

АГОНИСТЫ И АНТАГОНИСТЫ P2Y-РЕЦЕПТОРОВ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

КАЛИНИНА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА, преподаватель специальных фармацевтических дисциплин Медико-фармацевтического колледжа ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-950-318-23-23, e-mail: os_kalinina@bk.ru

ЗИГАНШИН АЙРАТ УСМАНОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-987-297-88-64, e-mail: auziganshin@gmail.com

Реферат. Цель исследования — анализ последних публикаций, посвященных лекарственным средствам — агонистам и антагонистам P2Y-рецепторов, применяемым в клинической практике. **Материал и методы.** Реферативный и аналитический методы исследования российской и зарубежной литературы. **Результаты и их обсуждение.** P2-рецепторы широко представлены в различных тканях и участвуют во многих физиологических и патологических процессах. Синтезировано и исследовано значительное количество веществ, являющихся потенциальными агонистами, или антагонистами P2-рецепторов. В настоящий момент некоторые из них внедрены в клиническую практику и активно используются, что является несомненным достижением фармакологии в данной области. В статье представлена характеристика используемых лекарственных средств, влияющих на P2Y-рецепторы, их достоинства и недостатки. **Выводы.** В настоящее время антагонисты P2Y₁₂-рецепторов являются одной из наиболее широко применяемых групп лекарственных препаратов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Активно ведутся разработки и исследования новых соединений, потенциальных агонистов и антагонистов P2-рецепторов, и высока вероятность появления и внедрения в клиническую практику новых препаратов.

Ключевые слова: P2Y-рецепторы, антагонисты, агонисты, антиагреганты.

Для ссылки: Калинина, О.С. Агонисты и антагонисты P2Y-рецепторов в современной клинической практике / О.С. Калинина, А.У. Зиганшин // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 1. — С.22—28. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).22-28.

P2Y-RECEPTOR AGONISTS AND ANTAGONISTS IN MODERN CLINICAL PRACTICE

KALININA OLGA S., special pharmaceutical discipline teacher of Medical and Pharmaceutical College of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-950-318-23-23, e-mail: os_kalinina@bk.ru

ZIGANSHIN AYRAT U., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of pharmacology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-987-297-88-64, e-mail: auziganshin@gmail.com

Abstract. Aim. To analyze the recent publications on the medications, which are P2Y-receptor agonists and antagonists in modern clinical practice. **Material and methods.** Current article is an analytical review of Russian and foreign literature. **Results and discussion.** P2 receptors are widely spread in different tissues and participate in a variety of physiological and pathological processes. A number of substances which are potential P2 receptor agonists or antagonists are synthesized and investigated. Some of them are introduced into clinical practice, which is an undoubted achievement of pharmacology. The article presents characteristics of the drugs affecting P2Y receptors as well as their advantages and disadvantages. **Conclusion.** Currently P2Y₁₂-receptor antagonists are widely used in treatment of cardiovascular diseases. Research and development of new compounds, potential P2 receptors agonists and antagonists is being carried out. There is a high probability of occurrence and introduction of new drugs into clinical practice.

Key words: P2Y-receptor, antagonists, agonists, antiplatelet agents.

For reference: Kalinina OS, Ziganshin AU. P2Y-receptor agonists and antagonists in modern clinical practice. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (1): 22—28. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).22-28.

Сердечно-сосудистая патология по-прежнему является одной из главных причин смертности населения. Ключевым звеном патогенеза ишемической болезни сердца, острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда является атеросклеротическое повреждение эндотелия сосудов, при котором происходит активация агрегации тромбоцитов, что приводит к частичной или полной окклюзии [1, 2].

Современная антиагрегационная терапия является высокоэффективной для предотвращения атеротромботических осложнений. Тем не менее у значительного числа пациентов осложнения все еще наблюдаются, что связано с фармакоки-

нетическими особенностями, взаимодействием лекарственных препаратов, генетическим фоном и повышенным тромбообразованием. Перечисленные обстоятельства заставляют исследователей прикладывать значительные усилия для исследования и разработки новых препаратов с улучшенными профилактическими свойствами без повышенного риска кровотечения. В настоящее время для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний одобрены три класса антиагрегационных препаратов: ингибиторы циклооксигеназы-1 — ацетилсалициловая кислота, антагонисты P2Y₁₂-рецепторов — клопидогрел, празугрел, тикагрелор и др.; ингибиторы гликопротеина IIb/

IIIa — абциксимаб, эптифибатид и тирофибан [3, 4]. За последние годы наблюдается значительный прогресс в фармакологии антиагрегантных средств, в частности антагонистов P2Y₁₂-рецепторов, широко применяемых в клинической практике [5].

