

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

АНТАГОНИСТЫ P2-РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ: УСПЕХИ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

А. У. Зиганшин¹

Обзор посвящен участию P2-рецепторов в агрегации тромбоцитов. Описаны фармакологические характеристики трех подтипов P2-рецепторов, имеющих в тромбоцитах, их роль в агрегации. Отмечены преимущества и недостатки используемых в клинике тиенопиридиновых антиагрегантов (тиклопидин, клопидогрел), оказывающих эффект за счет блокады тромбоцитарных P2Y₁₂-рецепторов. Дана характеристика новых и перспективных антиагрегантов, влияющих на P2-рецепторы тромбоцитов.

Ключевые слова: P2-рецепторы, тромбоциты, антиагреганты, антагонисты P2Y₁₂-рецепторов, клопидогрел

ВВЕДЕНИЕ

Артериальный тромбоз, являющийся следствием атеросклеротического поражения коронарных сосудов, является основной причиной острого инфаркта миокарда. Поэтому лекарственные препараты, обладающие антитромботическим действием, являются в настоящее время важнейшими средствами профилактики инфаркта миокарда и ишемических инсультов. Известно, что, в отличие от венозного, артериальный тромбоз в своей основе обусловлен адгезией и агрегацией тромбоцитов и в целом имеет очень высокую тромбоцитарную насыщенность [40]. Именно поэтому препараты, угнетающие способность тромбоцитов к агрегации (антиагреганты), являются эффективными средствами снижения риска артериального тромбоза [8, 29, 38, 42]. Несколько групп лекарственных препаратов оказывают антиагрегантный эффект, из них наиболее важными с клинической точки зрения являются ингибиторы синтеза тромбосана А₂ (ацетилсалициловая кислота), блокаторы гликопротеиновых (ГП) Пб/Ша рецепторов (абциксимаб) и антагонисты рецепторов АДФ (тиклопидин, клопидогрел) [31, 41].

Ацетилсалициловая кислота уже несколько десятилетий успешно применяется как антиагрегант, и в настоящее время является эталонным препаратом сравнения при изучении антиагрегантного эффекта новых антитромботических препаратов [31]. Однако, кроме хорошо известных побочных эффектов ацетилсалициловой кислоты (ульцерогенность, повышение кровоточивости), у значительного числа пациентов регистрируется толерантность к препарату, то есть отсутствие антиагрегантного эффекта [37].

Блокада ГП Пб/Ша рецепторов абциксимабом является наиболее эффективным средством предупреждения агрегации тромбоцитов, однако существенным ограничением является необходимость внутривенного применения препарата и короткий период действия [15]. Проходящие в настоящее время клинические испытания блокаторов ГП Пб/Ша рецепторов для приема внутрь не внушают большого оптимизма в связи с низкой эффективностью и зарегистрированным повышением смертности больных [14].

В этих условиях появившаяся в последние два десятилетия на фармацевтическом рынке новая группа антиагрегантов, являющихся антагонистами P2-рецепторов тромбоцитов, имеет хорошие перспективы и является серьезной альтернативой ацетилсалициловой кислоты. Цель обзора — освещение фармакологических основ клинического применения антиагрегантов, влияющих на тромбоцитарные P2-рецепторы, оценка их эффективности и безопасности, а также перспектив создания новых препаратов подобного механизма действия.

Роль АДФ в агрегации тромбоцитов

Как известно, тромбоциты являются безъядерными клетками крови, имеют дискообразную форму и в покое не взаимодействуют с другими клетками крови или кровеносных сосудов. При нарушении целостности кровеносного сосуда, в том числе, при атеросклеротическом повреждении интимы, обнажается субэндотелиальный слой, к молекулам которого (коллаген, фибронектин, ламинин) происходит прилипание (адгезия) и активация тромбоцитов. Активация тромбоцита ведет к увеличению его объема, он приобретает сферообразную форму с многочисленными выростами (филоподии), что значительно увеличивает площадь его поверхности. Вместе с этим из тромбоцитов начинает высвобождаться большое количество биологически активных веществ — тромбосан А₂ (ТХА₂),

¹ Кафедра фармакологии фармацевтического факультета (зав. – проф. А. У. Зиганшин) Казанского государственного медицинского университета, Казань, 420012, ул. Бутлерова, 49. E-mail: airatziganshin@yahoo.co.uk



Рис. 1. Химическая структура тиенопиридиновых антагонистов P2Y₁₂-рецепторов.

