

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БЛОКАТОРА ГЛИКОПРОТЕИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ IIb/IIIa МОНАФРАМА ПРИ КОРОНАРНОМ СТЕНТИРОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Э.И. Махиянова<sup>1,2\*</sup>, А.С. Галявич<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет. 420012, Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

<sup>2</sup> Межрегиональный клинико-диагностический центр. 420101, Татарстан, Казань, ул. Карбышева, 12а

**Эффективность и безопасность блокаатора гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa монофрама при коронарном стентировании пациентов с острым инфарктом миокарда**

Э.И. Махиянова<sup>1,2\*</sup>, А.С. Галявич<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет. 420012, Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

<sup>2</sup> Межрегиональный клинико-диагностический центр. 420101, Татарстан, Казань, ул. Карбышева, 12а

**Цель.** Изучить эффективность и безопасность блокаатора гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa монофрама у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМ СПсСТ), перенесших коронарное стентирование.

**Материал и методы.** В исследование были включены 220 больных ОИМ СПсСТ, разделенных на 2 группы. Первая группа – 109 больных, которым коронарное стентирование выполняли с введением монофрама. Вторую группу составили 111 больных, которым стентирование проводили без применения данного препарата. Всем больным проведена имплантация голометаллических стентов. В течение госпитализации учитывали смертельные исходы, случаи возникновения тромбоза стента, индивидуальной непереносимости, аллергических реакций, кровотечений.

**Результаты.** В группе монофрама отмечено 3 (2,75%) случая тромбоза стента, в группе контроля – 4 (3,6%). Отмечена хорошая переносимость монофрама у всех больных. Аллергических реакций, больших или малых кровотечений отмечено не было. Количество повторных инфарктов миокарда в течение 30 дней наблюдения было одинаковым в обеих группах.

**Заключение.** Применение монофрама при стентировании коронарных артерий у больных ОИМ СПсСТ эффективно и безопасно.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, коронарное стентирование, монофрам.

**РФК 2011;7(4): 452-456**

**Efficacy and safety of glycoprotein IIb/IIIa blocker monofram in coronary stenting in patients with acute myocardial infarction**

E.I. Makhiyanova<sup>1,2\*</sup>, A.S. Galyavich<sup>1,2</sup>

Kazan State Medical University. Butlerova ul. 49, Kazan, Tatarstan, 420012 Russia

Interregional Clinical and Diagnostic Center. Karbysheva ul. 12a, Kazan, Tatarstan, 420101 Russia

**Aim.** To study of efficacy and safety of glycoprotein IIb/IIIa blocker monofram in acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients, underwent coronary stenting.

**Material and methods.** 220 STEMI patients were included in the trial; they were split into two groups. 109 patients of the first group were underwent coronary stenting with i/v monofram therapy. Coronary stenting without monofram therapy was performed in 111 patients of the second group. Bare metal stents were used in all patients. Deaths, stent thrombosis, individual intolerance, allergic reactions, bleeding were registered during hospitalization.

**Results.** There were 3 (2.75%) cases of stent thrombosis in monofram group and 4 (3.6%) ones - in the control group. Good tolerance of monofram was observed in all patients. There were no allergic reactions, major and minor bleedings. Reinfarction rate was similar in both groups during 30 days observational period.

**Conclusions.** Monofram therapy is effective and safe in acute STEMI patients underwent coronary stenting.

**Key words:** acute myocardial infarction, coronary stenting, monofram.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):452-456**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elzamakhiyanova@yandex.ru

## Введение

Антагонисты (блокаторы) гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa (ГПР IIb/IIIa) – наиболее эффективные антитромбоцитарные агенты, влияющие на конечную и ключевую стадии агрегации тромбоцитов. Взаимодействие ГПР тромбоцитов со своими лигандами является основным моментом в процессе тромбообразования [1]. Каждый тромбоцит имеет на своей поверхности около 80 000 ГПР IIb/IIIa [2]. Блокаторы ГПР IIb/IIIa препятствуют взаимодействию фибриногена с ГПР IIb/IIIa, предотвращая дальнейшую агрегацию тромбоцитов и прогрессирование тромбоза [3]. На се-

годняшний день существуют несколько представителей данного класса препаратов.

Дополнительное назначение антагонистов ГПР IIb/IIIa, особенно абциксимаба, ассоциировано с улучшением реперфузии, сохранением функции левого желудочка и клинических исходов у пациентов после первичной коронарной ангиопластики [4-14].

