

# Thrombocytaaggregáció- gátló kezelés a koszorúér-betegség prevenciójában

„Fontolva haladás?”

Nagy Viktor

PLATELET AGGREGATION INHIBITORS IN  
THE PREVENTION OF  
CORONARY ARTERY DISEASE  
„HANDLE WITH CARE!”

Platelets play pivotal role in the pathophysiology of unstable angina, acute myocardial infarction and in complications following percutaneous coronary intervention. Three classes of platelet-inhibiting drugs, aspirin, thienopyridines and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors are now commonly used for the prevention and treatment of the disorders of coronary artery thrombosis. For the last several decades, aspirin has been the sole option for antiplatelet therapy in the treatment and prevention of the manifestations of cardiovascular disease. However, a wider selection of antiplatelet agents, including the thienopyridines (ticlopidine and clopidogrel) and the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists are available today. This review summarizes these drugs and scientific data that have led to their use in primary and secondary prevention, unstable angina, myocardial infarction and percutaneous coronary intervention.

**platelet aggregation,  
ischemic heart disease,  
platelet aggregation inhibitors,  
aspirin, thienopyridines,  
platelet glycoprotein  
IIb/IIIa inhibitors**

A thrombocyták meghatározó szerepet játszanak az instabil angina pectoris, az akut szívinfarktus és a percutan coronariaintervenciókat követő szövődmények patofiziológiájában. Jelen ismereteink szerint a thrombocytaműködést három gyógyszercsoport gátolja megfelelő mértékben: acetilszalicilsav, tienopiridinek, thrombocytaglükoprotein (GP) IIb/IIIa-receptor-gátlók. E szerek széles körben használatosak a coronariák thrombosisának prevenciójára. Az elmúlt évtizedekben egyedül az acetilszalicilsavat használhatták a klinikusok a cardiovascularis betegségek kialakulásának meggátlására. Mára a tienopiridinekkel (ticlopidin és clopidogrel) és a thrombocyta GP IIb/IIIa-receptor-bénítőkkel kibővült a thrombocytagátló kezelés. A dolgozat ismerteti e gyógyszereket és azokat a tudományos eredményeket, amelyek lehetővé tették alkalmazásukat a primer és szekunder prevencióban, instabil anginában, szívinfarktusból és a percutan coronariaintervenciókban.

**thrombocytaaggregáció,  
ischaemiás szívbetegség,  
thrombocytaaggregáció-gátlás,  
acetilszalicilsav, tienopiridinek,  
thrombocytaglükoprotein  
IIb/IIIa-receptor-gátlók**

Érkezett: 2001. április 25.  
Elfogadva: 2001. június 25.

DR. NAGY VIKTOR (levelező szerző/correspondent): Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University, Faculty of Internal Medicine; H-1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

A szervezet a haemostasis révén biztosítja az érrendszer integritását. Az érfal, a subendothelialis mátrix, a thrombocyták és a vér alvadási faktorai között olyan interakció jön létre, amelynek révén az érfal bármilyen természetű sérülésekor vasoconstrictio lép fel, és ezt követően thrombocytá-, majd fibrinthrombus képződik (védekezés az elvérzéstől). Végül az endogén fibrinolitikus rendszer aktiválódása egyensúlyi állapotot teremt, amely megakadályozza a túlzott és életet veszélyeztető intravascularis thrombusképződést és -növekedést. A haemostasis fő összetevői a következők: érrendszer, thrombocyták, alvadási faktorok (koagulációs fehérjék, természetes antikoagulánsok, fibrinolitikus rendszer) és az áramlási körülmények.

A thrombus természete függ a kialakulás helyétől, vagyis attól, hogy az artériás vagy a vénás rendszerben keletkezik. Olykor diffúzan (disszeminált intravascularis koaguláció: DIC, thromboticus thrombocytopeniás purpura: TTP, haemolyticus uraemiás szindróma: HUS) lép fel, a mikrocirkuláció zavarát jelezve. A vérrög speciális formája a nagy jelentőségű intracardialis thrombosis, mert a coronariathrombus inkább az artériás, a billentyű-műbillentyű és a muralis thrombus pedig elsősorban a vénás rendszer thrombosisával vehető össze. Ez a dolgozat a koszorúér-thrombosis gátlásának lehetőségeit és annak a morbiditásra és mortalitásra kifejtett hatásait foglalja össze.

Az artériás thrombus kialakulása, mai ismereteink szerint, leginkább az atherosclerosis progressziója során követhető nyomon, hiszen a háttérben az érfal endogén sérülése (vö. atheroscleroticus plakk rupturája), a turbulenssé váló véráramlás és a thrombocyták aktiválódása áll. Az endothel sérülése következtében a vér kapcsolatba kerül az alvadást provokáló subendothelialis mátrixban addig természetes takarásban lévő kollagénnel és szöveti faktoral, ami beindítja az elsődleges haemostasist. A thrombocytáaggregátumot ezután fibrinháló tartja össze és horgonyozza le az endothelhez. A primer artériás thrombus „fehér thrombus”, mert elsősorban thrombocytákból és a fibrinhálóból áll. A leszakadó microembolusok ezután további kis artériákat (cerebrális, végtagi erek, coronaria) zárhatnak el. A thrombocyták plakkból végbemenő aktiválódása visszahat az atherosclerosis további patogenezisére, mert a thrombocytá eredetű növekedési faktor (platelet derived growth factor: PDGF) serkenti az érintima simaizom- és fibroblastproliferációját (1).

A koszorúerekben a thrombusképződés leginkább a thrombocytaműködést befolyásoló gyógyszerekkel gátolható. Jelenleg három ilyen gyógy-

szercsoportot ismerünk: acetilszalicilsav (ASA), tienopiridinek, thrombocytáglükoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) receptor-gátlók (2).

## A primer haemostasis

A sebzéstől a vérzés megszűnéséig eltelt idő (vérzési idő) a primer haemostasis időtartama (3). A thrombocyták alapvető funkciója – mai ismereteink szerint – az érsérülés (plakkruptura) helyének lezárása. Ez fiziológiás és patológiás körülmények között mehet végbe (4). Az első esetben a folyamat vérvesztés megakadályozásához vezet: a thrombocyták a sérült érfal subendothelialis mátrixához tapadnak (adhézió), majd egymással összekapaszkodnak (aggregáció). Beindítják és erősítik a véralvadási mechanizmusokat, végső lépésként a fibrinháló kialakulását. Patológiás körülmény viszont az atheroscleroticus plakk rupturája, mert automatikusan ennek a felszíne lesz az a hely, ahová kitapadnak a thrombocyták. Ebben az esetben azonban nem az elvérzés veszélyétől kell megvédeni a szervezetet; a plakk növekedése következtében a már addig is beszűkült érszakasz részlegesen vagy teljesen elzáródik (5-7).

Az érfalsérülést követően tehát a thrombocyták a subendothelium kötőszövetéhez kötődnek. A kötődés a thrombocyták adhéziós receptorain és ezek ligandjain keresztül történik. Ha az endothel ép, maguk a ligandok [kollagén, fibronectin, trombospondin, laminin, vitronektin, von Willebrand-faktor (vWF), fibrin] természetes takarásban vannak. A kötődés legfontosabb tényezője a vWF, mert a subendothelialis filamentumok ezen keresztül lépnek először kapcsolatba a thrombocytareceptorokkal. A fontosabb receptorokat és ligandokat az 1. táblázat tartalmazza. Az adhéziót követő thrombocytáaktiváció már robbanásszerűen megy végbe. Egyre újabb receptorok (például GP IIb/IIIa-receptor) kerülnek aktív pozícióba, miközben számos metabolikus reakció zajlik le. Így például a szekréció

1. táblázat. A fontosabb thrombocytareceptorok és ligandok (1, 8)

Ligand	Receptor
Kollagén	GP Ia/IIa, GP IIb/IIIa, GP IV
Fibrinogén	GP IIb/IIIa
Fibronectin	GP Ic/IIa, GP IIb/IIIa
Trombospondin	vitronektinreceptor, GP IV
Vitronectin	vitronektinreceptor, GP IIb/IIIa
von Willebrand-faktor	GP Ib/IX, GP IIb/IIIa
Laminin	GP Ic/IIa régió

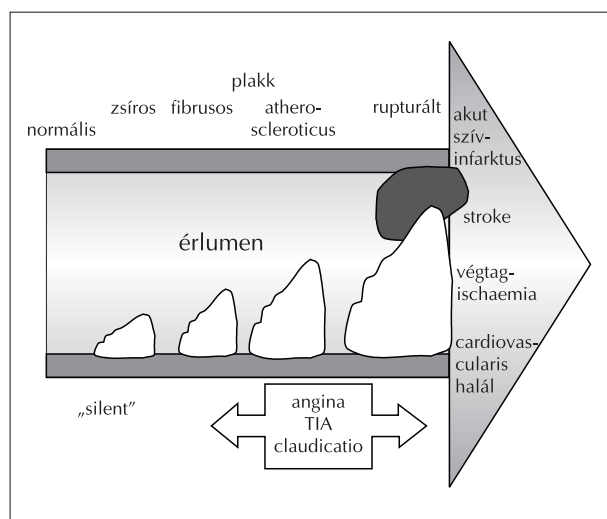
során az aggregációt és a további vasoconstrictiót elősegítő tromboxán szintézise történik meg, majd a thrombocyták szerkezete diszkoidból szférikussá alakul át, fibrinogénkötőreceptor-expresszió megy végbe, és végül aktiválódik a teljes alvadási rendszer. Az adhézióhoz és az aggregációhoz szükséges legfontosabb receptor az integrin típusú GP IIb/IIIa-receptor, amelyből 70-90 ezer található meg egy thrombocytá felületén (8, 9).