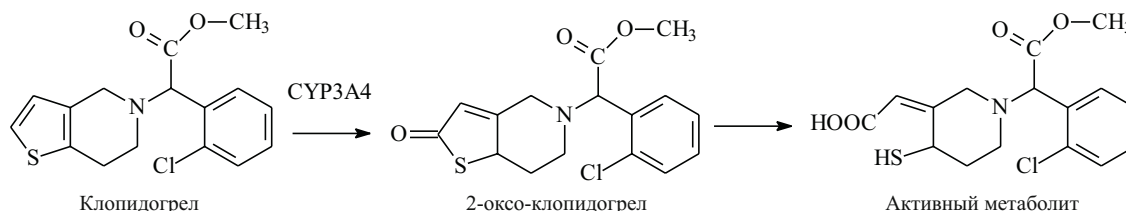


Рис. 2. Схема образования активного метаболита клопидогрела в печени.

АДФ, серотонин, — которые активируют другие тромбоциты, и начинается процесс их агрегации, то есть слипания тромбоцитов. Начальная и обратимая фаза этого процесса называется микроагрегация, которая характеризуется образованием в сосудистом русле микроагрегатов, содержащих до 100 тромбоцитов в агрегате. В последующем происходит макроагрегация, при которой микроагрегаты слипаются друг с другом и, таким образом, создают основу для формирующегося артериального тромба [1, 2, 40].

Аденозин-5'-дифосфат (АДФ) является одним из основных эндогенных участников, как гемостаза, так и тромбоза. При этом сам по себе АДФ является слабым стимулятором этих процессов в сравнении с мощными эффектами тромбина и коллагена. Однако высокое содержание АДФ в тромбоцитах и, соответственно, высокая локальная концентрация его при активации тромбоцитов обеспечивает ему важную роль “вторичного усилителя” ответа тромбоцитов и стабилизатора образующегося тромба. Именно АДФ приводит к изменению формы тромбоцитов при активации, способствует микроагрегации, инициирует и усиливает процессы макроагрегации [5].

Установлено, что агрегантные эффекты АДФ опосредуются специфическими рецепторами, относящимися к классу P2 (нуклеотидных) рецепторов, которые находятся на поверхности тромбоцитов [17, 20, 32]. P2-рецепторы являются мембранными рецепторами и по механизму передачи сигнала делятся на два семейства — P2X-рецепторы, являющиеся лиганд-оперирующими ионными каналами, и P2Y-рецепторы, относящиеся к группе G-протеин-опосредованных рецепторов. На сегодняшний день в номенклатуру рецепторов внесено 7 подтипов P2X-рецепторов и 8 подтипов P2Y-рецепторов [3, 10, 11]. В тромбоцитах установлено наличие трех подтипов P2-рецепторов — P2Y₁,

P2Y₁₂ и P2X₁, каждый из которых играет специфическую роль в процессе агрегации тромбоцитов [29].

P2-рецепторы тромбоцитов

P2Y₁-рецепторы широко представлены в организме человека и животных, в наибольшей степени они выявляются в головном мозге, простате и плаценте, несколько меньше — в селезенке, сердце, легких, ЖКТ и скелетной мускулатуре [12]. В тромбоцитах плотность P2Y₁-рецепторов не очень велика и составляет примерно одну десятую от плотности тромбоиновых PAR-1 рецепторов [7]. Стимуляция P2Y₁-рецепторов аденозиндифосфатом мобилизует ионы кальция из внутриклеточных депо, что приводит к изменению формы тромбоцита и запускает слабую обратимую агрегацию тромбоцитов [22]. Следует подчеркнуть, что наличие P2Y₁-рецепторов обязательно для реализации АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, поскольку фармакологическая блокада этих рецепторов полностью предупреждает этот процесс [24]. Это же подтверждается и на генетически-дефицитных по этому рецептору мышах (“knock-out mice”), у которых обычные концентрации АДФ не способны запустить агрегацию тромбоцитов. Для инициирования агрегации у подобных животных требуются очень высокие концентрации АДФ, в которых этот агонист начинает стимулировать P2Y₁₂-рецепторы [18]. Кроме того, установлено, что P2Y₁-рецепторы участвуют в коллаген-индуцируемом изменении формы тромбоцитов в условиях угнетения образования ТХА₂ ацетилсалициловой кислотой [16].