В Российской Федерации был разработан аналог абциксимаба, созданный на основе моноклональных антител, препарат «Монафрам». Монафрам (ранее применявшееся название «фрамон») – первый отечественный антиагрегант группы ГПР IIb/IIIa, производимый совместно «Экспериментальным производством медико-биологических препаратов РКНПК» и фирмой ЗАО «Фрамон» [15, 16]. Действующее начало монофрама – F(ab')<sub>2</sub> – фрагменты мышинового моноантитела ФраМон, которое направлено против ГПР IIb/IIIa и способно ингибировать функциональную ак-

Сведения об авторах:

**Махиянова Эльза Ильдаровна** – аспирант кафедры факультетской терапии КазГМУ

**Галявич Альберт Сарварович** – д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

тивность этого рецептора [15, 17-19]. Антитело ФраМон является оригинальным и отличается от моноантитела 7 E3, на основе которого создан абциксимаб; эти антитела взаимодействуют с разными эпитопами ГПР IIb/IIIa. Результаты, полученные при исследовании антиагрегационных эффектов монофрама *in vitro* и при внутривенном введении, показали, что по способности ингибировать агрегацию тромбоцитов монофрам не уступает абциксимабу. Согласно имеющимся данным, применение монофрама более чем в 3 раза (с 11% до 3%) снижает количество неблагоприятных исходов у больных высокого риска, которым проводится ангиопластика. Продемонстрирована относительно низкая частота таких побочных эффектов, как кровотечения, тромбоцитопения, иммунный ответ, отсутствие аллергических реакций [15].

На сегодняшний день имеется небольшое количество исследований по применению монофрама у больных острым коронарным синдромом (ОКС).

Целью работы являлось изучение эффективности, безопасности применения монофрама, его переносимости у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМ СПсСТ), которым было проведено стентирование коронарных артерий.

## Материал и методы

В исследование были включены 220 больных с ОИМ СПсСТ.

Критерии включения в исследование: 1) ОИМ СПсСТ; 2) стентирование инфаркт-связанной артерии, проводимое в острую стадию ИМ СПсСТ.

Критерии невключения: 1) баллонная ангиопластика сосуда без имплантации стента; 2) ангиопластика коронарных артерий в анамнезе; 3) операции на сердце в анамнезе; 4) впервые выявленные либо давностью менее 5 лет онкологические заболевания; 5) постоянная форма фибрилляции (трепетания) предсердий; 6) состояния (заболевания), характеризующиеся повышенным риском кровотечения (активное внутреннее кровотечение, большие хирургические операции в последние 2 мес; геморрагический диатез).

Всеми больными до проведения ангиопластики было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Всем больным, участвовавшим в исследовании, в острую стадию инфаркта миокарда проводилась чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) с имплантацией голометаллических стентов. До проведения ангиопластики пациенты обеих групп принимали ацетилсалициловую кислоту (АСК) (250-500 мг/сут), нагрузочную дозу клопидогрела (плавикс в дозе 300-600 мг/сут). Прием данных антиагрегантов (АСК 100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут) продолжался в течение всей госпитализации.

Пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа — 109 больных (35 женщин, 74 мужчин), которым коронарное стентирование выполняли с введением монофрама.

Пациентам первой группы монофрам вводили внутривенно в дозе 0,25 мг/кг в 10-20 мл физиологического раствора в течение нескольких минут перед ЧТКА. В группе больных, которым стентирование выполнялось с применением монофрама, гепарин вводили перед началом процедуры в виде болюса (4000 ЕД) с последующим его дробным введением до достижения активированного времени свертывания (АВС) 200-300 с. В процессе ангиопластики измеряли АВС и при значениях АВС менее 200 с болюсно вводили гепарин (12-20 ЕД/кг). После ангиопластики введение гепарина прекращали. Устройство доступа удаляли из бедренной артерии не позже 6 ч после процедуры, участок доступа прижимали, прикладывая давящий валик.

Вторую группу (контроль) составили 111 больных (30 женщин, 81 мужчина), которым стентирование коронарных артерий проводили без применения данного препарата. Инфузия гепарина продолжалась в течение 16-24 ч.