A thrombocytáaktiváció végeredménye tehát az, hogy az érsérülést a subendotheliumhoz tapadó fehér thrombus szigeteli le, gyakorlatilag bedugaszolja.

## Az atherothromboticus folyamat

Az ischaemiás szívbetegség általában a coronariák statikus (atheroscleroticus), illetve dinamikus (spasmus) károsodása következtében kialakuló betegség, amely klinikai tüneteket (például angina pectoris), hemodinamikai zavart, myocardiumkárosodást, terminálisan szívelégtelenséget okoz. Patomechanizmusában az atherosclerosisra rakódó artériás thrombosis a döntő tényező (7, 10, 11). Miközben a thrombosis kialakulásának mechanizmusa több mint 100 éve ismert, a folyamat érdemi befolyásolása csak a XX. század második felében vált lehetővé.

Az endothelium speciális közvetítőközeg a vér alakos elemei, a véráramlás fizikai tulajdonságai, valamint az érfal és a környező szövetek között. Az elválasztó és transzportfunkciókon túl az általa termelt anyagok és hatalmas felszíne következtében a szervezet legnagyobb endokrin szervének tekinthető. Az ép endothel önálló szervként végzi a vérkeringés lokális szabályozását (konstrikció-dilatáció), szabályozza a haemostasist, biztosítja az érrendszer morfológiai adaptációját (remodeling), továbbá gyulladásgátló hatású (1). Mivel a vascularis deintegráció alapja az endothel funkciózavara, a károsodás mértékének megítélése várhatóan ígéretes szerepet tölt majd be a klinikumban. Ez főleg azért fontos, mert épek tűnő coronariákban rövid idő (néhány hónap) alatt súlyos stenosis alakulhat ki a sorozatban végzett koronarográfiák tanúsága szerint, míg egy másik tanulmányban azt találták, hogy a szívinfarktusban elzáródott artérián a megelőző koronarográfia átlagosan 70%-osnál kisebb szűkületet mutatott (12). A klinikai kép megítéléséhez tehát magán az anatómiai elváltozáson – stenosison – kívül számos egyéb tényezőt, így a cardiovascularis rizikófaktorokat és éppen az endotheldiszfunkció mértékét is figyelembe kell venni. A rizikótényezők elsősorban az endothelt károsítják; mér-



1. ábra. Az atherothromboticus folyamat

séklésük vagy kiküszöbölésük eredményeképpen helyreáll az endothelfunkció. A rizikótényezők jelentőségére ezért hangsúlyozottan kell felhívni a betegek figyelmét. Gyógyszerekre legkevésbé a plakk reagál, míg a remodeling és az endotheldiszfunkció reverzibilis.

A szívizom és bármely egyéb szerv krónikus vér-ellátási zavarának alapja az atherosclerosis kórfolyamata, amely önmagában akár több évtizeden keresztül sem okoz panaszt. Figyelemfelhívó lehet a klinikai tünetek – angina pectoris, claudicatio intermitens stb. – fellépése, hiszen ez az érlumen beszűkülését jelenti. Ha viszont teljes és tartós az artériás elzáródás, akkor a drámaian akut tüneteket okozó megbetegedéseket (stroke, szívinfarktusz, alsó végtagi érelzáródás) észleljük (1. ábra).

## Az antiaggregációs kezelés gyógyszerei

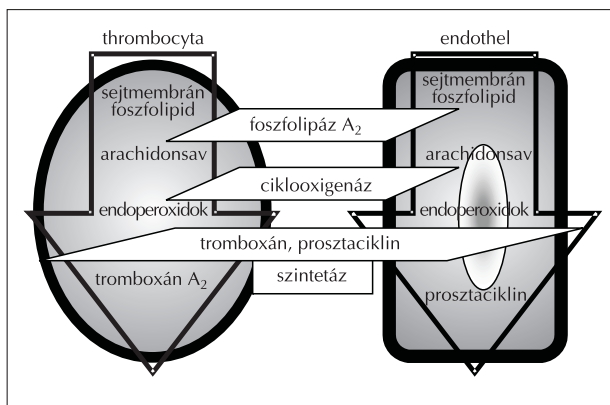
### Acetilszalicilsav

A legrégebben ismert antiaggregációs készítmény a hatékony, viszonylag biztonságos és olcsó acetilszalicilsav. E kedvező tulajdonságai miatt nevezhetjük „gold standardnak”. Az acetilszalicilsavat már 1853-ban szintetizálták, s 1889-ben felismerték kiváló láz- és fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő hatását (13). Mintegy 50 évvel később Craven fül-orr-gégésként jelentetett meg egy úgynevezett kontrollálatlan tanulmányt a Mississippi Valley Medical Journalban, amelyben elsőként számolt be 8000

szívinfarktusos beteg kedvező acetilszalicilsav-kezeléséről (14).

Az acetilszalicilsav acetilálja és így meggátolja a ciklooxygenáz enzim működését a trombocytákban és az endothelben (15). Nem képződik tehát a trombocytáaggregáció egyik fontos mediátora, a tromboxán $A_2$  (Tx $A_2$ ), de meglehetősen kellemetlen körülmény az, hogy leáll az értágító hatású, aggregációt egyértelműen gátló, endothel eredetű prosztaciklin szintézise is (2. ábra). Ez az alapja az acetilszalicilsav-dilemmának, amit a következőképpen lehet feloldani. Mivel a gátlás irreverzibilis, a trombocyták egész élettartama alatt érvényesül. Az endothelben kissé eltérő a helyzet, mert magas sejtként képes új ciklooxygenáz képzésére, s így a prosztaciklin szintézisére is. Az acetilszalicilsav 80%-a szívódik fel a vékonybélben, részben itt, részben a májban deacilálódik. A szisztémás keringést csak mintegy 40%-a éri el, tehát az endothel a bevitt dózis kevesebb mint felével jut kapcsolatba, míg a trombocyták már a portális keringésben a teljes dózissal érintkeznek. Az acetilszalicilsav szedése során tehát a Tx $A_2$ -képzés teljes gátlása mellett viszonylag érintetlenül marad a prosztaciklin szintézise (16, 17).

Egyszeri dózis bevétele után a hatás 10 perc után kimutatható, 20 perc alatt már tetőzik (18). A bél-



**2. ábra. A tromboxán  $A_2$  és a prosztaciklin szintézise a trombocytákban, illetve az endothelben.** Az acetilszalicilsav a ciklooxygenáz működését gátolja meg. Az ábrán nem látható, de a teljesség miatt meg kell említeni a következőket: 1. az endoperoxidokból képződik az összes többi prosztaglandin is; 2. az arachidonsavból a lipoxigenáz képi a hidroperoxidokat, vagyis a leukotriéneket és a hidroxil zsírsavakat, köztük a trombocytáadhéziót fokozó 12 hidroxieikosa-tetraenoiksavat is. Az acetilszalicilsav nem hat a lipoxigenázra és mivel az arachidonsav metabolizmusa a lipoxigenáz útra terelődik, paradox módon megnövekedhet a trombocytáadhézió lehetősége

ben oldódó készítmények hatásának kezdete és csúcskoncentrációjuk elérése a plazmában természetesen lassabban megy végbe, a vívőanyagtól függően néhány óra alatt. A „felezési idő” körülbelül öt nap. Arról van ugyanis szó, hogy a trombocyták képződése és pusztulása közötti egyensúly alapján a naponta képződő új trombocyták a teljes sejttömeg mintegy 10%-át teszik ki, tehát hozzávetőleg öt nap alatt újul meg a trombocyták fele. Acetilszalicilsav esetében tehát a hatástartam felezési idejét sokkal fontosabb megjegyezni, mint a vegyület néhány órás felezési idejét a vérplazmában. Számos egymásnak ellentmondó vizsgálat miatt az acetilszalicilsav „antiaggregációs” dózisa nem pontosan ismert. Az egyes tanulmányok metaanalízise szerint ugyanis a 30–1500 mg/nap adagok preventív hatása nagyon hasonló (19). Az bizonyos, hogy mennél nagyobb az alkalmazott dózis, annál több a gastrointestinalis vérzéses szövödmény (20). Ezért érdemes ragaszkodni a klinikailag biztosan hatásos, de kevés mellékhatást okozó 80–325 mg-os dózistartományhoz (19). Bár az emésztőszervi mellékhatások csökkentése érdekében olyan protektív kiegészítési formákat fejlesztettek ki, amelyekből az acetilszalicilsav hatóanyaga csak akkor szabadul fel, amikor már elérte a vékonybelet, a placebohoz képest még így is több gyomorpanasz és felső gastrointestinalis vérzés észlelhető. Ez az acetilszalicilsavnak a gyomornyálkahártyán már a felszívódás után jelentkező szisztémás hatása mellett szól (21, 22). A gasztroszkópos tanulmányok szerint a hagyományos acetilszalicilsav tabletták a vizsgáltak 90%-ánál, a bélben oldódó acetilszalicilsav kapszulák pedig a betegek 60%-ánál okoznak gyomornyálkahártya-irritációt (22). Az újabb gyógyszer technológia tehát csak korlátozott védelmet nyújt.

