

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-11-36-44

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ: АНТИАГРЕГАНТЫ, УСТРАНЯЮЩИЕ ДЕЙСТВИЕ ТРОМБОКСАНА А₂ И АДЕНОЗИНДИФОСФАТА

Д. А. Еникеева, Н. Г. Бондарчук¹

Представлены данные о механизме действия, клиническом применении и побочных эффектах антиагрегантов, препятствующих действию тромбоксана А₂ и АДФ. Рассматриваются вопросы возникновения резистентности к основным препаратам этих групп и возможные пути их преодоления. Приводятся сравнительные характеристики отдельных препаратов по показателям эффективности и безопасности, а также сведения об особенностях их применения. Обсуждены новые подходы к созданию эффективных и безопасных препаратов.

Ключевые слова: антиагреганты; ацетилсалициловая кислота; тромбоксан А₂; простаглицлин; АДФ; P2Y₁₂-рецепторы; тиенопиридины; клопидогрел; прасугрел; тикагрелор; кангрелор.

Несмотря на определенные успехи лекарственного и хирургического методов лечения тромбозов, образование тромбов в кровеносных сосудах, в том числе в коронарных артериях и артериях мозга, остается частой причиной высоких показателей смертности. Для предупреждения тромбообразования в артериальных сосудах, в основном, используют лекарственные средства (ЛС), препятствующие этому процессу на ранних этапах, угнетающие адгезию и агрегацию тромбоцитов. Эффективность антиагрегантов при сердечно-сосудистых заболеваниях доказана в многочисленных многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях. Применение наиболее изученных препаратов этой группы рассматривается как рутинный метод вторичной профилактики и лечения инфаркта миокарда и ишемических поражений головного мозга.

Принято считать, что наиболее частой причиной образования тромбов в артериальных сосудах является повреждение эндотелия, которое может быть вызвано разрывом атеросклеротической бляшки [49, 6]. Процесс тромбообразования начинается с **адгезии тромбоцитов** вследствие их связывания с коллагеном (непосредственно или через фактор фон Виллебранда), а также с другими белками субэндотелия в месте повреждения сосудистой стенки [5, 19, 43].

Коллаген и фактор фон Виллебранда, повышая концентрацию цитоплазматического Ca²⁺, вызывают активацию тромбоцитов, результатами которой являются изменение их формы, высвобождение в кровотоки со-

держимого секреторных гранул, а также синтез и высвобождение тромбоксана А₂ (ТхА₂) [26, 43, 59].

Из наиболее многочисленных и крупных альфа-гранул тромбоцитов высвобождаются вещества, участвующие в реакции гемокоагуляции, воспаления, иммунных и репарационных процессах: факторы роста, фактор 4, нейтрализующий гепарин, иммуноглобулины, Р-селектин, факторы свертывания крови и др. Плотные тромбоцитарные гранулы являются источником таких веществ как АДФ и серотонин. Попадая в кровотоки, эти вещества, а также ТхА₂, вовлекают все большее количество тромбоцитов в процессы активации и агрегации [26].

Агрегация тромбоцитов является результатом изменения конформации гликопротеиновых комплексов Пб/Ша (α.Пбβ3, GPIIb – IIIa), представленных на мембране тромбоцитов, вследствие чего они приобретают способность связывать фибриноген. Молекула фибриногена имеет 2 участка связывания для GPIIb – IIIa и таким образом может объединить между собой 2 тромбоцита. Такая же способность объединять тромбоциты свойственна фактору фон Виллебранда [26, 43]. В мембране тромбоцитов обнаружено от 40000 до 80000 и более GPIIb – IIIa, способных связывать фибриноген, поэтому между тромбоцитами могут возникать множественные перекрестные связи, что приводит к образованию тромбоцитарных агрегатов [59]. Агрегацию также индуцируют тромбин, фактор активации тромбоцитов, адреналин, серотонин и некоторые другие вещества. Агрегации тромбоцитов препятствуют простаглицлин (ПГ₂) и эндотелиальный релаксирующий фактор (NO), выделяемые эндотелием. ПГ₂ через IP-рецепторы активирует аденилатциклазу

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Россия, Москва, Трубетцкая ул., д.8 с.1; dilara_enikeeva@mail.ru; тел.: (8958)8239757 mma-pharm@mail.ru; тел.: (89057)252887

и повышает уровень цАМФ, а NO, проникая в тромбоциты и активируя гуанилатциклазу, повышает образование цГМФ [34]. В результате в тромбоцитах снижается концентрация цитоплазматического Ca^{2+} . Подобно ПГ₂ действуют простагландины D₂ и E₁, высвобождаемые в кровоток эндотелиальными и некоторыми другими клетками [26]. При повреждении эндотелия действие стимуляторов агрегации становится доминирующим. Повышение уровня цАМФ в тромбоцитах, вызываемое ПГ₂, устраняется АДФ, который ингибирует аденилатциклазу, определенное значение при снижении уровня цАМФ имеет и повышение активности тромбоцитарных фосфодиэстераз (ФДЭ) [34].

Кроме того, при активации тромбоцитов на наружной поверхности их мембран экспонируется гликопротеин альфа-гранул Р-селектин, который обладает способностью связываться с лейкоцитами. Это связывание осуществляется при участии специфического лиганда PSGL1 (P selectin glycoprotein ligand 1) на поверхности лейкоцитов и завершается образованием тромбоцитарно-лейкоцитарных конъюгатов, формирующих тромб [12, 26]. В состав тромба также входят фрагменты или микрочастицы тромбоцитов, образующиеся при их разрушении [42]. Тромбоцитарные тромбы частично разрушаются вследствие процесса дезагрегации, а также размываются током крови, что может привести к эмболии дистальных сосудов.

Активированные тромбоциты, их микрочастицы и тромбоцитарно-лейкоцитарные конъюгаты образуют каталитическую поверхность, выполняющую роль матрицы, на которой плазменные факторы свертывания крови взаимодействуют друг с другом, что ускоряет образование тромбина и затем фибрина. Агрегация тромбоцитов и свертывание крови взаимосвязаны. Преобладание того или иного процесса в механизме тромбообразования во многом зависит от скорости кровотока. В венозных сосудах, где скорость кровотока невелика, преобладает процесс свертывания крови, вследствие чего антиагреганты малоэффективны при венозных тромбозах [6, 43].

Поскольку адгезия и агрегация тромбоцитов имеют большее значение для образования тромбов при повреждении эндотелия (в том числе в стенозированных артериях) [26], применение антиагрегантов рассматривается как эффективная стратегия профилактики и лечения нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, инсульта и тромбоза периферических артерий.

