулировать в кровотоке в связанном с тромбоцитами состоянии. Именно поэтому после прекращения введения этих препаратов агрегационная активность тромбоцитов остается сниженной еще в течение нескольких дней, несмотря на быстрое (10-12 ч) выведение из плазмы несвязанных с тромбоцитами антительных молекул. В отличие от этих лекарств, эптифибатид и тирофибан являются конкурентными ингибиторами связывания фибриногена. Связывание этих антагонистов с GP IIb/IIIa характеризуется более низким сродством и быстрой скоростью диссоциации комплекса препарата с рецептором. Поэтому для эффективного блокирования активности GP IIb/IIIa на поверхности циркулирующих тромбоцитов требуется постоянное присутствие в крови высоких концентраций данных препаратов, а после прекращения инфузии агрегационная активность тромбоцитов восстанавливается в течение нескольких часов.

Абциксимаб (РеоПро) является первым антагонистом GP IIb/IIIa, получившим клиническое применение. Этот препарат представляет собой Fab-фрагменты рекомбинантного химерного иммуноглобулина, состоящего из вариабельных участков мышиных моноклональных антител и константных участков иммуноглобулина человека.

Абциксимаб оказывает антитромбоцитарное действие только в том случае, если связывает более 50% рецепторов тромбоцита. Агрегация полностью подавляется при блокаде более 80% рецепторов, однако время кровотечения удлиняется лишь при «выключении» более 90% рецепторов. Препарат обладает способностью блокировать и некоторые другие рецепторы интегринавой природы, но его противотромботический эффект связан именно с блокадой GP IIb/IIIa.

РеоПро обычно вводят внутривенно болюсно с последующей 12-24-часовой инфузией. Уже через 30 мин после начала введения более 60% антител оказываются связанными с тромбоцитами. Свободный абциксимаб исчезает из кровотока через 30—60 мин после окончания инфузии, однако связанный с тромбоцитами препарат циркулирует в русле еще в течение приблизительно недели. После окончания введения абциксимаба агрегация тромбоцитов восстанавливается через 48-72 ч, а время кровотечения нормализуется через 24 ч. [16-18].

Эптифибатид (интегрилин) представляет собой циклический гептапептид с заменой аргинина положительно заряженным лизином. Брутто-формула-C35-H49-N11-O9-S2. (Синтетический циклический гептапептид, содержащий 6 аминокислот и меркаптопропиононовый остаток – дезаминоцистеинил)

Препарат вводят внутривенно в виде болюса (в настоящее время рассматривается вариант двукратного болюса) с последующей длительной поддерживающей инфузией в

течение от одного до нескольких дней. Сразу после болюсного введения и на протяжении всего периода введения эптифибатида практически полностью ингибирует агрегацию тромбоцитов, однако после прекращения инфузии агрегационная активность тромбоцитов восстанавливается через 4-6 ч. Эптифибатид отличается достаточно высокой специфичностью по отношению к GP IIb/IIIa и существенно не влияет на активность других интегринов. [19].

Тирофибан (агтратраст) — непептидное производное тирозина (пептидомиметик).

Химическое название - N-(Бутилсульфонил)-4-[4-(пиперидил)бутокс]-L-фенилаланин (в виде гидрохлорида). Брутто-формула - C₂₂-H₃₆-N₂-O₅-S

Тирофибан вводят внутривенно болюсно с последующей длительной, до нескольких суток, поддерживающей инфузией. Практически полное ингибирование агрегации тромбоцитов достигается уже через несколько минут после введения, а после окончания инфузии функциональная активность тромбоцитов восстанавливается в течение 8 ч. Как и эптифибатид, тирофибан селективно ингибирует активность GP IIb/IIIa. [20,21].

Монафрам — ингибитор GP IIb/IIIa, который был создан в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе (старое название — фрамон) [13]. Выпуск этого препарата начат в 2007 г.