Két betegcsoportban nem alkalmazható az acetilszalicilsav, amely a betegek negyedét-harmadát teszi ki. Az egyik csoportban gyakoriak a mellékhatások: allergia, gastrointestinalis mellékhatások (5,2–40%) és főleg fiatalok körében a bronchospasmus (10–30%) („intolerancia”) (13). A másik csoportban a betegek vagy eleve nonresponderek (8–12%) (23), vagy a kezdeti kedvező hatás az idő folyamán elvész (15–30%) (24) („rezisztencia”). Az acetilszalicilsav-rezisztencia rövidebb ideig áttörhető ugyan a dózis emelésével, de ennek gátat szab az egyre gyakoribbá váló mellékhatások fellépése. Az acetilszalicilsav tehát kétségtelenül hatékony szer, azonban számos betegnek nem adható; emellett a trombocytáaktivációnak csak az egyik pályáját képes blokkolni (a trombocytáaktiváció ADP, kollagén, trombin, adrenalin indukciójára végbemehet), vagyis a trombocytáaggregáció-gátlás messze van a 100%-tól.

## Tienopiridinek

A tienopiridinszármazékok alapvegyülete a ticlopidin, követőmolekulája a clopidogrel. A ticlopidin hydrochlorid felfedezése az 1970-es években egy francia kutatócsoporthoz fűződik. A viszonylag nagyszámú klinikai tapasztalat és a kiterjedt alkalmazás ellenére hatásmechanizmusának minden részlete még nem ismert. Az bizonyos, hogy a hatást egy eddig még nem azonosított metabolit fejt ki, mivel a szer *in vitro* hatástalan. A ticlopidin erőteljesen gátolja az ADP indukálta thrombocytáaggregációt (ez a fő hatása), továbbá a fibrinogén kötőhelyének – a GP IIb/IIIa-receptornak – az expresszióját és aktivációját. Gátolja a vWF kötődését a GP Ib/IX-receptorhoz, így mind az adhézió, mind az aggregáció gátlódik. Gyengén gátolja gyakorlatilag az összes thrombocytáaggregációt okozó agonista hatást (25, 26).

Egyszeri bevétel után a ticlopidin hatásai csak farmakológiai adag esetén jelentkeznek. 5  $\mu\text{mol/l}$  ADP által kiváltott maximális aggregáció átlagosan 50%-os gátlását napi 500 mg ticlopidin adása mellett tapasztalják. Ez a javasolt klinikai dózis. A vérzési idő így az alapérték több mint kétszeresére hosszabbodik. A maximális hatás tehát ezzel a dózissal érhető el. Bizonyított, hogy osztott adag mellett jobb a gastrointestinalis tolerancia, ezért javasolható a 2 $\times$ 250 mg napi dózis. A tableta gyorsan felszívódik és metabolizálódik (26, 27). Biológiai hasznosíthatóságát az étkezés megnöveli, az antacidumok párhuzamos szedése csökkenti (28). Az acetilszalicilsav-ticlopidin kombináció, valamint a GP IIb/IIIa-receptor-antagonista és a ticlopidin kombinációja szinergista antithrombocytá hatású (29, 30). A ticlopidinnel együtt adott phenytoin toxikusabb (31), és megnövekszik a carbamazepin (32), valamint a teofillin plazmaszintje (33).

A ticlopidin hatása az ADP által kiváltott thrombocytáaggregációra 24–48 óra elteltével jelentkezik és 3–5 nap múlva éri el a maximumát (ezért nem alkalmazható akut myocardialis infarctusban a szétrágtott acetilszalicilsav helyettesítésére). A vérzési időre kifejtett maximális hatás ettől némiképpen eltér: 5-6 nap. Mindkét hatás fennmarad a gyógyszer elhagyása után, és csak 7-10 nap múlva szűnik meg. Mivel ez gyakorlatilag megegyezik a thrombocyták élettartamával, bizonyítja a ticlopidin irreverzibilis hatását (26, 27). A kezelés kezdetén a betegek 20%-a jelezhet múló hasmenést, hányingert, bőrpírt, 0,9–2,1%-ánál neutropenia léphet fel, igen ritkán csontvelő-aplasiát és thromboticus thrombocytopeniás purpurát (TTP) is leírtak (34). A TTP megfelelő ellenőrzés mellett felismerhető és kezelhető. Mivel a mellékhatások a gyógyszer elhagyása

után általában reverzibilisek és a kezelés első időszakára esnek, az első három hónapban kéthetente szükséges a vérkép ellenőrzése (35).

A clopidogrel felezési ideje hosszabb, dózisa 75 mg/nap (26, 36, 37). Mellékhatásprofilja kedvezőbb, mint a ticlopidiné, hárommillió kezelt beteg között 11 esetben észleltek TTP-t (38), míg ticlopidinkezelés esetén kilenc eset jutott 43 ezer kezelt betegre (39).

Bár a tienopiridinek sem gátolják a thrombocytáaktiváció teljes spektrumát, terápiarefrakter eset nem ismert.

## Thrombocytáglükoprotein IIb/IIIa-receptor-bénítók

A GP IIb/IIIa-receptor-gátlók jelentőségét az adja, hogy amikor az adhézió és a szekréció már lezajlott, az aggregáció elméletileg még mindig meggátolható a végső közös lépésért felelős receptor (GP IIb/IIIa) bénításával. Ez történhet a receptor kompetitív antagonizmusával és a receptor ellen termelt monoklonális antitest révén (40).

A GP IIb/IIIa-receptor felismeri a ligandjaiban (fibrinogén, vWF), lévő arg-gly-asp („RGD”) szekvenciát, amelyet a *Sistrurus barbouri* nevű kígyó mérge is tartalmaz. Különbéle intravénás, kompetitív antagonistá peptideket (eptifibatid), valamint intravénás (tirofiban, lamifiban, fradafiban) és orális (xemilofiban, orbofiban, sibrafiban) kompetitív antagonistá non-peptideket szintetizáltak és vizsgáltak. Az orális szerek számos vérzéses szövődeményt okoztak, a mortalitást a thromboticus események generálása révén mintegy 30%-kal emelték, de klinikai hasznot eddig nem hoztak. Az adjuváns kezelés során adott intravénás szerek instabil angina pectorisban, non-Q myocardialis infarctusban, percutan coronariaintervenció (PTCA, stentbeültetés) alkalmazásával, PTCA-val és thrombolysissal kezelt akut myocardialis infarctusban csökkentették a korai halálozást és a reinfarctusok számát. A késői eseményekre kifejtett hatásuk még nem egyértelmű (40–43).