Средства, препятствующие агрегации тромбоцитов (антиагреганты)

Направленность действия антиагрегантов, которые в настоящее время широко применяют в клинической практике, связана с устранением действия на тромбоциты 2 медиаторов агрегации: тромбоксана A₂ и АДФ [51].

Другие доступные антиагреганты, а именно средства, ингибирующие ФДЭ и повышающие концентрацию аденозина (дипиридамола и цилостазола), а также

блокаторы GРIb/Ша-рецепторов, связывающих фибриноген (абциксимаб, тирофибан и эптифибатид), имеют ограниченное применение. Кроме того, блокаторы GРIb/Ша назначают только внутривенно при операциях на коронарных сосудах.

В последние годы наметились новые тенденции создания ЛС, угнетающих как агрегацию (ингибитор тромбина ворапаксар), так и адгезию тромбоцитов, исследуется возможность и перспективы применения блокатора гликопротеина VI тромбоцитов, который является основным рецептором для коллагена.

Средства, ингибирующие синтез и действие тромбоксана A₂

TxA₂ синтезируется из арахидоновой кислоты, которая образуется из мембранных фосфолипидов при участии фосфолипазы A₂ (ФЛА₂), в 2 этапа: вначале под действием циклооксигеназы (ЦОГ) синтезируется простагландин (ПГ) H₂, затем при участии тромбоксансинтетазы ПГH₂ превращается в TxA₂ (рис. 1). Действуя на рецепторы, связанные с C_q-белками, TxA₂ активирует фосфолипазу C и ускоряет образование инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3) и диацилглицерола, который через протеинкиназу C повышает активность ФЛА₂ [43]. IP3 вызывает высвобождение Ca^{2+} из системы плотных микротрубочек, выполняющих в тромбоцитах роль кальциевого депо, что приводит к активации и агрегации тромбоцитов [6, 43]. Высвобождение провоспалительных медиаторов из альфа-гранул способствует вовлечению лейкоцитов и образованию лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, а также стимулирует процессы воспаления и ремоделирования сосудистой стенки [41, 50, 55]. Кроме тромбоцитов, тромбоксановые рецепторы обнаружены на лейкоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, в миокарде. Следует отметить, что при сердечно-сосудистых заболеваниях количество тромбоксановых рецепторов на мембранах клеток увеличивается. В частности, повышение их обнаружено в сосудах, пораженных атеросклерозом [17, 52].

Основным и наиболее широко используемым способом воздействия на TxA₂ до сих пор является ингибирование его синтеза ацетилсалициловой кислотой.

Ацетилсалициловая кислота была синтезирована в 1887 г. и с 1889 г. применяется как противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее средство. Механизм антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоты (АСК) достаточно хорошо изучен и объясняется необратимым ингибированием тромбоцитарной ЦОГ-1 вследствие ацетилирования гидроксильной группы остатка серина (Ser 529), что блокирует доступ арахидоновой кислоты к каталитическому центру фермента (Tyr 385) [17, 22, 45]. При этом АСК также уменьшает синтез в эндотелиальных клетках ПГ₂ и некоторых других простагландинов, обладающих антиагрегантным действием (рис. 1). Однако путем подбора соответствующих доз и режима назначе-

ния можно добиться преимущественного действия АСК на синтез TxA_2 , что объясняется существенными различиями между эндотелиальными клетками и тромбоцитами, в которых отсутствует ядро и, следовательно, нет ресинтеза белка [4, 28]. Необратимое ингибирование ЦОГ приводит к нарушению образования TxA_2 , сохраняющемуся на протяжении всей жизни тромбоцита — в течение 7–10 дней [6, 22]. В противоположность этому в клетках эндотелия сосудов происходит ресинтез ЦОГ, и образование PGI_2 может восстановиться уже через несколько часов после приема препарата [43]. Для подавления синтеза TxA_2 в новых тромбоцитах, содержащих ЦОГ, как правило, достаточно назначать АСК один раз в сутки. Кроме того, в тромбоцитах преимущественно присутствует ЦОГ-1, для ингибирования которой требуется применение АСК в меньших дозах, чем для ингибирования ЦОГ-2 в эндотелиальных клетках (ЦОГ-2 ацетируется в положении Ser 516 и этот процесс протекает с меньшей интенсивностью, чем ацетилирование ЦОГ-1) [22]. Определенное значение может иметь также тот факт, что АСК на 30–50 % подвергается пресистемному деацетилированию карбоксиэстеразами печени, вследствие чего концентрация АСК в крови воротной вены, где она действует на циркулирующие тромбоциты, оказывается выше, чем в системном кровотоке [26, 43]. Известно также, что АСК ингибирует ЦОГ не только в тромбоцитах, но и в мегакариоцитах костного мозга [45]. В связи с указанными особенностями в качестве антиагреганта АСК рекомендуют принимать в небольших дозах (в среднем порядка 100 мг) [5]. Между тем было показано, что даже в малых дозах (80 мг) АСК снижает концентрацию метаболитов PGI_2 в моче приблизительно на 50 % при снижении метаболитов TxA_2 — на 80 % [34].

При отсутствии противопоказаний АСК назначают при нестабильной стенокардии, для вторичной профилактики инфаркта миокарда, ишемического инсульта и тромбозов периферических артерий, а также для предупреждения образования тромбов при операциях на коронарных сосудах. Эффективность АСК как средства вторичной профилактики инфаркта миокарда подтверждена результатами многочисленных клинических исследований и длительным опытом применения [7, 58]. Необходимость применения АСК для первичной профилактики инфаркта миокарда не является столь очевидной [43].

Как антитромботическое средство АСК принимают внутрь в дозах 75–150 мг в день на протяжении длительного времени (по отдельным показаниям и в качестве нагрузочной дозы для быстрого достижения эффекта назначают 300–325 мг). Было показано, что увеличение суточной дозы до 325 мг не имело преимуществ в предупреждении тромбоза при вторичной профилактике инфаркта миокарда (26 % в сравнении с 32 %) [49, 58], но повышало риск кровотечений, в том

числе желудочно-кишечных и черепно-мозговых (CURRENT-OASIS 7) [35, 59].