Все больные в течение первых 2-3 сут наблюдались в блоке интенсивной терапии. Осуществлялось мониторинг артериального давления (АД), электрокардиограммы, частоты сердечных сокращений (ЧСС), температуры тела, проводилось физикальное обследование, в том числе оценка возникновения геморрагий, аллергических проявлений, случаев индивидуальной непереносимости. Далее эти показатели контролировались в течение всего периода госпитализации.

Проводились следующие лабораторные исследования:

- общий анализ крови, в том числе подсчет количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов; определение гематокрита, уровня гемоглобина (при поступлении в стационар, после ЧТКА, в течение госпитализации, перед выпиской);

- биохимический анализ крови, включая исследование липидного спектра (холестерин общий, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности, триглицериды), уровня креатинина, мочевины (при поступлении в стационар, в течение госпитализации, перед выпиской);

- определение маркеров некроза миокарда: тропонин I (при поступлении в стационар, далее в динамике);

- гемокоагулологические тесты — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (при поступлении в стационар, через 24 ч, в течение госпитализации, перед выпиской), АВС (в ходе ЧТКА).

После проведения ЧТКА больные находились под наблюдением в течение периода госпитализации. Оценивалась переносимость монофрама, учитывались

Табл. 1. Характеристика включенных в исследование пациентов (M±SD)

Параметр	Группа монофрама	Контрольная группа	p
Возраст, годы	61,24±12,18	58,08±11,36	нд
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,45±4,12	27,57±4,89	нд
Систолическое АД, мм рт.ст.	141,56±26,75	139±26,3	нд
Диастолическое АД, мм рт.ст.	86,73±16,3	84,16±14,84	нд
ЧСС, уд/мин	78,3±14,81	76,11±18,65	нд
Время от начала болевого приступа до госпитализации, мин	224,82±181,03	199,504±115,48	нд
Время от момента госпитализации до начала ЧТКА, мин	95,37±125,76	94,02±139,87	нд
Тромбоциты, количество клеток × 10 <sup>9</sup> /л	205,19±47,05	205,37±57,62	нд
Эритроциты, количество клеток × 10 <sup>12</sup> /л	4,45±0,59	4,38±0,67	нд
Гемоглобин, г/л	138,82±18,41	138,64±15,62	нд
Лейкоциты, количество клеток × 10 <sup>9</sup> /л	11,12±4,16	12,31±4,11	0,032
Тропонин I, нг/л	137,69±64,76	88,97±73,11	нд
АЧТВ, сек	107,89±74,58	112,85±72,89	нд
Креатинин, мкмоль/л	89,12±31,03	84,11±26,53	нд
ЛПНП, ммоль/л	3,88±1,28	3,78±1,02	нд

случаи возникновения тромбоза стента, кровотечения, аллергических реакций.

В течение госпитализации оценивались смертельные исходы, случаи возникновения тромбоза стента, индивидуальной непереносимости, аллергических реакций, кровотечений.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel. Достоверность различий между количественными показателями определяли с помощью критерия t-Стьюдента для средних величин.

## Результаты

Основные клинические показатели больных обеих групп приведены в табл. 1. По всем показателям, включая пол, возраст, данные общего и биохимического анализа крови, исследуемые группы не различались.

В группе применения монофрама в течение госпитализации имели место 2 смертельных исхода: 1) больной (мужчина, 78 лет) ОИМ нижней стенки левого желудочка (ЛЖ) с распространением на правый желудочек, осложненный кардиогенным шоком, полной синоатриальной блокадой с замещающим ритмом из атриоventрикулярного соединения, умер в течение первых суток после стентирования правой коронарной артерии (ПКА); на аутопсии выявлен разрыв миокарда с развитием гемотампонады; 2) больная (76 лет) ОИМ передне-боковой стенки ЛЖ, осложненный кардиогенным шоком, отёком легких; умерла через несколько часов после стентирования передней межжелудочковой ветви

(ПМЖВ); на аутопсии выявлен разрыв миокарда с развитием гемотампонады.

В течение госпитализации в группе применения монофрама отмечены 3 случая тромбоза стента, диагностика которого основывалась на клинической картине и результатах коронароангиографии (КАГ) (наличие тромботических масс в области ранее установленного стента, снижение (отсутствие) кровотока в стентированной коронарной артерии): 1) тромбоз стента ПМЖВ, возникший на восьмой день после стентирования, в связи с чем проведена баллонная ангиопластика (БАП) ПМЖВ; 2) тромбоз стента ПМЖВ, возникший на четвертые сутки после стентирования ПМЖВ, в связи с чем проведено рестентирование с введением монофрама; 3) тромбоз стента ПМЖВ, возникший на пятый день после стентирования, — проведена БАП, рестентирование ПМЖВ.