A GP IIb/IIIa-receptor ellen termelt monoklonális antitesttel (abciximab) kapcsolatosan nagyobb a klinikai tapasztalat. Az antitest az egész receptort beborítva megakadályozza annak működését. Intravénás bolust követően 12 órás infúzióban alkalmazzák. Az eddig lezárt sikeres vizsgálatokban PTCA és stentimplantáció után adták. A kezelés után még két héttel észlelhető a thrombocytáaggregáció gátlása, vagyis a thrombocytáról leváló antitestfragmentum nem hagyja el az érpályát, hanem azonnal egy másik thrombocytához kötődik (44). Az intravénás peptid és peptidomimetikus GP IIb/IIIa-

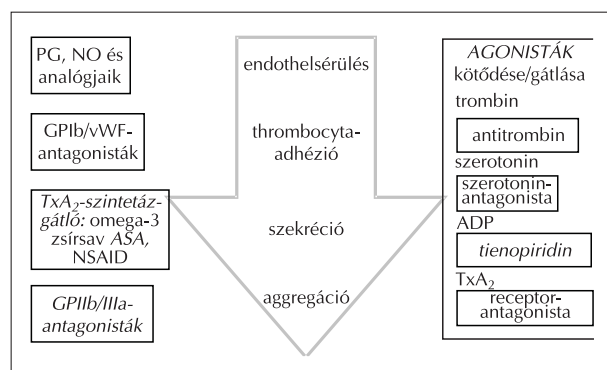
blokkolók alkalmazásának megítélését nehezíti az, hogy a kétségtelenül pozitív eredmények kevésbé homogének (percutan coronariaintervenciós vizsgálatokban a korai – 30 napos követési időn belül észlelt – ischaemiás események csökkenése háromszoros különbséget mutat), ami felveti a még pontosnak egyáltalán nem tekinthető dozírozás problémakörét. Az eptifibatid és a tirofiban alkalmazása során nyert adatok az abciximabhoz hasonlóan kedvezőek, de a gyógyszer családban párhuzamos csoportos összehasonlítás még csak a TARGET (Do Tirofiban And Reopro Give Similar Efficacy Outcomes) vizsgálatban történt, ahol a tirofiban szignifikánsan kevésbé volt hatékony az abciximabnál, stentbeültetésen átesett akut coronariaszindrómás betegekben (45, 46).

A hatékony GP IIb/IIIa-receptor-gátlást a következő tényezők befolyásolhatják: abszolút receptorszám (ezt a lépnagyság, a trombocytaszám, az egy vérlemezkére eső receptorszám, az életkor, a nem, az esetlegesen fennálló diabetes mellitus határozza meg), a trombin- és fibrinogénhatásra bekövetkező receptorexpresszió dinamikája (antagonista kezelés ellenére perzisztáló trombocytáaggregáció, illetve a fibrinolízist követően fokozódó vérzéses szövödmények száma), farmakológiai heterogenitás (dozírozás, életkor, zsírmassza, testtömeg, vese-funkciók), protrombogén mechanizmusok (nyugalmi állapotban lévő receptorokhoz való kötődés azok stimulálását okozza, az intermittáló per os adagolás következtében a gyógyszermentes időszakban a trombocyták aktiváltsági foka túlzottan megnő) (41, 45). Végül kifejezetten kedvezőtlen az RGD-peptideknek a szívizomsejtek apoptózisát indukáló hatása: a prokaspáz-3 (az apoptózis során központi szerepet játszó kaspáz-3 enzim prekursora) RGD-mintákat tartalmaz, és az RGD-peptidekkel való inkubálása során a kaspáz-3 aktivitásának növekedését és ezzel párhuzamosan az apoptózis fokozódását érték el. A hatás abciximabbal és eptifibatiddal nem volt kiváltható (45).

Az intravénás GP IIb/IIIa-receptor-gátlás percutan coronariaintervenció végzésekor és akut coronariaszindrómában fontos kiegészítő kezelés, de az eredmények még eléggé heterogének. A hatás talán leginkább azokon a betegekben érvényesül, akiknek a troponinszintje már megemelkedik vagy akik korai percutan intervención estek át.

## Egyéb szerek

A trombocytáaggregációt az alkalmazott dózis függvényében számos egyéb szer képes gátolni. Ezek egy részét más indikációval alkalmazzák, má-



3. ábra. Thrombocytáaktiváció, továbbá a gátlás lehetőségei (a dolgozatban tárgyalt gyógyszer csoportok dőlt szedéssel kiemelve)

sok csak adjuváns szerepet töltenek be (47) (3. ábra). A cardiovascularis betegségek kezelésében a legígéretesebbek a direkt trombininhibitorok (hirudin, hirulog).

1. Az intracelluláris jelátvitelt (szekunder messenger rendszer) gátló szerek között kevés a gyógyszer, illetve a gyógyszerként használt szerek fő támadáspontja (lásd zárójelben) nem ez; például heparin (IP3), dipiridamol (foszfodiészteráz), milrinon (foszfodiészteráz). Az L-NMMA a cGMP, a nitrogén-monoxid, a nitrogén-monoxid-szintetáz gátlószere.

2. A receptorgátlók között számos, elsősorban kombinációban hatékony gyógyszerrel találkozhatunk: argatroban, hirudin, hirulog (trombinreceptor), nem szteroid gyulladásgátlók, dazoxiben, sulotroban, daltroban (tromboxán A<sub>2</sub>-receptor + arachidonsav-metabolizmus), ketanszerin (serotoninreceptor), fentolamin, béta-blokkolók (adrenalinreceptor), omega-3 telítetlen zsírsavak, természetes anyagok: flavonoidok (a vörösbortban is megtalálható), szelén, fokhagymakivonat (kevert, prosztaglandin-anyagcserét módosító hatás).

3. A nem specifikus trombocytáaggregáció-gátlók között is több hatékony szer ismert: kalcium-antagonisták, béta-receptor-blokkolók, triciklikus antidepresszánsok, antiaritmiás szerek (kalcium-anyagcsere), E-vitamin, dobesil (membránstabilitás), prosztaciklin (adenilcikláz-stimuláló), metilxantinok, dipiridamol (cAMP foszfodiészteráz-gátló), szerves nitrátok (guanilcikláz-aktivátor).

## Primer prevenció

### Acetilszalicilsav

Az acetilszalicilsavat kipróbálták a szívinfarktus primer prevenciójára. Két nagy, prospektív, randomi-

zált, placeboval kontrollált, férfi orvosok körében végzett tanulmány ismert, eredményük ellentmondásos. A British Doctors' Trial eredményeit tekintve (n=5139) nem volt különbség a két csoport között a mortalitást illetően, miközben a rokkantságot okozó stroke-ok száma az acetilszalicilsav-csoportban a placebohoz képest meglepő módon megemelkedett (19,1% vs. 7,4%,  $p < 0,05$ ). Az alkalmazott dózis 500 mg volt (48). Az amerikai vizsgálatban (US Physician's Health Study) 325 mg acetilszalicilsavat adtak másnaponta, 22 071 egészséges orvosnak. Az acetilszalicilsav-csoportban szignifikánsan kevesebb volt a halálos és nem halálos akut myocardialis infarctus (rizikócsökkenés: 44%,  $p < 0,00001$ ), elsősorban az 50 év felettiéknél és az alacsony koleszterinszintűeknél. Nem volt különbség az összhalálozásban és az összes stroke tekintetében, miközben az acetilszalicilsav-csoportban több volt a haemorrhagiás stroke (23 vs. 12,  $p = 0,06$ ) (49).

A HOT vizsgálatban (Hypertension Optimal Treatment) 18 790 esszenciális hypertoniás beteg kapott 75 mg acetilszalicilsavat vagy placebót a vérnyomáscsökkentő kezelés kiegészítésére. Bár a kiindulási vérnyomás hatását nem értékelték, a vizsgálat eredménye szerint megfelelő vérnyomáscsökkentő kezelés mellett a kis dózisú acetilszalicilsav 15%-kal csökkentette a súlyos cardiovascularis események ( $p = 0,03$ ), és 36%-kal az akut myocardialis infarctusok számát ( $p = 0,002$ ), miközben nem növelte a stroke és a halálos vérzések előfordulását. Kétségtelen viszont, hogy a nem életveszélyes vérzések száma megnőtt ( $p = 0,001$ ) (50). A Thrombosis Prevention Trial tanulmányba 5085, 45–69 év közötti (átlag: 57,5 év), nagy cardiovascularis rizikójú férfit vontak be. A placeboval kontrollált vizsgálatban a páciensek 75 mg acetilszalicilsavat vagy warfarint (átlagos INR: 1,47), vagy a két szer kombinációját kapták. Az aktívan kezelték körében 6,8 év alatt az ischaemiás események száma 20%-kal csökkent. Ez a warfarin esetében a halálos események csökkenéséből származott (39%), az acetilszalicilsavnál pedig a nem halálos történések 32%-os csökkenéséből és a halállal végződött esetek nem szignifikáns, 12%-os emelkedéséből. Az alcsoportvizsgálat eredményei szerint az acetilszalicilsav-csoportban a thrombosisprevenció coronariabetegség és stroke esetében egyaránt szignifikánsan előnyösebb az alacsonyabb szisztolés vérnyomástartományban. Magas vérnyomású férfiaknál az acetilszalicilsavnak nincs cardioprotectiv hatása, viszont a kezelés súlyos vérzés kockázatával jár (51).