В последние годы обсуждается вопрос развития резистентности к АСК, что может быть связано с различными факторами, в том числе с мутациями генов, кодирующих синтез ЦОГ, генетически детерминированным увеличением количества тромбоксановых рецепторов, а также с нарушением всасывания препарата или с увеличением скорости оборота тромбоцитов (при сахарном диабете и некоторых других заболеваниях) [23]. Было показано, что ускоренный оборот тромбоцитов после аортокоронарного шунтирования может привести к увеличению уровня ЦОГ в тромбоцитах с 10 до 60 %. Кроме того, для синтеза TxA_2 тромбоциты могут использовать PGH_2 , синтезированный в эндотелиальных клетках и моноцитах под действием ЦОГ (трансцеллюлярный синтез) [22, 49]. В результате однократный прием АСК в малых дозах может оказаться недостаточным для эффективного подавления синтеза TxA_2 . Поэтому в таких ситуациях считают целесообразным более частое назначение препарата [2, 45]. В этой связи интересны сообщения о более эффективном подавлении синтеза TxA_2 при двукратном приеме АСК в дозе 75 мг в течение 3 мес после аортокоронарного шунтирования по сравнению с однократным приемом препарата в той же дозе [28]. В то же время следует учитывать, что частое применение АСК может сопровождаться существенным снижением синтеза PGI_2 и, следовательно, антиагрегантного эффекта препарата.

Наиболее часто возникающий побочный эффект АСК — изъязвление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ульцерогенный эффект), также как ее антиагрегантное действие обусловлено угнетением ЦОГ-1 в слизистой оболочке желудка и, как следствие, нарушением образования PGI_2 и PGE_2 , которые оказывают антисекреторное и гастропротекторное действие [1, 48]. Для уменьшения ульцерогенного действия созданы препараты АСК с кишечнорастворимым покрытием — Аспирин кардио, Тромбо АСС и другие, в которых действующее вещество заключено в оболочку, растворяющуюся в тонком кишечнике. Такие препараты действуют медленнее, однако при длительном применении они мало отличаются по эффективности от таблеток, всасывающихся в желудке [2, 54], но вызывают больше побочных эффектов со стороны кишечника. В настоящее время широкое применение нашел комбинированный препарат Кардиомагнил (желудочнорастворимая форма), в состав которого, кроме основного компонента, входит гидроксид магния, оказывающий антацидное действие.

Следует учитывать, что при ингибировании ЦОГ активируется липоксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты, что повышает образование лейкотриенов, обладающих бронхоконстрикторными свойствами. Поэтому у больных бронхиальной астмой АСК может провоцировать начало приступа (“аспири-

новая астма”). При повышенной чувствительности к АСК возможно развитие так называемой “аспириновой триады”, проявляющейся приступами удушья, заложенностью носа, ринореей (проявления полипозного риносинуста) и непереносимостью препарата [3, 7]. Могут возникнуть системные анафилактические реакции [7]. Наиболее опасным побочным эффектом АСК, также как и других антиагрегантов, являются гемorragии (желудочно-кишечные кровотечения, внутричерепные кровоизлияния) [49]. Другие НПВС не рекомендованы для предупреждения тромбоза, так как в отличие от АСК они ингибируют ЦОГ обратимо. Более того, не следует сочетать АСК с НПВС (в особенности с НПВС, содержащими карбоксильную группу), так как они конкурируют с АСК за место связывания (Arg 120) и снижают ее антиагрегантный эффект, препятствуя ацетилированию ЦОГ [23, 45].

Другой способ подавления синтеза TxA_2 — ингибирование тромбоксансинтетазы (дазоксiben) оказался неэффективным, так как он повышал уровень циклических эндопероксидов, которые так же как TxA_2 стимулируют тромбоксановые рецепторы тромбоцитов [26, 43]. Не нашли применения вещества с двойным действием, сочетающие свойства блокаторов TxA_2 -рецепторов и ингибиторов тромбоксансинтетазы (пикотамид, ридогрел), а также блокатор TxA_2 -рецепторов терутробан (Triplion, Servier Laboratories, Франция) [10], клинические исследования которого были прекращены.

Несмотря на недостатки, такие как ulcerогенное действие, опасность кровотечений, недостаточная эффективность и возникновение резистентности, АСК продолжает оставаться единственным эффективным антиагрегантом из группы ингибиторов тромбоксана A_2 .

Средства, препятствующие действию АДФ на тромбоциты

АДФ, высвобождаемый в кровоток при активации тромбоцитов, стимулирует специфические (пуриновые) рецепторы. В тромбоцитарных мембранах обнаружены 3 подтипа таких рецепторов. P_2Y_{11} -рецепторы представляют собой рецептор-управляемые (активируемые АТФ) ионные каналы, через которые осуществляется быстрый вход Ca^{2+} в клетку, что приводит к изменению формы и обратимой агрегации тромбоцитов [8, 25].

Два подтипа рецепторов, сопряженных с G-белками, обозначаются как P_2Y_1 - и P_2Y_{12} -рецепторы. P_2Y_1 -рецепторы, связанные с $\text{G}_{q/11}$ -белками, опосредуют образование IP3 и высвобождение кальция из кальциевого депо тромбоцитов. Стимуляция этих рецепторов АДФ вызывает изменение формы и обратимую агрегацию тромбоцитов [8, 24].

P_2Y_{12} -рецепторы, сопряженные с $\text{G}_{i/o}$ -белками, ингибирующими аденилатциклазу, опосредуют реакцию высвобождения и необратимую агрегацию тромбоцитов [8, 26, 36]. Через эти рецепторы АДФ снижает уро-

вень цАМФ в тромбоцитах, устраняя действие PP_2 и других стимуляторов аденилатциклазы [34], что вызывает увеличение цитоплазматической концентрации Ca^{2+} (рис. 1). Известно, что повышение уровня цАМФ сопровождается фосфорилированием VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein). Ингибирование фосфорилирования VASP под влиянием АДФ приводит к изменению конформации GPIIb – IIIa, связывающих фибриноген и, как следствие, к агрегации тромбоцитов [13, 21]. Воздействие на этот процесс используется как наиболее специфичный метод измерения эффективности антиагрегантов, препятствующих действию АДФ [13, 21].

При активации P_2Y_{12} -рецепторов снижается не только антиагрегантный эффект PP_2 , но и эффект NO, что объясняют независимым от цГМФ повышением активности фосфоинозитид-3 киназы [13, 33, 34].

Несмотря на то, что для действия АДФ на тромбоциты необходима также стимуляция P_2Y_1 -рецепторов, многими авторами подчеркивается центральная роль P_2Y_{12} -рецепторов в АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов [6, 26]. Именно этот подтип пуриновых рецепторов является мишенью для антиагрегантных средств, устраняющих эффект АДФ. К антиагрегантам, избирательно действующим на P_2Y_{12} -рецепторы, относятся: производные тиенотетрагидропиридина (тиенопиридины) клопидогрел и прасугрел, оказывающие на P_2Y_{12} -рецепторы тромбоцитов необратимое действие; обратимые антагонисты этих рецепторов — тикагрелор, кангрелор.