В группе ангиопластики без введения монофрама в течение госпитализации имели место 4 случая тромбоза стента: 1) тромбоз стента огибающей артерии (ОА), возникший через несколько часов после стентирования, в связи с чем проведена баллонная ангиопластика ОА; 2) тромбоз стента ПКА, возникший на третий день после стентирования ПКА, — проведена БАП ПКА; 3) тромбоз стента ПМЖВ, возникший через несколько часов после стентирования, — проведено рестентирование ПМЖВ; 4) тромбоз стента ПКА, возникший через несколько часов после стентирования ПКА, — произведена экстракция тромба.

Переносимость монофрама была хорошей у всех больных. Случаев аллергических реакций на его вве-

дение не наблюдалось. Больших, малых кровотечений не отмечено.

На 30-дневном сроке после ИМ в каждой из групп имел место 1 случай госпитализации по поводу повторного ИМ. Пациентка (женщина, 55 лет) с ИМ передне-боковой стенки левого желудочка, по поводу которого было проведено стентирование ПМЖВ с введением монофрама, была госпитализирована в связи с повторным ИМ передне-боковой стенки в ту же клинику, где проводилось первоначальное коронарное вмешательство. Согласно результатам повторной КАГ, ранее установленный стент проходим. У пациента (мужчина, 45 лет) с ИМ ниже-боковой стенки левого желудочка, в связи с чем было проведено стентирование ОА, попытки реканализации ПКА, а также повторная БАП ОА (вследствие острого тромбоза стента, развившегося через несколько часов после коронарного стентирования), в течение 30-дневного периода имел место повторный ИМ. Оценить состояние коронарного русла при повторном ИМ не представляется возможным в виду госпитализации пациента в клинику без возможности проведения КАГ.

## Обсуждение результатов

Исследования по изучению эффективности блокаторов ГПР IIb/IIIa ведутся с начала 90-х годов. Первым изученным препаратом был абциксимаб. Среди блокаторов ГПР IIb/IIIa наилучшие результаты в клинических испытаниях при проведении ангиопластики коронарных артерий были получены при использовании абциксимаба [4,5]. Применительно к тирофибану, эптифибатида имеются данные исследований RESTORE, ESPRIT [6,7]. В крупные многоцентровые рандомизированные исследования EPIC, EPILOG, CAPTURE были включены более десяти тыс пациентов. В исследовании EPIC выявлено, что абциксимаб значительно снижает риск развития тромботических осложнений после ангиопластики коронарных артерий [8]. Доказана высокая эффективность абциксимаба при экстренной ангиопластике, выполненной на фоне острого инфаркта

миокарда (исследование CAPTURE) [9]. В исследовании EPISTENT [10], в котором сравнивалась эффективность стентирования с применением абциксимаба, стентирования и стандартной антиагрегантной терапии, ангиопластики с введением абциксимаба, выявлено, что данный антагонист ГПР IIb/IIIa снижает риск развития тромботических осложнений на сроке 30 дн после вмешательства. Исследование TARGET, в котором проводилось прямое сравнение абциксимаба и тирофибана при проведении ЧТКА у стабильных больных и у пациентов с ОКС [14], показало, что абциксимаб превосходит по эффективности тирофибан.

В результате клинических испытаний монофрама при ангиопластике высокого риска, включавших больных ОКС, ОИМ, нестабильной стенокардией, стенокардией напряжения, выявлено, что введение монофрама снижает число неблагоприятных исходов в течение первых сут, первого мес и на сроке 6 мес после вмешательства [16]. Применение монофрама не вызывало индивидуальной непереносимости, аллергических реакций, геморрагических осложнений [16].

Наше исследование, включавшее больных ОИМ СПсСТ, которым в острый период заболевания производилось стентирование инфаркт-зависимой артерии, показало, что применение монофрама было эффективно, не вызывало индивидуальной непереносимости, аллергических реакций, геморрагических осложнений.