A vizsgálatok szerint úgy tűnik, a kis dózisú acetilszalicilsav hatékonyan akadályozza meg a szív-

2. táblázat. Az acetilszalicilsav-kezelés hasznossága (13)

Indikáció	Védelem
Primer prevenció	
ISZB rizikófaktor nincs	4 esemény/5 év 1000 kezelt férfi
ISZB rizikófaktor van	
RR szisztolés >145 Hgmm	1–2 esemény/1 év 1000 kezelt férfi
RR szisztolés <130 Hgmm	4–5 esemény/1 év 1000 kezelt férfi
anginás betegek	51 esemény/4 év 1000 kezelt beteg
Szekunder prevenció	36 esemény/2 év 1000 kezelt beteg
Instabil angina pectoris	50 esemény/6 hó 1000 kezelt beteg
Akut myocardialis infarctus	24 halál/5 hét 1000 beteg

ISZB: ischaemiás szívbetegség

infarktust az idősebb, rizikófaktorokkal rendelkező, már anginától szenvedő betegek esetében, de az egészséges, fiatalabb, rizikófaktor nélküli egyének körében csak a mellékhatások és szövődmények gyakorisága nő meg, a mortalitásban nincs előnyös változás. Tehát statisztikailag megkérdőjelezhető a kis rizikójú betegcsoportban a primer prevencióra alkalmazott antiaggregációs kezelés, hiszen öt év alatt mindössze négy vascularis eseményt lehet férfiaknál kivédeni. Ezzel kapcsolatban mindenképpen meg kell említeni néhány fontos szempontot. Negyven év fölötti, fokozott kockázatú férfiak körében a 160 mg vagy nagyobb dózisú acetilszalicilsav-kezelés a coronariaesemények számát csökkenti, miközben a stroke rizikója megnő. Ez utóbbi a feltételezések szerint 75 mg napi dózis szedése mellett elkerülhető, és így minden 1000 férfi egy éven keresztül tartó kezelésével 2–3 nem halálos szívinfarctus előzhető meg. Az előny elvész 145 Hgmm-nél magasabb szisztolés vérnyomás esetén, miközben a vérző peptikus fekély kialakulásának a kockázata 2,3-szeres a kontrollokhoz képest. 130 Hgmm-es szisztolés vérnyomás alatt viszont már 4–5 szívinfarctus előzhető meg évente 1000 férfit kezelve (13). Az acetilszalicilsav-kezelésnek a cardiovascularis rendszerben kifejtett hasznosságát a 2. táblázat mutatja be.

## Egyéb antiaggregációs szerek

Nincs adat arra, hogy az acetilszalicilsavon kívül más szer is hatásos lenne a primer prevencióban, bár többen felvetették a borban, főképp a vörösbortban lévő egyes összetevők kedvező hatását.

## Szekunder prevenció

### Acetilszalícilsav

Az 1990. márciusig hozzáférhető, acetilszalícilsavval kapcsolatos, randomizált vizsgálatokat Antiplatelet Trialists' Collaborations címmel egységes szempontok szerint összehasonlították és értékelték. 145 kontrollált és 29 összehasonlító vizsgálatot tekintettek át, összesen mintegy 100 000 beteg kezelésével nyert tapasztalatot értékelték egységes szempontok szerint. A betegek 70%-a tartozott a nagy rizikójú – szívinfarktusos, anginás, stroke-os, revascularisatióan átesett – csoportba. A tartós acetilszalícilsav-kezelés e betegek körében a nem halálos myocardialis infarktust 35%-kal, a vascularis halálozást 18%-kal csökkentette. A közel 20 ezer, nem halálos infarktust elszenvedő betegben az acetilszalícilsav 25%-kal csökkentette az összes vascularis esemény (reinfarktus, stroke, vascularis halál) számát (19). Eszerint az acetilszalícilsav hatásos a lezajlott szívinfarktus utáni cardiovascularis mortalitás csökkentésében.

### Tienopiridinek

A tienopiridinek szekunder prevencióban kifejtett hatásáról sokkal kevesebb adat áll rendelkezésre, ezek viszont jól kivitelezett randomizált vizsgálatokból származnak. A CATS (Canadian-American Ticlopidine Study) tanulmányban felmérték a ticlopidinnek a halálos és nem halálos stroke ismétlődésére, a myocardialis infarktus vagy egyéb, vascularis okból bekövetkező halálozás előfordulására kifejtett hatását.

A randomizált, multicentrikus, placebóval kontrollált kettős vak felépítésű vizsgálatban 1053 beteg sorsát követték átlagosan két éven keresztül. A betegek legalább egy héttel, de kevesebb mint négy hónappal korábban stroke-ot szenvedtek el. Az egyesített major végpont: stroke, myocardialis infarctus és vascularis eredetű halálozás relatív kockázata 30,2%-kal ( $p=0,006$ ) csökkent (52).

A TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study) tanulmány a CATS tanulmánnyal egy időben folyt, de kontrollként nem placebót, hanem acetilszalícilsavat adtak. A vizsgálat célja az volt, hogy felmérje a ticlopidinnek az acetilszalícilsavhoz viszonyított mortalitásra vagy a stroke előfordulására gyakorolt hatását. A betegek  $2 \times 250$  mg ticlopidint vagy  $2 \times 650$  mg acetilszalícilsavat szedtek naponta. Azokat választották be a vizsgálatba, akiknél az előző három hónapban tranziens ischaemiás attack, rever-

zibilis ischaemiás neurológiai deficit vagy minor stroke zajlott le. Nagyon fontos szempont volt az, hogy kizárták az acetilszalícilsav-intoleranciát. A hároméves követési idő végén a halálos és nem halálos stroke gyakorisága 21%-kal ( $p=0,011$ ), a halálozása pedig 12%-kal ( $p=0,048$ ) volt kevesebb a ticlopidinrel kezelt betegek körében, mint az acetilszalícilsav-csoportban. A vizsgálatban tehát a ticlopidin a major stroke vagy a halálozás (cardiovascularis is!) csökkentésében szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult az acetilszalícilsavnál (53).

A CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) tanulmányban azt kívánták megállapítani, hogy ismert érbetegségben szenvedőkön (lezajlott stroke, szívinfarktus, perifériás artériabetegség) a clopidogrel (75 mg) vagy az acetilszalícilsav (325 mg) védi ki hatékonyabban a major vascularis események megismétlődését vagy a mortalitást. A vizsgálatba 19 185 beteget vontak be, és átlagosan 1,91 éven keresztül követték őket. A primer végpont (stroke, AMI, vascularis halál) a clopidogrelcsoportban valamivel kedvezőbben alakult, mint az acetilszalícilsav-csoportban (8,7%-os rizikócsökkenés a clopidogrelcsoportban,  $p=0,043$ ). Az acetilszalícilsav a myocardialis infarctusban szenvedők alcsoportjában a clopidogrelnél 3,7%-kal hatékonyabban védte ki a primer végpont eseményeit, de ha a 35 napon belüli szívinfarktusokhoz hozzávették az összes korábban infarktust elszenvedett beteget, akkor az összesített relatív rizikócsökkenés a clopidogrelt szedők csoportjában 7,4%-kal volt jobb az acetilszalícilsavval tapasztaltnál (54).

Ez azt jelenti, hogy noha a szekunder prevencióban a tienopiridinek kismértékben hatékonyabban az acetilszalícilsavnál, lényegesen magasabb áruk és elsősorban a ticlopidin valamivel több mellékhatása miatt mégis a második vonal gyógyszerei, azonban acetilszalícilsav-intolerancia vagy mellékhatás esetén abszolút indikáltak.

## Instabil angina pectoris

### Acetilszalícilsav

A négy klasszikus vizsgálat (VA Cooperative Study, Canadian Multicentre Study, Montreal Heart Institute Study, RISC Trial) adatainak összegezése alapján a következők emelhetők ki: 2579, instabil angina pectorisban szenvedő beteg sorsát követték, akiknek a konvencionális kezelését 75–1200 mg acetilszalícilsavval vagy placebóval egészítették ki. A mortalitás az acetilszalícilsav-csoportban a felére csökkent (55–58).

## Tienopiridinek

A multicentrikus (58 központ), randomizált, nyitott STAI (Studio della Ticlopidine nell'Angina Instabile) tanulmányban instabil angina pectorisban vizsgálták a hagyományos kezeléssel kombinált 2×250 mg ticlopidin hatását a csak hagyományos kezeléssel szemben. Vizsgálták a halálos vagy nem halálos myocardialis infarctus, valamint a vascularis halálozás (hirtelen halál, szívéltelenség, stroke következtében fellépő halál) előfordulásának gyakoriságát a két kezelési csoportban.

A ticlopidin adását a hospitalizációt követő 48 órán belül megkezdték és legalább hat hónapig folytatták, amikor elvégezték az értékelést. A beválasztott 652 beteg mindegyike instabil angina pectorisban szenvedett, mindegyikük kapott béta-receptor-blokkolót, kalciumantagonistát és nitrátot, ezen belül 314-en ticlopidint is.

A teljes mortalitás 2,5% volt a ticlopidincsoportban és 4,7% a placebocsoportban. Ez azt jelenti, hogy a ticlopidin a hagyományos kezeléshez képest 46,8%-kal csökkentette a mortalitást ( $p=0,138$ ). A nem halálos myocardialis infarctus a ticlopidinkezelés mellett 4,8%, nélküle 8,9% volt (46,1%-os csökkenés,  $p=0,039$ ), az összes szívinfarktus pedig ticlopidinkezeléssel 5,1%, a kontrollcsoportban 10,9% volt, ami jelentős, 53,2%-os rizikócsökkenést ( $p=0,006$ ) tükröz.