P2Y₁₂-рецепторы являются клинически и фармакологически наиболее значимыми из всех тромбоцитарных P2-рецепторов, поскольку именно на антагонизме с этими рецепторами основано действие используемых в клинике тиенопиридиновых антиагрегантов

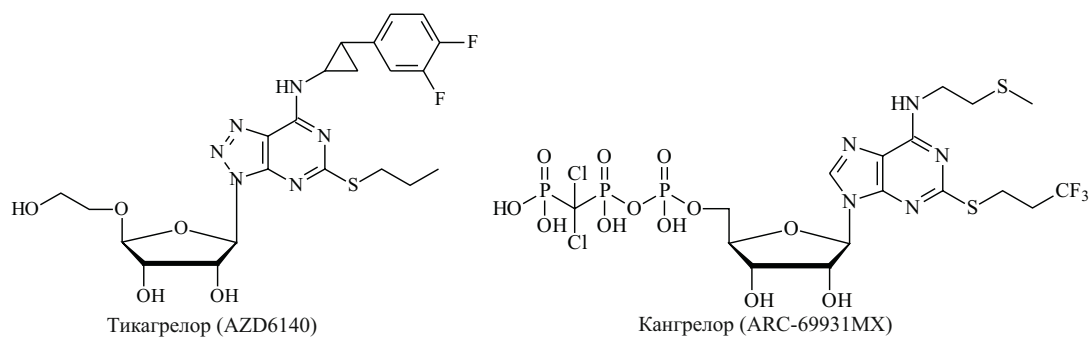


Рис. 3. Химическая структура перспективных антиагрегантов — антагонистов тромбоцитарных P2Y₁₂-рецепторов.

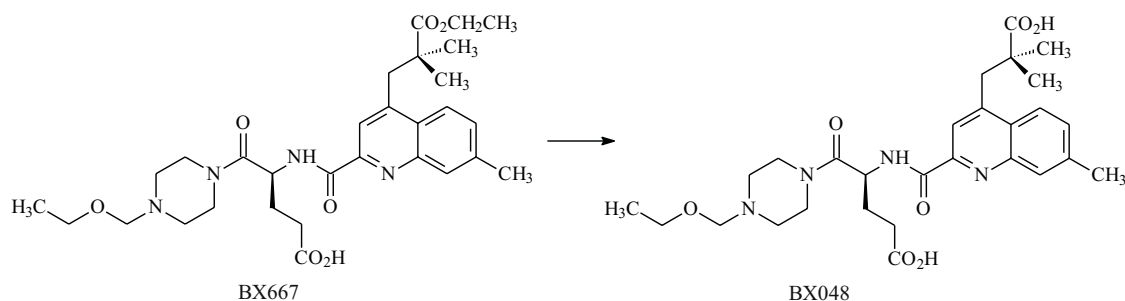


Рис. 4. Химическая структура новых перспективных антиагрегантов — антагонистов тромбоцитарных P2Y₁₂-рецепторов.

[6, 42]. Стимуляция P2Y₁₂-рецепторов аденозиндифосфатом ведет к потенцированию агрегации тромбоцитов, вызванной как самим АДФ, так и другими индукторами агрегации — коллагеном, тромбином, ТХА₂, серотонином, эпинефрином. Кроме того, стимуляция P2Y₁₂-рецепторов повышает выделение биологически активных веществ из тромбоцитов, увеличивает прокоагулянтную активность факторов свертывания [20, 29]. У мышей, генетически дефицитных по P2Y₁₂-рецепторам, значительно снижена способность тромбоцитов к агрегации независимо от индуктора агрегации и существенно повышено время кровотечения из раны [19]. Описано несколько пациентов с подобным генетическим дефицитом, у которых имеются аналогичные симптомы [13].