Производные тиенотетрагидропиридина являются пролекарствами, антиагрегантным действием обладают их активные метаболиты, которые образуются в печени под влиянием микросомальных ферментов при участии нескольких изоформ цитохрома P-450. Активные метаболиты тиенопиридинов содержат тиоловые группы, посредством которых они ковалентно и, следовательно, необратимо связываются с остатками цистеина P_2Y_{12} -рецепторов [8, 37]. Из-за необратимого характера действия эти вещества оказывают продолжительный антиагрегантный эффект, который сохраняется в течение нескольких дней после отмены препаратов [8, 26]. Первый препарат этой группы **тиклопидин** (Тиклид) начал применяться во Франции в 1978 г. [8, 40]. В настоящее время тиклопидин имеет ограниченное применение из-за его побочных эффектов (тошнота, рвота, часто диарея, кожные высыпания), наиболее опасным из которых считается нейтропения, встречающаяся по разным данным у 1 – 2,4 % больных в течение первых 3 мес лечения [7, 59]. Возможны тромбоцитопения, агранулоцитоз, редко — апластическая анемия. В связи с этим в течение первых месяцев лечения необходим систематический контроль картины крови [26, 40]. Как и все антиагреганты, может вызвать кровотечения.

Клопидогрел применяется в странах ЕС с 1998 г. [40], в настоящее время производится в РФ. Клопидо-

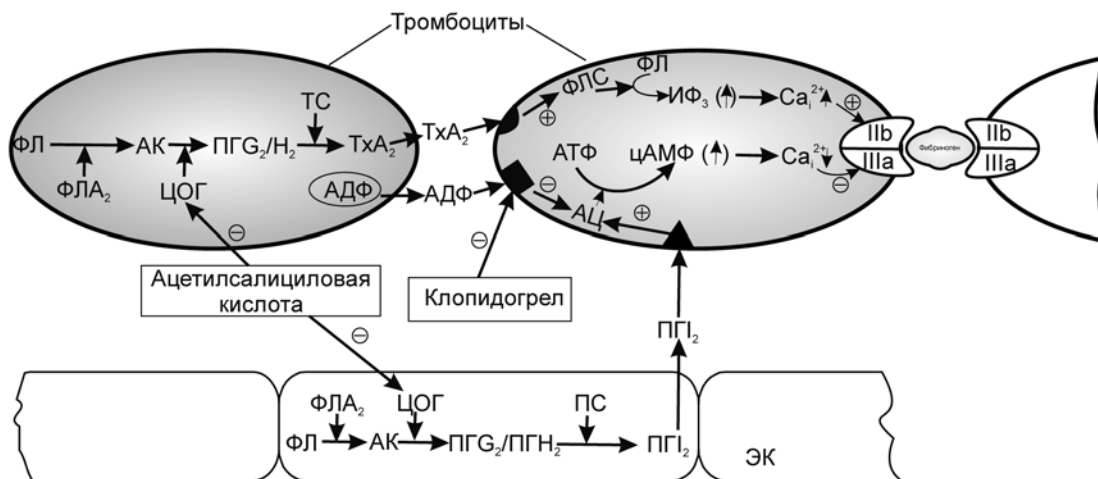


Рис. 1. Механизмы действия АСК, клопидогрела и простациклина.

ЭК — эндотелиальная клетка; ФЛ — фосфолипиды клеточных мембран; АК — арахидоновая кислота; ФЛА₂ — фосфолипаза А₂; ЦОГ — циклооксигеназа; ТС — тромбоксансинтаза; ПС — простаглицлинсинтаза; ПGG₂/H₂ — циклические эндопероксиды; ТхА₂ — тромбоксан А₂; ПГ₁₂ — простаглицлин; АЦ — аденилатциклаза; ФЛС — фосфолипаза С; ИР₃ — инозитол-1,4,5-трифосфат.

грел (КЛ) отличается от тиклопидина наличием карбоксиметильной группы в бензильном кольце и превосходит его по активности — в суточной дозе 75 мг (принимают внутрь 1 раз в день независимо от приема пищи) он вызывает такое же снижение агрегации тромбоцитов, что и тиклопидин в суточной дозе 250 мг. Для быстрого достижения максимального антиагрегантного эффекта необходимо введение нагрузочной дозы (300 – 600 мг).

Как уже отмечалось, активация тромбоцитов сопровождается экспозицией на их поверхности Р-селектина, который рассматривается в качестве маркера дегрануляции тромбоцитов [26]. Ингибирующий эффект КЛ на экспрессию Р-селектина при стимуляции тромбоцитами рецепторов был отмечен в тромбоцитах здоровых испытуемых и больных, перенесших острый инфаркт миокарда. КЛ в большей степени, чем АСК угнетает взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами, препятствуя образованию тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов [15]. Кроме того, было показано, что КЛ, блокируя P2Y₁₂-рецепторы, восстанавливает синтез NO в эндотелиальных клетках и более чем в 1000 раз усиливает ингибирующий эффект NO в отношении реакции высвобождения и агрегации тромбоцитов, вызываемых тромбином и коллагеном [13, 33]. Таким образом, КЛ и другие блокаторы P2Y₁₂-рецепторов, восстанавливая действие ПГ₁₂ и NO, способствуют восстановлению антитромбогенных свойств эндотелия сосудов [34]. Считают, что с этим отчасти связан значительный антиагрегантный эффект блокаторов P2Y₁₂-рецепторов. Показано также, что КЛ подавляет образование провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка, а также экспрессию на моноцитах тканевого фактора, препятствуя активации свертывания крови [50, 56].

Назначают КЛ по тем же показаниям, что и АСК, часто в случае непереносимости последней [7]. В последнее время обычной практикой стало применение КЛ в сочетании с АСК (комбинированные препараты), поскольку они, оказывая ингибирующее действие на разные этапы агрегации тромбоцитов, усиливают действие друг друга [20, 49]. Такая комбинированная терапия под названием *dual antiplatelet therapy* (DAPT) получила широкое распространение благодаря высокой эффективности. Однако при этом повышается опасность геморрагических осложнений [7, 29, 31]. Было показано, что относительный риск желудочно-кишечных кровотечений повышался с 3,7 для АСК и 2,8 для КЛ до 16,4 при их совместном применении [54].