Az összes esemény incidenciája hagyományos kezelés esetén 13,6%, ticlopidin és hagyományos kezelés kombinációja esetén 7,3% volt, ez 46,3%-os relatív kockázat-csökkenést ( $p=0,009$ ) adott (59).

A CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischaemic Events) vizsgálatban 28 ország 12 562 akut coronariaszindrómás (instabil angina pectoris és non-Q infarctus) beteget kapott acetilszalicilsavat placebóval vagy clopidogrellel kombinálva. Egyéves kezelés során a placebocsoportban a kombinált végpont 11,5%, a clopidogrelcsoportban 9,5% lett, ami a szívinfarktus, a stroke és a halálozás 20%-os csökkenését jelentette (60).

Az eddig lezárult vizsgálatok eredményei alapján instabil angina pectorisban a tienopiridin monoterápia csak acetilszalicilsav-intoleranciában vagy -rezisztenciában javasolható, de ennél jóval hatékonyabb, ezért mindenképpen követendő az acetilszalicilsav-clopidogrel kombináció.

## Thrombocytaglükoprotein IIb/IIIa-receptor-bénítók

Intenzíven folynak a GP IIb/IIIa-receptor-blokkolóval végzett vizsgálatok instabil angina pec-

torisban. Az acetilszalicilsavat szedő, összesen mintegy 18 ezer beteget intravénás bolus követően általában 1–3 napig kezelték aktív szerrel, a PARAGON (lamifiban), PURSUIT (eptifibatid), PRISM és PRISM-PLUS (tirofiban) tanulmányokban („4P”).

A GUSTO IV-ACS tanulmányban a 24–48 órás abciximabinfúzió hatékonyságát vizsgálják (4500 beteg). A PURSUIT tanulmányban a 30 napon belül bekövetkező halálozás 1,5%-kal csökkent ( $p=0,04$ ), de csökkent a kialakult myocardialis infarctus súlyossága és a kialakulás gyakorisága egyaránt. A szer kedvező hatása még hat hónap után is kimutatható volt (61).

A PRISM vizsgálatban a tirofibankezelést heparinnal hasonlították össze. A 48 órán belül bekövetkező halálozás, szívinfarktus, valamint a refrakter ischaemia gyakorisága 5,6%-ról 3,8%-ra csökkent a tirofiban csoportban a heparinnal kezeltékhez képest ( $p=0,01$ ), azonban 30 nap után a különbség már nem volt szignifikáns. Amikor a troponinpozitív és troponinnegatív betegeket hasonlították össze, azt találták, hogy a tirofibankezelés a troponinpozitív betegek körében különösen kedvező (62).

A PRISM-PLUS vizsgálatba heparint, tirofiban vagy mindkettőt kapó betegeket vontak be, de a tirofiban ág vizsgálatát idő előtt abba kellett hagyni, mert a csak tirofiban kapó betegek csoportjában a heparinhoz képest megnőtt a mortalitás. A heparinnal és tirofibanal kezelt betegek esetében hét nap elteltével az összesített végpont (halálozás, szívinfarktus, refrakter ischaemia) szignifikáns mértékben ( $p<0,004$ ) kisebb volt, mint a csak heparint kapók csoportjában (12,9% vs. 17,9%), és ez a kedvező eredmény megmaradt 30 nappal és hat hónappal később is (63).

A PARAGON tanulmányban lamifiban heparinnal kombinált vagy a nélkül adott kisebb és nagyobb dózist hasonlították placebo- vagy csak heparinkezeléshez. A kombinált végpontban 30 napon belül változást nem észleltek, de hat hónap elteltével a halálozás, illetve a szívinfarktus gyakorisága kis dózisu lamifibankezelés mellett szignifikáns mértékben kisebb volt ( $p=0,03$ ), mint nagy dózisu lamifiban, illetve heparin adása esetében (64). Minden 1000 beteg kezelésével 15–32 esemény volt kivédhető. Egy másik lamifibanvizsgálat nem járt sikerrel, mert a PARAGON-B tanulmány szerint sem a 30 napos, sem pedig a hat hónapos halálozás, infarktus, rekuráló ischaemia tekintetében nem volt különbség az új és régi antithromboticus szerekekkel kezelt betegcsoportok között. Megfontolandó viszont az, hogy ha a vizsgálatban szétválasztották a troponinpozitív és -negatív betegeket, akkor a tro-

poninpozitív betegek körében már szignifikáns mértékre nőtt a lamifiban kedvező hatása (65). Ez az egyes vegyületeknek a GP IIb/IIIa-receptorra kifejtett eltérő dózis-hatás összefüggést, illetve az egyes tervezett vizsgálatok közötti különbségeket bizonyítja.

## Akut myocardialis infarctus

### Acetilszalicilsav

Az ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) vizsgálatban 17187 beteget kezeltek placebóval, sztreptokinázzal (1,5 ME), acetilszalicilsavval (162,5 mg) vagy a két aktív szer kombinációjával. A kezelés 5. hetében a vascularis mortalitás 23%-kal, a nem halálos major cardiovascularis események 50%-kal csökkentek, és a kezelés négy éve alatt folyamatosan javultak. Sztreptokinázkezelés mellett a reinfarctusok száma 30%-kal nőtt, viszont a növekedés elmaradt acetilszalicilsav hozzáadása esetén. Akut myocardialis infarctusban tehát az acetilszalicilsav adása indikált, függetlenül attól, hogy a beteg thrombolyticus kezelést kapott-e vagy sem (66).

### Tienopiridinek

Nincs adat arra, hogy a tienopiridinek akut myocardialis infarctusban milyen hatást fejtenek ki a mortalitásra, illetve a reinfarctusra. A CAPRIE vizsgálat adatai csak részben interpretálhatók (54). A megkezdett COMMIT tanulmányban 30 000 infarctusos beteg kezelését végzik el acetilszalicilsavval vagy acetilszalicilsav-clopidogrel kombinációval.

### Thrombocytaglükoprotein IIb/IIIa-receptor-bénítók

Szívinfarktusban a jelenleg alkalmazott stratégia előírja az elzáródott coronaria kinyitását vagy legalábbis annak megpróbálását. Feltételezhető, hogy a thrombolysissal létrehozott reperfüzió a GP IIb/IIIa-receptor-blokkolókkal felgyorsítható, teljesebbé tehető. Jelenleg még csak dóziskereső vizsgálatokat végeztek, de például a TIMI-14 szerint szignifikánsan javul az elzáródott ér átjárhatósága fél dózis altepláz (rekombináns szöveti plazminogénaktivátor) és abciximab együttes alkalmazásakor (67). A GUSTO-IV AMI tanulmányban 14 ezer beteget kezelnek teljes dózisú retepláz és fél dózis retepláz-abciximab kombinációval.

## Percutan coronariaintervenció

A PURSUIT vizsgálatban mutatkozott meg az, hogy mekkora a különbség az egyes földrajzi régiók között. Egyre inkább azt tartjuk, hogy a szívinfarktusban végzett akut PTCA előnyösebb a szisztémás thrombolysishez képest, hiszen a PTCA-csoportban tovább javul a túlélés, kevesebb a kórházi felvétel, jobb a balkamra-funkció, ritkább a szívelégtelenség és az angina. Nyugat-Európában a PURSUIT-ban részt vett betegek 38,8%-ánál végeztek 30 napon belül revascularisatiót, Kelet-Európában pedig 14,6%-uknál, a 30 napos halálozás pedig 3,1% vs. 4,1% volt (68). A beavatkozások számának növekedéséből szükségszerűen megnő annak igénye, hogy a PTCA után ne legyen újabb reocclusio, vagy a behelyezett stent ne záródjon el.

### Acetilszalicilsav

Az Antiplatelet Trialists' Collaborations metaanalízisben összesen öt vizsgálat adatainak feldolgozása szerint PTCA után az acetilszalicilsavval vagy acetilszalicilsav-dipiridamol kombinációval kezeltékben az akut reocclusio vagy az infarctus előfordulása 41-78%-kal csökkent a placebo-csoporthoz képest. Az alkalmazott dózis 75-325 mg volt, a nagyobb dózis nem jelentett előnyt. A hat hónapos profilaktikus acetilszalicilsav-kezelés szintén szignifikánsan csökkentette a vascularis események (AMI, stroke, vascularis halál) előfordulását (32 vs. 61 esemény,  $p=0,002$ ) (69).