Считается, что P2Y₁- и P2Y₁₂-рецепторы работают в тесном содружестве в ответной реакции тромбоцитов на АДФ. P2Y₁-рецепторы обеспечивают изменение формы тромбоцита и начальную обратимую микроагрегацию, а P2Y₁₂-рецепторы потенцируют макроагрегацию и стабилизируют образование тромба [29, 40]. Поэтому фармакологически перспективными являются средства, влияющие как на один, так и на другой подтип рецепторов.

P2X₁-рецепторы широко представлены в организме, особенно высока их плотность в гладкомышечных органах (мочевой пузырь, семявыносящий проток, кровеносные сосуды), где они опосредуют быстрый сократительный ответ [12]. Физиологическим агонистом P2X₁-рецепторов является аденозин-5'-трифосфат (АТФ), а АДФ практически не эффективен. Участие

P2X₁-рецепторов в процессе агрегации тромбоцитов, видимо, не столь значимо, как первых двух описанных P2-рецепторов. Хотя и есть сведения, что стимуляция P2X₁-рецепторов ведет к тромбообразованию [35], последние результаты свидетельствуют, что при фармакологической блокаде P2Y₁- и P2Y₁₂-рецепторов стимуляция P2X₁-рецепторов приводит лишь к мобилизации внутриклеточного кальция и изменению формы тромбоцитов, но не способна запустить агрегацию [39]. Поэтому предполагается, что в физиологических условиях P2X₁-рецепторы имеют минимальное значение в агрегации тромбоцитов, которое ограничивается участием в изменении формы тромбоцита при его активации. Это подтверждается на генетически дефицитных по P2X₁-рецепторам мышах, у которых не выявляется никаких признаков нарушения гемостаза [25].

Антагонисты P2Y₁₂-рецепторов

Возможность фармакологического угнетения агрегации тромбоцитов посредством блокады тромбоцитарных P2-рецепторов была высказана в 80-е годы прошлого столетия, и уже менее чем через 10 лет появились лекарственные препараты подобного действия [33]. Первыми в этой группе лекарственных средств стали тиенопиридиновые производные — тиклопидин и клопидогрел (рис. 1). Оба препарата являются пролекарствами, из которых в организме в результате метаболизма образуются активные метаболиты, являющиеся блокаторами P2Y₁₂-рецепторов [20].

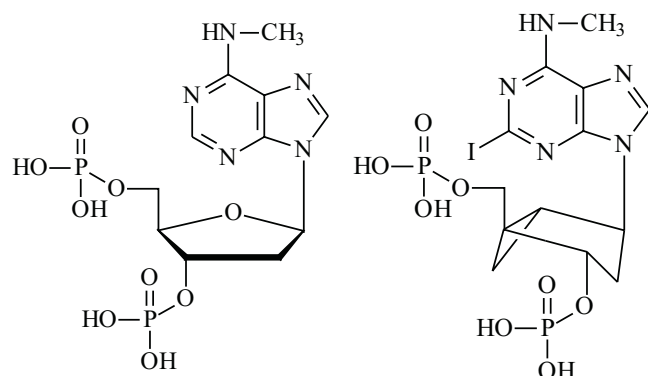


Рис. 5. Химическая структура MRS2179 (слева) и MRS2500 (справа).

Исторически первым на фармацевтическом рынке появился тиклопидин, однако довольно быстро у препарата были выявлены проблемы в отношении безопасности и фармакологической эффективности. В частности, применение тиклопидина повышало риск развития нейтропении, тромбоцитопении, вызывало кожный зуд и диспептические расстройства [9]. С другой стороны, антиагрегантный эффект препарата развивался медленно (стабильный эффект устанавливается примерно через 5 дней постоянного приема). Поэтому в настоящее время клопидогрел, появившийся позже, но имеющий лучший по сравнению с тиклопидином профиль безопасности, стал препаратом выбора из этой группы антиагрегантов [9]. Более того, установлено, что клопидогрел может быть применен в нагрузочной дозе, которая позволяет получить эффект в течение нескольких часов с момента приема препарата [34].