Основное преимущество КЛ по сравнению с тиклопидином — меньшая выраженность побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и дерматологических реакций и, что наиболее важно, применение КЛ сопряжено с меньшим риском возникновения наиболее серьезных осложнений таких как нейтропения (0,1 %) и тромбоцитопения [6, 8].

Существенным фактором, определяющим эффективность и безопасность КЛ, является необходимость его метаболической активации. Кроме того, всасывание КЛ ограничивается Р-гликопротеином и зависит от полиморфизма гена этого транспортера [45]. Большая часть введенного КЛ (85 %) инактивируется карбоксилазами и только оставшиеся 15 % метаболизируются до активного соединения. Активный метаболит КЛ образуется в печени в процессе 2 последовательных реакций: вначале происходит окисление тиофенового кольца с образованием тиолактона (2-оксо-КЛ), а затем в результате разрыва этого кольца образуется активный метаболит, содержащий карбоксильную и тиоловую группы (рис. 2) [30].

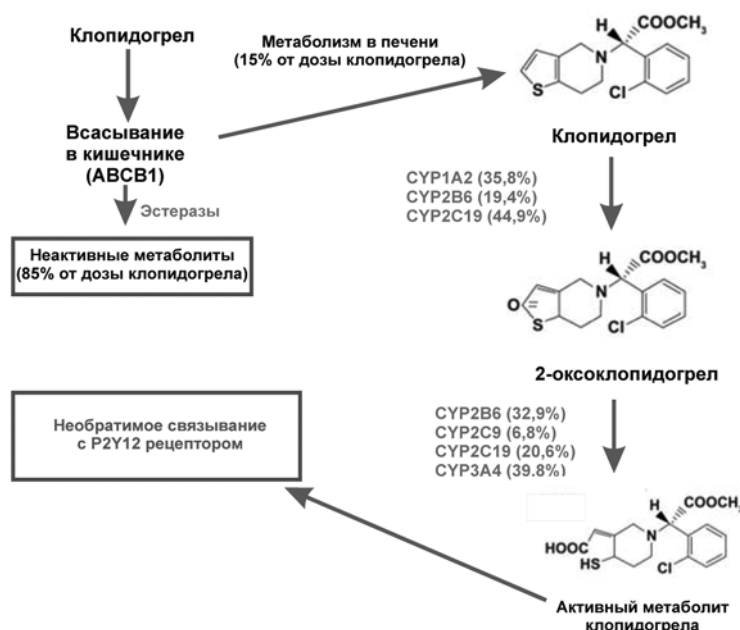


Рис. 2. Метаболизм клопидогрела. Образование активного метаболита.

Тиоловая группа определяет активность данного метаболита, так как вступая в необратимое взаимодействие с цистеином-97 P2Y₁₂-рецептора, образует с ним дисульфидные мостики [8, 37].

В реакциях метаболической активации КЛ принимают участие несколько изоформ цитохрома P450: CYP2C19 и CYP2B6, CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4 [8, 30]. CYP3A4 имеет существенное значение для активации КЛ на последней стадии (превращая около 40 % 2-оксо-КЛ в активный метаболит) (рис. 2), вследствие чего полиморфизм гена этого фермента может привести к снижению эффекта препарата [22].

CYP2C19 участвует в обеих реакциях активации клопидогрела, превращая 45 % исходного вещества в 2-оксо-КЛ и около 21 % — в активный метаболит. Обнаружены случаи полиморфизма генов, кодирующих синтез CYP2C19 [8, 47], что сопровождается или значительным снижением его ферментативной активности, или ее повышением. Клинически это проявляется в первом случае потерей антитромботического эффекта препарата, а во втором — увеличением риска кровотечений [22]. Снижение метаболизма клопидогрела отмечено у лиц с аллелями гена CYP2C19*2 и *3, которые встречаются наиболее часто. В связи с этим в марте 2010 г. в инструкцию по применению клопидогрела было добавлено предостережение об уменьшении эффективности препарата у пациентов с низкой активностью CYP2C19 [18]. Повышенная метаболическая активация КЛ связана с аллелем CYP2C19*17 [7, 22].

Кроме того, вещества, ингибирующие CYP2C19, могут отрицательно влиять на антиагрегантный эффект КЛ при одновременном с ним применении, так как они препятствуют его активации. Было показано,

что омепразол, субстрат и ингибитор CYP2C19, существенно снижает способность КЛ ингибировать агрегацию тромбоцитов у больных, перенесших стентирование коронарных сосудов [4, 8]. Таким же образом влияют на действие КЛ и другие ингибиторы протонного насоса, за исключением пантопразола, метаболизм которого в меньшей степени зависит от CYP2C19 [7].

Имеет значение изменение активности и других ферментов активации КЛ. Стимуляция активности CYP3A4 рифампицином и травой зверобоя [38], а также стимуляция активности CYP1A2, вызываемая курением табака, повышает образование активного метаболита и может влиять на действие КЛ в сторону его увеличения. Влияние курения на антиагрегантный эффект КЛ описан в литературе как “парадокс курильщиков (smoker’s paradox)” [14].

Отрицательные особенности КЛ, связанные с медленным развитием эффекта, а также с характерным для него лекарственным взаимодействием и значительным межиндивидуальным различием в его эффективности, которое в основном проявляется в виде резистентности к препарату, способствовали поискам аналогичных антиагрегантов, не имеющих таких недостатков.

Прасугрел (Эффиент) — новое производное тетрагидропиридина, применяется в странах ЕС с 2009 г. Прасугрел отличается от КЛ отсутствием метильной группы и введением в структуру циклопропилкарбонильной группы, что повышает активность и метаболическую стабильность препарата. Прасугрел гидролизует под действием эстераз в кишечнике и плазме крови с образованием тиолактона, который практически полностью превращается в активный ме-

таболит при участии нескольких изоформ цитохрома P-450: CYP2B6, CYP3A4 и в меньшей степени CYP2C9 и CYP2C19 [8]. Активный метаболит необратимо связывается через дисульфидный мостик с P2Y₁₂-рецепторами, устраняя действие на них АДФ. Так же как клопидогрел подавляет провоспалительную и прокоагулянтную активность тромбоцитов, предупреждая образование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов [16, 37].

В клинических исследованиях TRITON-TIMI 38, в котором принимало участие 13608 больных острым коронарным синдромом (ОКС), продемонстрировано преимущество прасугрела (нагрузочная доза 60 мг и затем 10 мг 1 раз в сутки) в сравнении с клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг и затем – 75 мг в сутки) в предупреждении эпизодов ишемии после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ); оба препарата применяли в комбинации с АСК [26, 54], но при применении прасугрела наблюдался более высокий риск кровотечений (2,4 % в сравнении с 1,8 %), в том числе фатальных (0,4 % в сравнении с 0,1 %) [26, 59]. Риск кровотечений гораздо выше у лиц старше 75 лет и лиц с массой тела меньше 60 кг, а также у больных, перенесших инсульт [54].