Монафрам представляет собой F(ab')₂-фрагменты антиGP IIb/IIIa мышиного моноклонального антитела Фрамон (CRC64). Это антитело, как и сам препарат, обладает способностью препятствовать взаимодействию GP IIb/IIIa с фибриногеном и другими лигандами и таким образом полностью блокировать агрегацию тромбоцитов. При внутривенном болюсном введении монафрама в дозе 0,25 мг/кг массы тела АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов снижается более чем на 90, 80, 60 и 30% через 1, 12, 24 ч и 3 дня соответственно. Сходная динамика ингибирования агрегации наблюдается при применении абциксимаба, вводимого по стандартной схеме: 0,25 мг/кг массы тела болюсно + 12-часовая инфузия 0,125 мкг/кг массы тела/мин. В отличие от абциксимаба, монафрам селективно блокирует активность GP IIb/IIIa и не взаимодействует с другими интегриновыми молекулами.

Созданные в последние годы пептидомиметики ингибиторов GP IIb/IIIa (ксимелофибан, орбофибан, сибрафибан, лотрафибан и др.) предполагались для перорального приема в целях длительной профилактики тромбозов [15]. К сожалению, во многочисленных исследованиях данных препаратов с участием более 40 000 пациентов не только не выявлены преимущества этих препаратов перед АСК, но даже продемонстрирована более высокая летальность. Все это не дает основания для обсуждения их практического применения и лишь оставляет надежды на то, что такой эффективный препарат для перорального приема будет все-таки создан [6].

Ингибиторы цАМФ фосфодиэстеразы:

Дипиридамола (курантил, персантин).

Химическое название - 2,2',2'',2'''-[(4,8-Ди-1-пиперидинилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2,6-диил) динитрило] тетраакис [этанол]. Брутто-формула - C₂₄H₄₀N₈O₄.

Дипиридамола является представителем пиримидопиримидинов и ингибирует функции тромбоцитов за счет подъема внутритромбоцитарного уровня цАМФ путем угнетения фосфодиэстеразы цАМФ, а также за счет блокады входа аденозина. Соединяясь с аденозиновыми рецепторами, дипиридамола вызывает следующие фармакологические эффекты:

- антиагрегантний: уменьшение агрегации тромбоцитов, улучшение микроциркуляции, торможение тромбообразования;
- сосудорасширяющий: снижение сопротивления венечных и мозговых сосудов на уровне мелких артерий и артериол, раскрытие нефункционировавших коллатералей, увеличение объемной скорости коронарного и церебрального кровотока, снижение общего периферического сопротивления, снижение артериального давления;
- прочие эффекты: в частности, венотонизирующее действие, что может быть положительно использовано для лечения ишемической болезни головного мозга [22-26].

Пентоксифиллин. Химическое название - 3,7-Дигидро-3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-1Н-пурин-2,6-дион

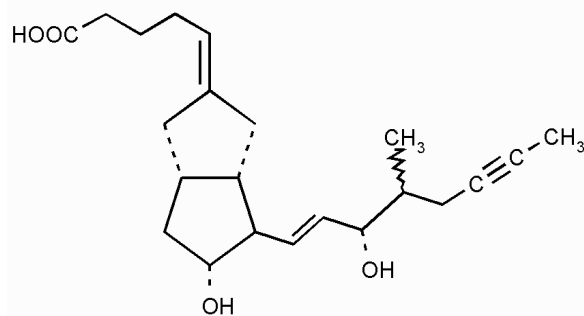
Брутто-формула - $C_{13}H_{18}N_4O_3$

Фармакологическое действие - антиагрегационное, улучшающее микроциркуляцию, ангиопротективное, сосудорасширяющее. Ингибирует фосфодиэстеразу, стабилизирует цАМФ и снижает концентрацию внутриклеточного кальция. Блокирует аденозиновые рецепторы. Тормозит агрегацию тромбоцитов повышает их устойчивость к деформации, улучшает реологические свойства крови, подавляет тромбообразование и нормализует микроциркуляцию. Антиангинальный эффект (увеличение доставки кислорода к миокарду) обусловлен расширением коронарных артерий. Дилатирует сосуды легких и улучшает оксигенацию крови. Повышает тонус дыхательной мускулатуры (межреберных мышц и диафрагмы).