При приеме внутрь клопидогрел легко всасывается и быстро метаболизируется, исчезая из крови в течение 2 ч с момента приема. Активный метаболит образуется в печени в две стадии с участием изофермента CYP3A4 (рис. 2) и, поскольку он не выявляется в свободном виде в периферической крови, считается, что он необратимо связывается с P2Y₁₂-рецепторами тромбоцитов уже в печеночном кровотоке [4, 31]. Индукторы микросомальных ферментов печени интенсифицируют образование активного метаболита клопидогрела и, соответственно, повышают антиагрегантную активность препарата [31]. Влияние генетических и фенотипических факторов на печеночный метаболизм клопидогрела предполагается, однако на сегодня подобных исследований нет.

В последние два десятилетия было проведено большое количество клинических испытаний эффективности и безопасности тиаенопиридинов для профилактики острых сердечно-сосудистых событий, коронарного тромбоза, связанного с чрескожной коронарорепластикой, и при некоторых иных заболеваниях (“Клопидогрел в сравнении с аспирином у пациентов с риском ишемических событий”, “Клопидогрел при нестабильной стенокардии для предупреждения рецидивов

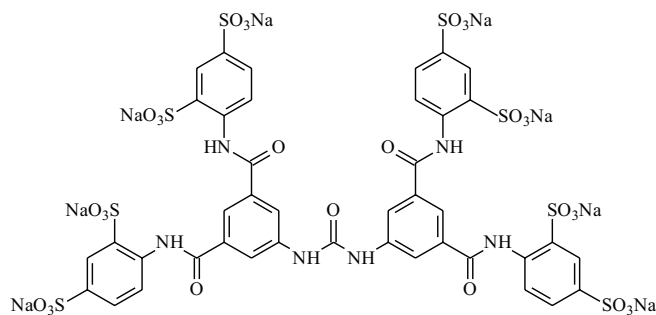


Рис. 6. Химическая структура NF449.

ишемических событий”, “Клопидогрел для снижения (частоты сердечно-сосудистых) событий во время наблюдения”, “Регулирование атеротромбоза клопидогрелом у пациентов высокого риска, перенесших недавно преходящую ишемическую атаку (на сердце) или ишемический инсульт” и др.). Дизайн этих исследований и результаты подробно изложены в обзорах [5, 23, 28, 38, 42]. Обобщая эти исследования, можно сказать, что в большинстве случаев эффективность клопидогрела сопоставима с таковой аспирина или даже выше, притом клопидогрел, как правило, имеет лучший профиль безопасности. Однако в ходе этих испытаний выявились и некоторые специфические проблемы.

Так, например, серьезной проблемой стало выявление резистентных к клопидогрелу пациентов, у которых антиагрегантный эффект не развивается и доля которых по разным исследованиям доходит до 25 – 31 % [4, 32]. Причинами “резистентности” могут быть недостаточная дозировка, плохая абсорбция в кишечнике, нарушение метаболизма в печени, генетические особенности пациента, прием других лекарств, курение, гиперхолестеринемия. Кроме того, отсутствие эффекта препарата нередко является следствием неприменения его пациентами по разным причинам (“плохой комплаенс”). Использование новых схем лечения с назначением высоких насыщающих доз препарата (до 600 – 900 мг в сутки) в значительном проценте случаев позволяет преодолеть резистентность, однако не исключает ее полностью [34].

Другим недостатком клопидогрела считается необратимость его действия и длительное последствие (5 – 7 дней, длительность жизни тромбоцитов), что повышает риск кровотечений у больных, требующих оперативного лечения и не прекративших своевременно прием препарата до операции [31].