Прасугрел в сочетании с АСК рекомендован при ОКС, перед проведением ЧКВ [45]. В отличие от КЛ, оказывает более быстрое, а также более стабильное и предсказуемое действие в меньших дозах [16, 23]. Межиндивидуальные различия и резистентность к действию прасугрела, связанные с полиморфизмом генов, кодирующих синтез CYP-450, отмечаются значительно реже. На его эффект также не влияют индукторы и ингибиторы CYP2C19 и CYP3A [23, 35, 45]. На основе структур прасугрела и КЛ был получен еще один тиенопирин Викагрел, который по характеру метаболической активации близок к прасугрелу, но так же как КЛ из-за присутствия эфирной группы менее стабилен. Этот препарат в настоящее время проходит вторую фазу клинических исследований в КНР [8].

К новым антиагрегантам другой химической структуры, которые препятствуют действию АДФ на P2Y₁₂-рецепторы, относятся **тикагрелор** и **кангрелор**. Эти вещества не требуют метаболической активации, что практически исключает межиндивидуальные различия в их действии, характерные для КЛ [8, 37, 54]. Другим положительным свойством этих препаратов является обратимый характер их взаимодействия с P2Y₁₂-рецепторами.

Тикагрелор (Брилинта) рекомендован к применению в странах ЕС в декабре 2010 г. и в июле 2011 г. — в США. По химической структуре тикагрелор близок к аденозину, являясь производным циклопентилтриазолопиримидина, а по механизму действия отличается от тиенопиридинов, так как взаимодействует с P2Y₁₂-рецепторами обратимо и неконкурентно, аллостерически связываясь с другим участком рецептора и

таким образом изменяя конформацию участка, связывающего АДФ [16, 26].

В клинических исследованиях PLATO смертность больных ОКС и частота развития сердечно-сосудистых осложнений при применении тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая доза 90 мг 2 раза в день) была ниже, чем при применении клопидогрела (нагрузочная доза 300 – 600 мг и 75 мг 1 раз в день) [37, 54, 59]. При этом антиагрегантный эффект тикагрелора наступает и заканчивается быстрее, чем эффект клопидогрела [57].

Тикагрелор рекомендован для применения при ОКС [11, 27], в том числе в комбинации с АСК в низких дозах (81 мг) [7]. Сообщается, что FDA выпустило предупреждение о снижении эффекта тикагрелора, если доза АСК превышает 100 мг в день [26]. Препарат принимают внутрь 2 раза в сутки, основной метаболит, который образуется при участии CYP3A4, также обладает антиагрегантной активностью, обеспечивающей 30 % эффективности препарата [45].

При применении тикагрелора, кроме опасности кровотечений и кровоизлияний, у 10 – 20 % больных отмечают появление одышки [8, 44], что связывают с его структурной близостью к аденозину и, возможно, с повышением уровня аденозина в крови из-за нарушения его захвата эритроцитами [16, 26, 54]. Вероятно по этой же причине препарат может вызвать брадикардию и нарушение проводимости сердца, вследствие чего противопоказан при синдроме слабости синусового узла и атриовентрикулярном блоке. При одновременном применении препарата с ингибиторами CYP3A4 (кларитромицин, грейпфрутовый сок) его концентрация в крови повышается и возникает опасность кровотечений. Сам тикагрелор, ингибируя Р-гликопротеин, может повышать плазменную концентрацию дигоксина и других субстратов этого транспортера [35, 45].

Тикагрелор и прасугрел зарегистрированы для применения в РФ.

Кангрелор является аналогом АДФ (антагониста P2Y₁₂-рецепторов), но в отличие от него, устойчив к эктонуклеотидазам, характеризуется быстрым, но коротким действием [54], гидролизует пиррофосфатазами. Будучи полярным отрицательно заряженным соединением, кангрелор не всасывается при введении внутрь [8]. Более высокая эффективность вводимого внутривенно кангрелора в сравнении с КЛ в предупреждении смертности и развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ОКС при проведении ЧКВ была продемонстрирована в клинических исследованиях CHAMPION PHOENIX [9, 32]. Кангрелор рекомендован FDA в июне 2015 г. [53], для предупреждения тромбоза коронарных артерий при ЧКВ и установке стентов.

Препарат вводят внутривенно, действие наступает практически сразу после введения. Период полуэлиминации составляет 3 – 6 мин, активность тромбоци-

тов восстанавливается через 30 – 60 мин после окончания введения [54].

Опасность кровотечений выше, чем при применении КЛ, отмечается более частое появление одышки (1,3 %) по сравнению с контрольной группой (0,4 %) [39]. Благодаря быстрому и короткому действию кангрелор рекомендован для замены таких длительно действующих препаратов, как клопидогрел и прасугрел, непосредственно перед оперативным вмешательством [8, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антиагреганты являются основными средствами профилактики и лечения заболеваний, вызванных образованием тромбов в артериальных сосудах. Без этой группы препаратов невозможно было бы проводить операции на коронарных сосудах, продлевающие жизнь многим больным с сердечно-сосудистой патологией. Новые возможности лечения таких больных появились во 2-й половине прошлого века в связи с обнаружением способности АСК предупреждать агрегацию тромбоцитов, ингибируя синтез тромбоксана А₂. Следующим этапом было создание антиагрегантов, действие которых направлено на АДФ. Наиболее широко применяемый препарат этой группы — производное тиенопиридина клопидогрел, будучи весьма эффективным средством предупреждения тромбозов, имеет существенный недостаток, проявляющийся в виде межиндивидуальной вариабельности действия, что связано с полиморфизмом генов, кодирующих синтез ферментов, участвующих в его метаболической активации. Этот недостаток был преодолен в связи с созданием нового препарата из группы тиенопиридинов (prasugrel) и в особенности препаратов, не требующих метаболической активации (тикагрелор и кангрелор). Наибольшая эффективность в предупреждении артериальных тромбозов отмечена при совместном применении АСК и клопидогрела, а также других блокаторов P2Y₁₂-рецепторов. Основным недостатком этих препаратов, который увеличивается при их совместном применении, является опасность геморрагий. Не лишены такого недостатка и другие антиагреганты, в том числе и новый препарат, блокатор тромбиновых рецепторов ворапаксар, который из-за высокой опасности кровоизлияний в мозг противопоказан для профилактики инсульта. В последнее десятилетие внимание было обращено на мишени, находящиеся в субэндотелиальном слое сосудов. Препарат ревазепт, являющийся аналогом GP VI — основного рецептора, через который тромбоциты связываются с коллагеном субэндотелия, в настоящее время проходит клинические исследования. В качестве возможных мишеней антитромбоцитарных средств рассматривают фактор фон Виллебранда и GPIb-IX-V, являющийся его рецептором, и другие белки, участвующие в адгезии тромбоцитов к субэндотелию, а также внутриклеточные сигнальные механизмы тромбоцитов [34]. Расширение