## Заключение

Внутривенное введение монофрама в дозе 0,25мг/кг не вызвало аллергических реакций, геморрагических осложнений. Частота тромбоза стента в группе контроля составила 3,6% по сравнению с 2,75% в группе применения монофрама. Количество повторных инфарктов миокарда на 30-дневном сроке наблюдения было одинаково в обеих группах (по одному случаю в каждой группе). Полученные данные свидетельствуют, что применение монофрама при стентировании коронарных артерий у больных ОИМ СПсСТ эффективно и безопасно.

## Литература

1. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R. et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update; consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002; 106: 388-91.
2. Wagner C.L., Neblock D.S., Weisman H.F., Collier B.S., Jordan R.E. Analysis of GPIIb/IIIa receptor number by quantification of 7E3 binding to human platelets. *Blood*. 1996;88: 907-914.
3. De Jong M.J., Wright S.L. New adjunctive therapy for ischemic syndromes. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1999;11: 355-371.
4. Collier B.S. Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions. *Thromb Haemost* 2001;86: 427-443.
5. Brown D.L., Fann C.S., Chang C.J. Meta-analysis of effectiveness and safety of abciximab versus eptifibatid or tirofiban in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2001;87: 537-541.
6. 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.
7. The ESPRIT investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;356:2037-44.
8. Moliteno D.J., Califf R.H., Ageirre F.V. EPIC Investigators. Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330: 956-61.
9. The CAPTURE Investigators. Randomized placebo controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-1435.
10. The EPISTENT Investigators. Randomized placebo controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa binding. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
11. Neumann F.J., Blasini R., Schmitt C., et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98: 2695-2701.
12. Montalescot G., Barragan P., Wittenberg O., et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 2001;344:1895-1903.
13. Antoniucci D., Rodriguez A., Hempel A., et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1879-1885.
14. The TARGET investigators. Comparison of two platelet IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344: 1888-94.
15. Mazurov A.V., Pevzner D.V., Vlasik T.N., Ruda M.Ia. Antiplatelet effects of glycoproteins IIb-IIIa antagonist monofram. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 2004;90(5):586-99. Russian (Мазуров А.В., Певзнер Д.В., Власик Т.Н., Руда М.Я. Антитромбоцитарные эффекты антагониста гликопротеинов IIb/IIIa Монафрама. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 2004;90 (5): 586-99).
16. Mazurov A.V., Pevzner D.V., Staroverov I.I. et al. Results of clinical trials of a novel glycoprotein IIb-IIIa antagonist framon in high-risk coronary angioplasty. *Kardiologiya* 2005;45(5):4-12. Russian (Мазуров А.В., Певзнер Д.В., Староверов И.И. и др. Результаты клинических испытаний нового антагониста гликопротеинов IIb/IIIa монофрама при коронарной ангиопластике высокого риска. *Кардиология* 2005;5: 4-12).
17. Mazurov A.V., Pevzner D.V., Khaspekova S.G. et al. Inhibition of thrombocyte aggregation by F(ab')<sub>2</sub>-fragments of monoclonal antibodies FraMon (CRC64) to glycoproteins IIb-IIIa. *Ter Arkh* 2001;73(9):66-73. Russian (Мазуров А.В., Певзнер Д.В., Хаспекова С.Г. и др. Ингибирование агрегации тромбоцитов F(ab')<sub>2</sub>-фрагментами моноклонального антитела ФраМон (CRC64) против гликопротеидов IIb/IIIa. Исследование in vitro при введении здоровым добровольцам. *Тер арх* 2001;73: 66-73).
18. Mazurov A.V., Pevzner D.V., Semenov A.V. et al. Pharmacodynamics, safety, and clinical effects of a novel glycoprotein IIb/IIIa antagonist framon during high risk coronary angioplasty. *Kardiologiya* 2002;42(6):8-17. Russian (Мазуров А.В., Певзнер Д.В., Семенов А.В. и др. Фармакодинамика, безопасность и клинические эффекты нового антагониста гликопротеидов IIb/IIIa фрамона при коронарной ангиопластике высокого риска. *Кардиология* 2002;42: 8-17).
19. Mazurov A.V., Pevzner D.V., Antonova O.A. et al. Safety, inhibition of platelet aggregation and pharmacokinetics of F(ab')<sub>2</sub> fragments of the anti-glycoprotein IIb/IIIa monoclonal antibody FRaMon in high-risk coronary angioplasty. *Platelets* 2002;13: 465-477.

Поступила 09.03.2011

Принята в печать 28.03.2011