Недавно на фармацевтическом рынке США и Европы появился третий тиаенопиридиновый препарат — празугрел (рис. 1). Празугрел, так же как и другие тиаенопиридины, требует метаболической активации в организме, однако происходит это гораздо быстрее — угнетение тромбоцитарных P2Y₁₂-рецепторов на 70 % происходит уже в течение 1 ч с момента приема препарата [6]. Снижение агрегации тромбоцитов начинается в течение 30 мин после приема препарата и длится до

72 ч. Завершившиеся недавно клинические испытания празугрела (“Совместное применение лекарств для оптимального блокирования тромбоцитов — тромболизис при инфаркте миокарда”, “Празугрел в сравнении с клопидогрелом для угнетения активации тромбоцитов и агрегации — тромболизис при инфаркте миокарда”, “Испытание для оценки улучшений терапевтических исходов в результате оптимизации угнетения тромбоцитов празугрелом — тромболизис при инфаркте миокарда” и др.) выявили его большую эффективность и лучшую безопасность по сравнению с клопидогрелом [6, 32]. Требуется, однако, период широкого клинического применения празугрела для выявления его истинных клинических достоинств и недостатков.

Проходящие в настоящее время последние стадии клинических испытаний препараты тикагрелор и кангрелор (рис. 3) не относятся к тиенопиридинами и, тем самым, открывают новое поколение антагонистов тромбоцитарных $P2Y_{12}$ -рецепторов [6]. Они интересны тем, что не требуют метаболической активации в организме и являются конкурентными (обратимыми) антагонистами $P2Y_{12}$ -рецепторов. Тикагрелор имеет относительно короткий период полужизни, применяется внутрь два раза в день. Клинические испытания (“Исследование уточнения дозы антитромботического эффекта AZD 6140 в сравнении с клопидогрелом при инфаркте миокарда без подъема интервала ST” и “Исследование угнетения тромбоцитов и исходов у пациентов”) установили сопоставимую эффективность препарата в сравнении с клопидогрелом при несколько худшем профиле безопасности. Кангрелор является препаратом быстрого, но очень короткого действия. При внутривенном болюсном введении кангрелора угнетение агрегации тромбоцитов происходит практически сразу и длится примерно 20 мин. Поэтому препарат имеет очевидное преимущество при необходимости получения экстренного антиагрегантного эффекта с возможностью быстрой отмены эффекта (кардиохирургические пациенты). Проводимые в настоящее время клинические испытания (“Рандомизированное испытание, сравнивающее новый антагонист АДФ кангрелор внутривенно с клопидогрелом у пациентов, подвергшихся чрескожной коронаропластике” и “Клиническое испытание, сравнивающее лечение кангрелором (в комбинации с обычной терапией) с обычной терапией у лиц, нуждающихся в чрескожной коронаропластике”) должны ответить на вопрос о месте препарата в лечении подобных пациентов [6, 32].

Другой препарат этого класса — элиногрел (PRT060128), структуру которого создатели препарата не раскрывают — успешно прошел предклинические и первую фазу клинических испытаний и проходит в настоящее время II фазу клинических испытаний (“Исследование безопасности и эффективности дополнительной антитромбоцитарной терапии до первичной чрескожной коронаропластики у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом интервала ST”, “2 фаза

исследования безопасности и эффективности PRT060128 — нового внутривенного перорального ингибитора $P2Y_{12}$ рецепторов при неэкстренной чрескожной коронаропластике”). Несомненным достоинством препарата является возможность его применения как внутрь, так и внутривенно [21].

Перспективными антиагрегантами являются два других соединения — VX667 и его активный метаболит VX048 (рис. 4), которые в экспериментальных условиях превосходят по эффективности клопидогрел [43].

Антагонисты $P2Y_1$ -рецепторов

Описанная выше роль $P2Y_1$ -рецепторов тромбоцитов указывает, что они могут являться мишенью для фармакологического воздействия, однако создание препаратов, блокирующих тромбоцитарные $P2Y_1$ -рецепторы, отстает от разработки антагонистов $P2Y_{12}$ -рецепторов. В экспериментах установлено, что введение мышам селективного антагониста $P2Y_1$ -рецепторов MRS2179 повышает устойчивость животных к тромбозу, вызванному различными индукторами свертывания крови, лишь умеренно увеличивая время кровотечения [30].