арсенала антиагрегантов, создание новых более эффективных препаратов, лишенных недостатков уже существующих средств, является необходимым условием совершенствования способов профилактики и лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. А. Еникеева, *Средства, влияющие на гемостаз и тромбообразование*, в кн.: *Фармакология*, Р. Н. Аляутдин (ред.), Москва (2015), сс. 562 – 610.
2. М. М. Танашян, Л. Р. Спавронская, А. А. Шабалина, и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **80**(9), 48 – 51 (2017); doi: 10.30906/0869-2092-2017-80-9-48-51.
3. Н. В. Чичкова, В. П. Фисенко, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **80**(9), 40 – 47 (2017); doi: 10.30906/0869-2092-2017-80-9-40-47.
4. S. Agewall, M. Cattaneo, J. P. Colett, et al., *Eur. Heart J.*, **34**, 1708 – 1713 (2013); doi: 10.1093/eurheartj/ehd042.
5. R. K. Andrews, J. F. Arthur, E. E. Gardiner, *J. Blood Med.*, **5**, 59 – 68 (2014); doi: 10.2147/JBM.S39220.
6. E. J. Armstrong, D. E. Golan, *Pharmacology of Hemostasis and Thrombosis*, in: *Principles of Pharmacology: the Pathophysiological basis of drug therapy*, D. E. Golan, E. J. Armstrong, A. W. Armstrong (eds), Wolters Kluwer, Philadelphia (2017), pp. 403 – 433.
7. R. G. Bach, *Adjunctive Pharmacologic Therapies in Acute Myocardial Infarction*, in: *Cardiac Intensive Care Unit*, Brown D. L. (eds.), Elsevier (2019), pp. 118 – 138.
8. Y. Bagi, C. E. Muller, *Drug Discovery Today*, **24**(1), 325 – 333 (2019); doi: 10.1016/j.drudis.2018.09.021.
9. D. L. Bhatt, G. W. Stone, K. W. Mahaffey, et al., *N. Engl. J. Med.*, **368**, 1303 – 1313 (2013); doi: 10.1056/NEJMoa1300815.
10. M. L. Bots, I. Ford, S. M. Lloyd, et al., *Stroke, J. Cerebral Circ.*, **45**(8), 2348 – 2353 (2014); doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004775.
11. I. Cavallari, M. P. Bonaca, *Intervent. Cardiol. Clin.*, **6**(1), 119 – 129 (2017); doi: 10.1016/j.iccl.2016.08.008.
12. C. Cerletti, C. Tamburrelli, B. Izzi, et al., *Thromb. Res.*, **129**(3), 263 – 266 (2012); doi: 10.1016/j.thromres.2011.10.010.
13. M. V. Chan, R. B. M. Knowles, M. H. Lundberg, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **81**(4), 621 – 633 (2016); doi: 10.1111/bcp.12826.
14. N. R. Desai, J. L. Mega, S. Jiang, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **53**(15), 1273 – 1278 (2009); doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.044.
15. P. Diehl, C. Olivier, et al., *Basic Res. Cardiol.*, **105**(3), 379 – 387 (2010); doi: 10.1007/s00395-009-0073-8.
16. P. P. Dobesh, S. Varnado, M. Doyle, *Cur. Pharm. Des.*, **22**(13), 1918 – 32 (2016); doi: 10.2174/1381612822666151208120106.
17. M. S. Dzeshka, A. Shantsila, G. Y. H. Lip, *Cur. Hypertens Rep.*, **18**(11), 83 (2016); doi: 10.1007/s11906-016-0688-8.
18. “FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug”, Drug Safety and Availability, FDA (United States), March 12 (2010).
19. E. E. Gardiner, R. K. Andrews, *Platelet adhesion*, in: *Platelets in thrombotic and non-thrombotic disorders. Pathophysiology, Pharmacology and Therapeutics: an Update*, P. Gresele, N. S. Kleiman, S. A. Lopez, C. P. Page (eds.), Springer (2017), pp. 309 – 319.
20. H. Golwala, D. L. Bhatt, *Progress in Cardiovascular Diseases*, **60**(4 – 5), 471 – 77 (2018); doi: 10.1016/j.pcad.2018.01.001.
21. P. A. Gurbel, A. Kuliopulos, U. S. Tantry, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **35**(3), 500 – 512 (2015); doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303412.
22. P. A. Gurbel, U. S. Tantry, *Antiplatelet Drug Resistance and Variability in Response: The Role of Antiplatelet Therapy*