Стимуляторы аденилатциклазы. Илопрост. Химическое соединение: 5-/Гексагидро-5-гидрокси-4-(3-гидрокси-4-метил-1-октен-6-инил)-2(1Н)-пенталенилиден/пентановая кислота

Брутто-формула - $C_{22}H_{32}O_4$

Структурная формула:



Фармакологическое действие:

Антиагрегантное средство, аналог простаглицина. Подавляет агрегацию, адгезию и активацию тромбоцитов; вызывает дилатацию артериол и венул, снижает повышенную сосудистую проницаемость, активирует фибринолиз, подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия, уменьшает образование свободных радикалов кислорода. Илопрост (рН 8.3. период полужизни около 13 мин) имеет аналогичную эпопростенолу молекулярную структуру и осуществляет действие через эндотелиальные рецепторы простаглицина. Илопрост является более мощным по сравнению с эпопростенолом вазодилатором: лишь половина его дозы необходима для получения такого же, как у эпопростенола гемодинамического ответа [27].

Ингибиторы рецептора TXA₂/PGH₂.

Рецептор тромбоксана (TX)_{A₂}/PGH₂ (TP) связан с белком G и отвечает на стимуляцию лиганда активацией фосфолипазы C с последующим увеличением концентраций инозитола с трифосфатами, диацилглицеролом и внутриклеточным Ca²⁺. Были разработаны эффективные и длительные (период полураспада более 20 часов) антагонисты TP, включая GR 32191, ифетробан (ifetroban) и сулотробан (sulotroban). Несмотря на антитромбоцитарную активность, показанную на различных разновидностях животных, и интересную кардиопротекторную активность у собак и хорьков, эти препараты привели к неутешительным результатам фаз II/III клинических испытаний [6].

Другие антиагрегационные средства. Антиагрегационное действие было обнаружено у некоторых нейролептиков, антидепрессантов, витаминов и их производных, сосудорасширяющих и других лекарственных средств. Установлено, что антиагрегантными свойствами обладают следующие препараты:

- Блокаторы кальциевых каналов – верапамил, нифедипин, дилтиазем.
- Ингибиторы фосфолипазы – глюкокортикостероиды, некоторые анестетики, бета-блокаторы (пропранолол, атенолол).
- Активаторы аденилатциклазы-простагландин E₁, никотиновая кислота
- Ингибиторы тромоксансинтетазы и циклооксигеназы – нестероидные противовоспалительные препараты, сульфинпиразон.
- Ингибиторы фосфодиэстеразы – папаверин, теофиллин.
- Препараты, влияющие на липидный состав тромбоцитов – эссенциале, липостабил.

Однако они не рекомендованы к использованию как антиагреганты, т. к. их антиагрегантный эффект слабо выражен и является сопутствующим свойством препарата.

Механизм их антиагрегационного действия не выявлен в достаточной мере. Возможно, что антиагрегационные свойства этих веществ обусловлены их взаимодействием с различного рода рецепторами, имеющимися на тромбоцитах.

ВЫВОДЫ

В настоящее время современный уровень медицинской химии и фармакологии позволяет более глубоко познавать физико-химические основы процессов агрегации тромбоцитов и осуществлять управление ими с помощью индукторов и ингибиторов агрегации.

Полученная информация указывает возможные пути направления изыскания новых, более эффективных антитромботических средств. Перспективным представляется также синтез и поиск ингибиторов различных ферментов, контролирующих энергетику тромбоцитов, способных влиять на функциональную активность тромбоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазов Е. И. Антитромботическая терапия при остром коронарном синдроме / Е. И. Чазов, Е. П. Панченко // Терапевт. архив. – 2000. – Т.72; №3. – С. 64-75.
2. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбозов антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг): Метод. указания / З.С. Баркаган, А.П. Момот, И.А. Тараненко и др. – М.: Ньюдиамед, 2003. – 48 с.