Показано, что совместное применение клопидогрела с MRS2179 или его аналогом MRS2500 (рис. 5) существенно повышает антиагрегантный эффект каждого из них в отдельности [27].

Антагонисты $P2X_1$ -рецепторов

Как отмечено выше, генетически дефицитные по $P2X_1$ -рецепторам мыши не имеют очевидных проблем с точки зрения физиологического гемостаза, однако установлено, что эти мыши проявляют устойчивость к системному тромбозу, вызываемому смесью коллагена и адреналина [25]. Кроме того, мыши с генетически увеличенным содержанием $P2X_1$ -рецепторов более склонны к системному тромбозу по сравнению с обычными мышами [36].

В экспериментальных условиях селективный антагонист $P2X_1$ -рецепторов NF449 (рис. 6.) угнетал активацию тромбоцитов и замедлял тромбообразование *in vivo* [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, средства, проявляющие антиагрегантный эффект в результате антагонизма с $P2$ -рецепторами, имеют хорошую клиническую перспективу. Клопидогрел и тиклопидин уже составляют в настоящее время серьезную конкуренцию ацетилсалициловой кислоте в качестве антиагрегантов и успешно применяются для профилактики инсульта и инфаркта миокарда [20, 32]. Появление новых препаратов этого ряда следует ожидать в ближайшем будущем. Пополнение антиагрегантов в ближайшее время будет идти за счет новых антагонистов $P2Y_{12}$ -рецепторов, однако есть надежда, что и $P2Y_1$ - и $P2X_1$ -рецепторы не будут