- Monitoring, in: *Antiplatelet and Anticoagulation Therapy*, A. Ferro, D. A. Garcia (eds.), Springer-Verlag, London (2013), pp. 45 – 112.
23. B. M. Hart, S. M. Ferrell, M. W. Motejunas, et al., *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, **32**(2), 165 – 178 (2018); doi: 10.1016/j.bpa.2018.06.008.
 24. B. Hechler, C. Gachet, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **35**(11), 2307 – 2315 (2015); doi: 10.1161/ATVBAHA.115.303395.
 25. B. Hechler, N. Lenain, P. Marchese, et al., *J. Exp. Med.*, **198**(4), 661 – 667 (2003); doi: 10.1084/jem.20030144.
 26. S. Heptinstall, *Antiplatelet agents: current and novel*, in: *Antiplatelet and Anticoagulation Therapy*, A. Ferro, D. A. Garcia (eds.), Springer-Verlag, London (2013), pp. 1 – 45.
 27. W. R. Hiatt, R. K. Rogers, *J. Am. College Cardiol.*, **67**(23), 2729 – 2731 (2016); doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.583.
 28. T. Ivert, M. Dalén, C. Ander, et al., *Thromb. Res.*, **149**, 64 – 69 (2017); doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.018.
 29. R. Jayasinghe, R. Markham, G. Adsett, *Aust Fam Physician.*, **42**(10), 702 – 705 (2013).
 30. M. Kazui, Y. Nishiya, T. Ishizuka, et al., *Drug Metab. Dispos.*, **38**(1), 92 – 99 (2010); doi: 10.1124/dmd.109.029132.
 31. J. F. Keaney, *N. Engl. J. Med.*, **372**(19), 1854 – 1856 (2015); doi: 10.1056/NEJMe1502137.
 32. G. Keating, *Drugs*, **75**(12), 1425 – 1434 (2015); doi: 10.1007/s40265-015-0445-3.
 33. S. N. Kirkby, M. H. Lundberg, M. V. Chan, et al., *PNAS*, **110**(39), 15782 – 15787 (2013); doi: 10.1073/pnas.1218880110.
 34. R. B. Knowles, T. D. Warner, *Pharmacol. Therap.*, **193**, 83 – 90 (2019); doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.08.004.
 35. V. Koenig-Oberhuber, M. Filipovic, *Br. J. Anaesthesia*, **117**(Suppl 2), ii74 – ii84 (2016); doi: 10.1093/bja/aew214.
 36. I. von Kügelgen, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1051**, 123 – 138 (2017); doi: 10.1007/5584_2017_98.
 37. M. Laine, F. Paganelli, L. Bonello, *World J. Cardiol.*, **8**(5), 327 – 332 (2016); doi: 10.4330/wjc.v8.i5.327.
 38. W. C. Lau, T. D. Welch, T. Shields, et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **57**(1), 86 – 93 (2011); doi: 10.1097/FJC.0b013e3181ffe8d0.
 39. A. L. Marciano, J. L. Ferreira, *Cur. Atheroscler. Rep.*, **18**(11), 66 – 72 (2016); doi: 10.1007/s11883-016-0617-y.
 40. J.-P. Muffrand, *Comptes Rendus Chimie*, **15**(8), 737 – 743 (2012); doi: 10.1016/j.crci.2012.05.006.
 41. K. A. Müller, M. Chatterjee, D. Rath, T. Geisler, *Thromb. Haemost.*, **114**(3), 498 – 518 (2015); doi: 10.1160/TH14-11-0947.
 42. A. P. Owens, N. Mackman, *Circ. Res.*, **108**(10), 1284 – 1297 (2011); doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.233056.
 43. E. V. Paez Espinosa, J. P. Murad, F. T. Khasawneh, *Thrombosis*, 2012, article ID 173124, 1 – 15 (2012); doi: 10.1155/2012/173124.
 44. G. Parodi, R. F. Storey, *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc Care*, **4**(6), 555 – 560 (2015); doi: 10.1177/2048872614554108.
 45. C. Patrono, J. Morais, C. Baigent, et al., *J. Am. Col. Cardiol.*, **70**(14), 1760 – 1776 (2017); doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.037.
 46. A. Pipilis, S. Makrygiannis, E. Chrsanthopoulou, et al., *Hellenic J. Cardiol.*, **55**(6), 499 – 509 (2014).
 47. M. J. Price, U. S. Tantry, P. A. Gurbel, *Rev. Cardiovasc. Med.*, **12**, 1 – 12 (2011); doi: 10.3909/ricm0590.
 48. H. P. Rang, J. M. Ritter, R. S. Flowers, G. Henderson, *Haemostasis and Thrombosis*, in: *Rang and Dale's Pharmacology*, Elsevier Ltd (2015), pp. 293 – 307.
 49. N. Savji, J. Berger, *Antiplatelet Therapy in Cardiovascular Medicine in: Consultative Hemostasis and Thrombosis*, C. S. Kitchen, C. M. Kessler, B. A. Konkle, M. B. Streiff, D. A. Garcia (eds.), Elsevier (2019), pp. 396 – 414.
 50. W. C. Schrottmaier, J. B. Kral, S. Badrnya, A. Assinger, *Thromb. Haemost.*, **114**(3), 478 – 479 (2015); doi: 10.1160/TH14-11-0943.
 51. T. J. Smith, J. L. Johnson, A. Habtewold, *Crit. Care Nurs. Clin. North Amer.*, **31**(1), 15 – 30 (2019); doi: 10.1016/j.cnc.2018.11.001.
 52. E. M. Smyth, *Clin. Lipidol.*, **5**(2), 209 – 19 (2010); doi: 10.2217/clp.10.11.
 53. R. Temple, *NDA approval letter: Kengreal (cangrelor NDA 204958)*, US FDA Web site. Published June 22 (2015).
 54. J. Thachil, *Clin. Med.*, **16**(2), 152 – 160 (2016); doi: 10.7861/clinmedicine.16-2-152.
 55. M. R. Thomas, R. F. Storey, *Thromb. Haemost.*, **114**(9), 449 – 458 (2015); doi: 10.1160/TH14-12-1067.
 56. M. R. Thomas, R. F. Storey, *Thromb. Haemost.*, **114**(9), 490 – 497 (2015); doi: 10.1160/TH14-12-1068.
 57. H. Wang, J. Qi, Y. Li, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **84**(1), 88 – 96 (2018); doi: 10.1111/bcp.13436.
 58. J. Watt, J. Dawson, A. J. B. Brady, *Antithrombotic Treatment of Cardiovascular Disease in: Antiplatelet and Anticoagulation Therapy*, A. Ferro, D. A. Garcia (eds.), Springer-Verlag London (2013), pp. 143 – 173; doi: 10.1007/978-1-4471-4297-3.
 59. R. E. Wilson, K. M. Ziada, *Antiplatelet Therapy in: Cardiac Intensive Care Unit*, 3-th ed., D. L. Brown (eds.), Elsevier (2019), pp. 379 – 393; doi: 10.1016/C2014-0-03291-1.

Поступила 30.08.19

PHARMACOLOGICAL REGULATION OF PLATELET AGGREGATION: ANTIPLATELET DRUGS DIRECTED AGAINST THROMBOXANE A₂ AND ADENOSINE DIPHOSPHATE

D. A. Enikeeva* and N. G. Bondarchuk

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ul. Trubetskaya, 8/2, Moscow 119881 Russia.

* e-mail: dilara.enikeeva@mail.ru

Mechanism of action, clinical uses, and adverse effects of antiplatelet drugs preventing interaction of platelets with thromboxane A₂ and ADP are described. Drug resistance and variability in response among these groups of antiplatelets are discussed. Comparative data about effectiveness, safety, metabolism, interactions, and clinical uses of several drugs are presented. Possible approaches to obtaining more effective and safe antiplatelet agents are considered.

Keywords: antiplatelet drug; acetylsalicylic acid; thromboxane A₂; ADP; P2Y₁₂ receptors; thienopyridines; prostacycline; clopidogrel; prasugrel; ticagrelor; cangrelor.