### Tienopiridinek

A TACT (Ticlopidine Angioplastie Coronaire Transluminare) vizsgálatban hat hónappal a PTCA után hasonlították össze az akut elzáródás és a krónikus restenosisok számát a ticlopidinnel és a placebóval kezelt két csoportban. A vizsgálat randomizált, placebóval kontrollált, kettős vak felépítésű volt. A 266 beteget hat hónapig követték, a betegek vagy  $2 \times 250$  mg ticlopidint, vagy placebót kaptak. A placebo-csoportban az akut elzáródás 16,2%-ban jelentkezett, a ticlopidincsoportban pedig csak 5,1%-ban. A különbség szignifikáns ( $p < 0,01$ ). A hatodik hónapban megismételték a koronarográfiát, így ellenőrizve a major végpontot, a restenosis. A restenosis 40,7%-ban alakult ki a placebo- és 49,6%-ban a ticlopidincsoportban. A különbség nem volt szignifikáns (70).

Az ENTICES (Enoxaparin and Ticlopidine after Elective Stenting) vizsgálatban igazolták azt a hipo-

tézist, hogy a ticlopidin (2×250 mg) -acetilszalicilsav (1×325 mg) -enoxaparin (2×0,5 mg/ttkg 10 napig) kombináció kedvezőbb a konvencionális kezelésnél (heparin, acetilszalicilsav, dipiridamol, dextran és warfarin) a stentelés utáni szövődmények szempontjából (71).

Egy másik, 334 beteget vizsgáló tanulmány (kumarinszármazék-acetilszalicilsav; kis molakulatömegű heparin-acetilszalicilsav; ticlopidin-kis molakulatömegű heparin; ticlopidin-acetilszalicilsav) eredményei szerint a legkevesebb stent-elzáródás és vérzéses szövődmény a ticlopidin (2×250 mg) -acetilszalicilsav (1×100 mg) csoportban fordult elő. Az acetilszalicilsav kiegészítése a per os, illetve subcutan alvadásgátló kezeléssel, miközben nem csökkentette a stentthrombosisok arányát, jelentősen megnövelte a haemorrhagiás történések gyakoriságát (72).

Hasonló felépítésű volt, és hasonló eredménnyel zárult a FANTASTIC (Full ANTicoagulation versus ASpirin and TIClopidine) (73), a MATTIS (Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting) (74), az ISAR (Intracoronary Stenting and Atithrombotic Regimen) (75) és a STARS (Stent Anticoagulation Regimen Study) (76) tanulmány. E vizsgálatokban a coronariastent implantációja után közel 3000 beteg, 4–6 héten belül ellenőrizték a cardiovascularis eseményeket és a szövődményeket. Mindegyik vizsgálatban a leghatékonyabb, legkevesebb vérzéses szövődménnyel járó kezelési módszernek az acetilszalicilsav-ticlopidin kombináció bizonyult (3. táblázat).

Stentimplantáció után acetilszalicilsav-ticlopidin kombináció ajánlott legalább egy hónapig, de az acetilszalicilsav kontraindikációja esetében vagy non-respondereknél biztonságos alternatívát jelent a ticlopidin monoterápia (77, 78).

Két kisebb randomizált, multicentrikus tanulmányban stentelés után nem találtak különbséget a

**3. táblázat. A nagy cardiovascularis események rizikójának prevenciója coronariastent implantációja után. A ticlopidin- és az antikoaguláns kezelés összehasonlítása [esemény: cardiovascularis halálozás, myocardialis infarctus, stentocclusio (FANTASTIC), a többi vizsgálatban ez kiegészült a stentelt ér ismételt tágtátásával vagy bypassműtéttel]**

Vizsgálat	Betegszám	Cardiovascularis események rizikójának abszolút csökkenése (%)	Szignifikancia (p)
FANTASTIC	485	2,6	0,37
MATTIS	350	5,4	0,07
ISAR	517	4,6	0,01
STARS	1652	1,9	<0,05

major vascularis végpontok tekintetében a clopidogrel és a ticlopidin között, bár kétségtelenül kevesebb mellékhatás fordult elő a clopidogrelcsoportban (79, 80). Ezt követően a CLASSIC vizsgálatba stentimplantáció utáni 1020 beteget vontak be. A következő 28 napos kezelési csoportokat alakították ki: 1. első napon 300 mg clopidogrel és 325 mg acetilszalicilsav, majd 75 mg clopidogrel és 325 mg acetilszalicilsav; 2. 75 mg clopidogrel és 325 mg acetilszalicilsav; 3. 2×250 mg ticlopidin és 325 mg acetilszalicilsav. A primer végpont a major perifériás vagy vérzéses komplikációk, neutropenia, thrombocytopenia volt. Másodlagos végpontként a kombinált cardiovascularis események (halálozás, myocardialis infarctus, ischaemia miatti revascularisatio) fellépését ellenőrizték. Az eredmények szerint az acetilszalicilsav clopidogrellel biztonságosabban és a betegek számára tolerálhatóbban kombinálható, mint ticlopidinnel. A másodlagos végpontok száma mindkét betegcsoportban azonosan kevés volt (81).

### Thrombocytaglükoprotein IIb/IIIa-receptor-bénítók

Az EPIC (82), EPILOG (83), CAPTURE (84) és EPISTENT (85) tanulmányok bebizonyították, hogy a PTCA vagy a stentimplantáció előtt, illetve során alkalmazott konvencionális antithromboticus kezelés kiegészítése intravénás bolus-, majd 12–24 órás abciximabinfúzióval szignifikánsan csökkentette a 30 napos, hat hónapos és – az EPIC tanulmányban – a hároméves követés alatt bekövetkezett major cardiovascularis események gyakoriságát. A vizsgálatok nyomán a percutan coronariaintervenciók adjuváns kezelése parenteralis abciximabbal kiegészítve ajánlott az USA-ban és másutt is, ahol hozzáférhető. Hasonló eredményt adott az IMPACT-II (eptifibatid) (86) és a RESTORE (tirofiban) (87) vizsgálat is. Eszerint bizonyítottan tekinthető az, hogy a percutan coronariaintervenciók során alkalmazott parenteralis GP IIb/IIIa-receptor-blokkolók csökkentik a thromboticus szövődmények számát és a restenosiszt. Sajnálatos módon azonban a fenntartó per os kezeléssel kapcsolatos befejezett vizsgálatok csak a vérzéses szövődmények és a thromboticus eredetű halálesetek számát növelték meg, a hozzájuk fűzött reményeket nem támasztották alá (45, 46).

### Összegzés

A thrombocyták aktivációjának gyógyszeres gátlása bár nehezen kivitelezhető, de bizonyítottan csök-

kenti a thrombus kialakulását az érrendszerben. A problémát az jelenti, hogy számos aktivációs út létezik, s az összes út lefedése jelenleg még nem kivitelezhető. Valószínű, hogy ez nem is lehet cél, hiszen ennél sikeresebb a thrombocytá aktiválásának meggátlása, annál veszélyesebb szövődmények, elsősorban major vérzések

léphetnek fel. Az alkalmazott kezeléssel meg kell találni tehát azt a középutat, amikor megvalósul az akut ischaemiás történések rövid és hosszú távú megelőzése, a percutan coronariaintervenciók egyre biztonságosabb végzése, miközben a szervezet integritásában nem okozunk maradandó károsodást.