проигнорированы при поиске и создании новых лекарственных препаратов подобного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. П. И. Литвинов, *Казанский мед. ж.*, **85**(2), 125 – 134 (2004).
2. А. Г. Муляр, М. Т. Гасанов, Е. Н. Юшук и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **67**(1), 61 – 68 (2004).
3. S. P. H. Alexander, A. Mathie, and J. A. Peters, *Br. J. Pharmacol.*, **153**(Suppl. 2), S1 – S209 (2008).
4. A. A. R. Alqahtani and G. Moe, *Cardiol. Round.*, **13**(8), 1 – 6 (2008).
5. D. J. Angiolillo, *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, **7**(6), 423 – 432 (2007).
6. D. J. Angiolillo and P. Capranzano, *Am. Heart J.*, **156** (2 Suppl), S10 – S15 (2008).
7. A. Baurand, P. Raboisson, M. Freund, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **412**, 213 – 221 (2001).
8. P. R. Belcher, A. J. Drake-Holland, and M. I. M. Noble, *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targ.*, **6**, 43 – 55 (2006).
9. E. Bertrand, H. J. Rupprecht, P. Urban, et al., *Circulation*, **102**, 624 – 629 (2000).
10. G. Burnstock, *Pharmacol. Rev.*, **58**, 58 – 86 (2006).
11. G. Burnstock, *Physiol. Rev.*, **87**, 669 – 797 (2007).
12. G. Burnstock, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **7**, 575 – 590 (2008).
13. M. Cattaneo, *J. Thromb. Haemost.*, **1**, 1628 – 1636 (2003).
14. D. P. Chew, D. L. Bhatt, S. Sapp, et al. *Circulation*, **103**, 201 – 206 (2001).
15. B. S. Collier, *Thromb. Haemost.*, **86**, 427 – 443 (2001).
16. C. Dangelmaier, J. Jin, J. L. Daniel, et al., *Eur. J. Biochem.*, **267**, 2283 – 2289 (2000).
17. R. T. Dorsam, S. P. Kunapuli, *J. Clin. Invest.*, **113**, 340 – 345 (2004).
18. J. E. Fabre, M. Nguyen, A. Latour, et al., *Nat. Med.*, **5**, 1199 – 1202 (1999).
19. C. J. Foster, D. M. Prosser, J. M. Agans, et al., *J. Clin. Invest.*, **107**, 1591 – 1598 (2001).
20. C. Gachet, *Thromb. Haemost.*, **99**, 466 – 472 (2008).
21. D. D. Gretler, P. B. Conley, P. Andre, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **9**(S2), 326A (2007).
22. J. Jin, J. L. Daniel, and S. P. Kunapuli, *J. Biol. Chem.*, **273**, 2030 – 2034 (1998).
23. G. J. Hankey, C. L. M. Sudlow, and D. W. Dunbabin, *Cochr. Database System. Rev.*, Iss. 1, Art. No CD001246 (2000).
24. B. Hechler, C. Léon, C. Vial, et al., *Blood*, **92**, 152 – 159 (1998).
25. B. Hechler, N. Lenain, P. Marchese, et al., *J. Exp. Med.*, **198**, 661 – 667 (2003).
26. B. Hechler, S. Mangelat, M. L. Zighetti, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **39**, 345 – 357 (2005).
27. B. Hechler, C. Nonne, E. J. Roh, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **316**, 556 – 563 (2006).
28. T. T. Keller, A. Squizzato, and S. Middeldorp, *Cochr. Database System. Rev.*, Iss. 3, Art. No CD005158 (2007).
29. S. P. Kunapuli, Z. Ding, R. T. Dorsam, et al., *Curr. Pharmaceut. Design*, **9**, 2303 – 2316 (2003).
30. N. Lenain, M. Freund, C. Léon, et al., *J. Thromb. Haemost.*, **1**, 1144 – 1149 (2003).
31. A. S. Manolis, S. Tzeis, G. Andrikopoulos, et al., *Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents*, **3**, 203 – 219 (2005).
32. A. D. Michelson, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **28**, 33 – 38 (2008).
33. D. C. B. Mills, *Thromb. Haemost.*, **76**, 835 – 856 (1996).
34. G. Montalescot, G. Sideris, C. Meuleman, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **48**, 931 – 938 (2006).
35. C. Oury, E. Toth-Zsamboki, C. Thys, et al., *Thromb. Haemost.*, **86**(5), 1264 – 1271 (2001).
36. C. Oury, M. J. Kuijpers, E. Toth-Zsamboki, et al., *Blood*, **101**, 3969 – 3976 (2003).
37. C. Patrono and B. Rocca, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **28**(3), 25 – 32 (2008).
38. N. C. Raju, J. W. Eikelboom, and J. Hirsh, *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, **5**(12), 766 – 780 (2008).
39. M. G. Rolf and M. P. Mahaut-Smith, *Thromb. Haemost.*, **88**, 495 – 502 (2002).
40. B. Savage, M. Cattaneo, and Z. M. Ruggeri, *Curr. Op. Hematol.*, **8**, 270 – 276 (2001).
41. S. S. Smyth, D. S. Woulfe, J. I. Weitz, et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **29**, 449 – 457 (2009).
42. D. J. Solet, L. R. Zacharski, and J. F. Plehn, *Am. J. Med.*, **111**, 45 – 53 (2001).
43. Y. X. Wang, J. Vincelette, V. da Cunha, et al., *Thromb. Haemost.*, **97**(5), 847 – 855 (2007).

Поступила 29.06.09

ANTAGONISTS OF PLATELET P2 RECEPTORS: ACHIEVEMENTS, PROBLEMS, AND PROSPECTS

A. U. Ziganshin

Department of Pharmacology, Kazan State Medical University, ul. Butlerova 49, Kazan, Tatarstan, 420012, Russia;
e-mail: airatziganshin@yahoo.co.uk

This review is focused on the participation of P2 receptors in platelet aggregation as a first step of arterial thrombosis. Pharmacological characteristics of three subtypes of P2 receptors and their role in platelet aggregation are described. Advantages and disadvantages of widely used thienopyridine antiplatelet drugs (ticlopidine, clopidogrel) – blockers of platelet P2Y₁₂-receptors – are considered. Characteristics of new promising antiplatelet drugs acting on platelet P2 receptors are presented.

Key words: P2 receptors, platelets, antiplatelet drugs, P2Y₁₂ antagonists, clopidogrel