3. Чарная М.А. Современные антиагрегантные препараты и их применение в клинике (обзор литературы) / М.А. Чарная, Ю.А. Морозов // *Болезни аорты и ее ветвей.* – 2009. - №1. - С. 34-40.
4. Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота - препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости // *Рус. мед. журн.* – 2003. - №5. - С. 21-27.
5. Малюкова Н.Г. К вопросу об использовании ацетилсалициловой кислоты при ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности / Н.Г. Малюкова // *Кровообіг та гемостаз.* – 2008. - №2. - С. 55-59.
6. Андронати С. А. Успехи и перспективы в создании антиагрегационных средств (обзор) / С. А. Андронати, Т. Л. Карасева // *Хим-фармац. журнал.* - 1997. – Т.31; №3. – С. 3-9.
7. Парфенов В.А. Тиклопидин во вторичной профилактике ишемического инсульта / В.А. Парфенов, Д.Ю. Бутко, А.Н. Белова и др. // *Consilium Medicum.* – 2006. - № 8. - С. 46-49.
8. Jamieson D.G., Parekh A., Ezekowitz M.D. Review of antiplatelet therapy in secondary prevention of cerebrovascular events: a need for direct comparisons between antiplatelet agents. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005; 10: 3: 153-161.
9. Bhatt D.L., Bertrand M.E., Berger P.B. et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 9—14.
10. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650—1655.
11. Topol E.J., Moliterno D.J., Herrmann H.C. et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888—1894.
12. Коркушко О.В. Современные аспекты антитромбоцитарной терапии. Клопидогрель / О.В Коркушко, В.Ю Лишневецкая // *Кровообіг та гемостаз.* – 2006. - №4. – С. 5-15.
13. Аверков О.В. Клопидогрель и предотвращение тромботических осложнений кардиосклероза: стоимость таблеток или эффективность затрат / О.В. Аверков // *Качествен. клин. практика.* – 2004. - №1. – С. 39-45.
14. Mehta S., Yusuf S., Peters R and all. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001. 358, 527.
15. Бокарев И.Н. Противотромбоцитарная терапия в клинической практике. Методические рекомендации / И. Бокарев. – М.: Ньюдиамед, 2007. – 34 с.
16. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen. (ASSENT) – 3 investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, aboximab or unfractionated heparin: the ASSENT –3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet.* 2001. 358, 605.
17. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with

- enoxaparine, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605—613.
18. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436—443.
 19. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436—443.
 20. Topol E.J., Moliterno D.J., Herrmann H.C. et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888—1894.
 21. Valgimigli M., Campo G., Percoco G. et al. Comparison of Angioplasty With Infusion of Tirofiban or Abciximab and With Implantation of Sirolimus-Eluting or Uncoated Stents for Acute Myocardial Infarction. The MULTISTRATEGY Randomized Trial. *JAMA* 2008; 299: 15: 1788—1799.
 22. Барышникова Г.А. Применение дипиридамола при сердечнососудистых заболеваниях / Г.А. Барышникова // Справочник поликлинического врача. — 2006. - №10. — С. 49-52.
 23. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакокинетика: практика дозирования лекарств / Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич. — М.: Литература, 2005. — 288 с.
 24. Ariesen M.J., Algra A., Kappelle L.J. Antiplatelet drugs in the secondary prevention after stroke: differential efficacy in large versus small vessel disease? A subgroup analysis from ESPS-2. *Stroke* 2006; 37: 1: 134—138.
 25. ESPS Group. European Stroke Prevention Study. *Stroke* 1990; 21: 1122—1130.
 26. FitzGerald G.A. Dipyridamole. *N Engl J Med* 1987; 316: 20:1247—1257. Albers G.W., Easton J.D., Sacco R.L., Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 1998; 1146: 683-698.
 27. Мартынюк Т.В. Современные подходы к медикаментозному лечению легочной гипертензии / Т.В.Мартынюк, И.Д. Коносова, И.Е.Чазова // Consilium medicum. — 2003. - №5. — С. 7-13.