## IRODALOM

- Boda Z. A haemostasis tényezői. In: Boda Z, Rák K, Udvardy M. Klinikai hemostazeológia. 2. kiadás. Budapest: Springer; 2000. p. 22-40.
- Udvardy M. A koszorúér-betegségek vasculáris hematológiai vonatkozásai. In: Boda Z, Rák K, Udvardy M. Klinikai hemostazeológia. 2. kiadás. Budapest: Springer; 2000. 86-107.
- Rák K. A primer haemostasis. In: Boda Z, Rák K, Udvardy M. Klinikai hemostazeológia. 2. kiadás. Budapest: Springer; 2000. p. 41-3.
- Nenci GG. Unifying concept of arterial vascular disease. *Eur Heart J Suppl* 1999;1(SupplA):A27-A30.
- Davies MJ. The role of plaque pathology in coronary thrombosis. *Clin Cardiol* 1997;20(Suppl, International Edition):12-17.
- Virmani R, Burke AP, Farb A. Plaque rupture and plaque erosion. *Thromb Haemost* 1999;82(Suppl1):1-3.
- Cimminiello C, Toschi V. Atherothrombosis: the role of platelets. *Eur Heart J Suppl* 1999;1(SupplA):A8-A13.
- Hoffbrand AV, Petit JE. A klinikai haematologia alapjai. Budapest: Springer; 1997.
- Prentice CRM. Platelets and atherosclerosis. *Eur Heart J Suppl* 1999;1(Suppl A):A3-A7.
- Herrick J. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912;59:2015-20.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-50.
- Little WC, Applegate RJ. Role of plaque size and degree of stenosis in acute myocardial infarction. *Cardiol Clin* 1996;14:221-8.
- Awtry E, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-18.
- Craven LL. Experiences with aspirin (acetylsalicylic acid) in the nonspecific prophylaxis of coronary thrombosis. *Mississippi Valley Medical Journal* 1953;75:38-44.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971;231:232-5.
- Burch JW, Stanford N, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by aspirin. *J Clin Invest* 1978;61:314-9.
- Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982;69:1366-72.
- Rowland M, Riegelman S, Harris PA, Sholkoff SD. Absorption kinetics of aspirin in man following oral administration of an aqueous solution. *J Pharm Sci* 1972;61:379-85.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
- UK-TIA study group: United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-54.
- Jaszewski R. Frequency of gastroduodenal lesion in asymptomatic patients on chronic aspirin or nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:10-3.
- Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001;103:363-8.
- Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: Implication for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol* 1995;11:221-7.
- Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SM, Mangat A, Tortorice KL, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischaemic stroke. *Stroke* 1994;25:2331-6.
- Harker LA, Bruno JJ. Ticlopidin's mechanism of action on human platelets. In: Hass WK, Easton JD. Ticlopidine, platelets and vascular disease. New York: Springer; 1993. p. 41-59.
- Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999;100:1667-72.
- Teitelbaum P. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of ticlopidine. In: Hass WK, Easton JD. Ticlopidine, platelets and vascular disease. New York: Springer; 1993. p. 27-40.
- Shah J, Fratis A, Ellis D, Murakami S, Teitelbaum P. Effect of food and antacid on absorption of orally administered ticlopidine hydrochloride. *J Clin Pharmacol* 1990;30:733-8.
- Rupprecht HJ, Darius H, Borowski U, Voigtlander T, Nowk B, Genth S, et al. Comparison of aspirin, ticlopidine, or their combination after stent implantation. *Circulation* 1998;97:1046-52.
- Umamura K, Kondo K, Ikeda Y, Nakashima M. Enhancement by ticlopidine of the inhibitory effect on in vitro platelet aggregation of the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *Thromb Haemost* 1997;78:1381-4.
- Rindone JP, Bryan GN. Phenytoin toxicity associated with ticlopidine administration. *Arch Intern Med* 1996;156:1113. Letter.
- Brown NI, Cooper TG. Ticlopidine-carbamazepine interaction in a coronary stent patients. *Can J Cardiol* 1997;13:853-4.
- Colli A, Buccino G, Cocciolo M, Parravicini R, Elli GM, Scaltrini G. Ticlopidine-theophylline interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41:358-62.
- McTavish D, Faulds D, Goa KL. Ticlopidine an updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. *Drugs* 1990;40:238-59.
- Love B, Biller J, Gent M. Adverse haematological effects of ticlopidine: prevention, recognition and management. *Drug Safety* 1998;19:89-98.
- Caplan H, Donat F, Gaud C, Necciarri J. Pharmacokinetics of clopidogrel. *Seminars Thromb Haemost* 1999;25(Suppl2):25-8.
- Easton JD. Clinical aspects of the use of clopidogrel, a new antiplatelet agent. *Seminars Thromb Haemost* 1999;25(Suppl2):69-78.
- Bennet C, Connors J, Carwile J, Moake J, Bell W, Tarantolo S, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000;342:1773-7.
- The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.
- Jordan R, Mascelli MA. Pharmacological differentiation of GP IIb/IIIa inhibitors. *Eur Heart J Supplements* 1999;1(SupplE):E3-E10.
- Kiss RG. A thrombocytá glycoprotein IIb/IIIa bénítók hatásmechanizmusa. *TAO* 1999;1(Suppl.2a):13-24.
- Fox KAA. Comparing trials of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. *Eur Heart J Supplements* 1999;1(SupplR):R10-R17.
- Keltai M. A glycoprotein IIb/IIIa blokkolók hatékonyságát igazoló klinikai vizsgálatok. *TAO* 1999;1(Suppl2a):25-35.
- Mascelli M, Lance E, Wagner C. Abciximab (7E3) pharmacodynamics demonstrates an extended and gradual recover from GPIIb/IIIa blockade. *Circulation* 1996;95:809-13.
- Chew DP, Moliterno DJ. Critical appraisal of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2028-35.
- Bhatt DL, Topol EJ. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *JAMA* 2000;284:1549-58.
- Blaskó Gy. A vér alvadását gátló gyógyszerek II. Thrombocytáaggregáció-gátlók. *Gyógyszereink* 1998;48:1-12.
- Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K,

- et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988;926:313-6.
49. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
  50. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeld D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
  51. MRC General Practice Research Framework: Thrombosis prevention trial: randomized factorial comparison of low intensity oral anticoagulation with warfarin and low dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in high risk men. *Lancet* 1998;351:233-41.
  52. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-20.
  53. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients: Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *New Engl J Med* 1989;321:501-7.
  54. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
  55. Lewis H, Davis J, Archibald D, Steinke W, Smitherman T, Doherty J, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men in unstable angina: Results of Veteran Administration (VA) Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309:396-403.
  56. Cairns J, Gent M, Singer J, Finnie K, Froggatt G, Holder D, et al. Aspirin, sulfapyrazone, or both in unstable angina: Results of a Canadian multicentre trial. *N Engl J Med* 1985;313:1369-75.
  57. Theroux P, Quimet H, McCans J, Latour J, Joly P, Levy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105-11.
  58. The RISC Group: Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and iv. heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990;336:827-30.
  59. Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scutintio D, Cimminiello C, Aguglia F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. *Circulation* 1990;82:17-26.
  60. Mitka M. Results of CURE trial for acute coronary syndrome. *JAMA* 2001;285:1828-9.
  61. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
  62. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischaemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
  63. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. PRISM-PLUS Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
  64. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. The Paragon Investigators. Platelet antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation* 1998;97:2386-95.
  65. Kleiman NS, Califf RM. Results from late-breaking clinical trials sessions at ACCS 2000 and ACC 2000. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:310-25.
  66. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
  67. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999;99:2720-32.
  68. Keltai M. Regionális különbségek az invazív beavatkozások gyakoriságában befolyásolják az instabil anginás betegek prognózisát. *Card Hung* 1999;(Suppl2):68.
  69. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-II. Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ* 1994;308:159-68.
  70. Bertrand ME, Allain H, Lablanche JM, et al. Results of a randomized trial of ticlopidine versus placebo for prevention of acute closure and restenosis after coronary angioplasty (PTCA). The TACT study. XIIIth Congress of the European Society of Cardiology (abstract) 1990;(Suppl):P2022.
  71. Kruse KR, Greenberg CS, Tanguay JF, et al. Thrombin and fibrin activity in patients treated with anoxaparin, ticlopidin and aspirin versus the conventional coumadin regimen after elective stenting: the ENTICES trial. *J Am Cardiol* 1996;7:334A.
  72. Facchini M, Muntwyler J, Schuiki E, et al. Influence of various antithrombotic therapy methods on the incidence of subacute coronary stent occlusion, hemorrhagic complications and length of hospitalization. *Schweiz Med Wochenschr* 1998;128(3):72-9.
  73. Bertrand M, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting: the Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998;98:1597-603.
  74. Urban P, Macaya C, Rupprecht H, Kiemeneij F, Emmanuelson H, Fontanelli A, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high risk patients: the Multicenter Aspirin and Ticlopidin Trial after Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation* 1998;98:2126-32.
  75. Kastrati A, Schuhlen H, Hausleiter J, Walter H, Zitzmann-Roth E, Hadamitzky M, et al. Restenosis after coronary stent placement and randomization to a 4-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy: six-month angiographic follow-up of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) trial. *Circulation* 1997;96:462-7.
  76. Leon M, Baim D, Popma J, Gordon P, Cutlip D, Ho K, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998;339:1665-71.
  77. Berger PB, Bell MR, Grill DE, et al. Frequency of adverse clinical events in the 12 months following successful intracoronary stent placement in patients treated with aspirin and ticlopidine (without warfarin). *Am J Cardiology* 1998;331:496-501.
  78. Elsner M, Peifer A, Drexler M, et al. Clinical outcome at six months of coronary stenting followed by ticlopidine monotherapy. *Am J Cardiol* 1998;81(2):147-51.
  79. Mueller C, Buettner H, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000;101:590-3.
  80. Taniuchi M, Kurz H, Smith S, Lasala J. Ticlid or plavix post-stent (TOPPS): randomization to 2 weeks of treatment. *Am J Cardiol* 1999;84(Suppl6):68-9.
  81. Morris D. Results from late-breaking clinical trials sessions at ACCIS'99 and ACC '99. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1-8.
  82. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty: the EPIC investigation. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
  83. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularisation: the EPILOG investigation. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
  84. The CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-35.
  85. The EPISTENT Investigators: Randomized placebo-controlled and balloon angioplasty-controlled trial of assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.
  86. The IMPACT investigators: Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997;349:1422-8.
  87. The RESTORE Investigators: Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-53.