P2Y₁₂-рецепторы играют важнейшую роль в активации тромбоцитов, включая агрегацию, высвобождение факторов коагуляции, экспрессию молекул адгезии, конформационные изменения мембраны тромбоцитов, преобразование их формы и т.д. Ингибирование P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов обеспечивает подавление перечисленных эффектов [6]. Аденозин-5'-дифосфат непосредственно участвует в процессе тромбоза и способствует микро- и макроагрегации. Антагонизм в отношении P2Y₁₂-рецепторов выражается в подавлении АДФ-индуцированной агрегации при связывании с мембраной тромбоцитов [7].

Тиенопиридины повышают пластичность эритроцитов и способствуют улучшению реологических свойств крови, тормозят активацию тромбоцитов, вызванную тромбином, адреналином, серотонином, коллагеном. Тиенопиридины, в отличие от ацетилсалициловой кислоты, влияют как на агрегацию, так и на адгезию тромбоцитов и не влияют на метаболизм арахидоновой кислоты, соответственно, не влияют на синтез простаглицина [8]. Препараты тиклопидин, клопидогрел и празугрел являются пролекарствами, относятся к необратимым ингибиторам P2Y₁₂-рецепторов и тормозят агрегацию тромбоцитов на протяжении всего периода их жизни.

Наиболее известным и широко применяемым при различных клинических ситуациях является препарат *клопидогрел*, эффективность и безопасность которого подтверждена многими клиническими исследованиями [9, 10, 11]. Препарат имеет два пути метаболизма: первый осуществляется с помощью ферментов эстераз и приводит к гидролизу клопидогрела с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты; второй путь осуществляется с помощью изоферментов цитохрома P450. Первоначально образуется промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрел, затем активный метаболит — клопидогрел, быстро и необратимо связывающийся с рецепторами тромбоцитов, блокируя таким образом агрегацию. Клиническими областями применения препарата являются: профилактика атеротромботических нарушений у больных, перенесших инфаркт миокарда и ишемический инсульт; у больных с заболеваниями периферических артерий и атеротромбозом магистральных сосудов; острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST в комбинации с ацетилсалициловой кислотой; состояния после стентирования и баллонной дилатации. Клопидогрел в дозе 75 мг/сут может применяться в течение длительного времени в качестве монотерапии у больных с ишемической болезнью сердца [12]. В случае острого коронарного синдрома обычно применяется нагрузочная доза клопидогреля 300 мг, в последующем назначается стандартная поддерживающая дозировка — 75 мг/сут. Назначение двойной антитромбоцитарной терапии аспирином и клопидогрелом при остром

коронарном синдроме основано на данных нескольких исследований, указывающих на очевидные преимущества такого лечения для предотвращения атеротромботических осложнений, в частности, по результатам крупного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) [13].

По сравнению с тиклопидином начало действия клопидогрела более быстрое — при приеме дозы 300 мг ингибирование агрегации начинается уже через 2 ч и достигает максимума через двое суток [14]. Кроме того, тиклопидин вызывает множество серьезных побочных эффектов, в частности, приводит к развитию тромбоцитопении, нейтропении и гиперхолестеринемии, и его эффект развивается намного медленнее — на 5-й день после начала приема [15]. По этим причинам в настоящее время препарат не имеет широкого клинического применения. Однако и клопидогрел не лишен недостатков. В частности, имеются данные о наличии резистентности у 20—45% пациентов, в зависимости от категории больных и метода лечения. Наличие резистентности чаще встречается у пациентов, страдающих ожирением и гиперлептинемией [16]. Преодолеть устойчивость к препарату можно при использовании более высоких доз — от 150 мг/сут [17]. Существует мнение, что причиной резистентности является низкая приверженность к лечению [18]. Также следует отметить, что на эффективность лечения влияет прием сопутствующих препаратов и курение. Важно помнить, что тесты, оценивающие функцию тромбоцитов, например, турбодиметрическая и импедансная агрегометрия, следует применять только в научных целях, так как они не обладают достаточной стандартизованностью и по этой причине не являются официально рекомендованным подходом к выявлению резистентности к препарату [19]. Риск возникновения кровотечений увеличивается при длительном применении клопидогрела в сочетании с антикоагулянтами непрямого действия [20]. Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что прием препарата следует прекращать заблаговременно до проведения назначенного оперативного вмешательства, чтобы снизить вероятность развития кровотечения [21].

Получено новое соединение тиенопиридинового ряда — *викагрел*, и, по данным последних исследований, он имеет серьезные перспективы как более мощный и более безопасный антитромбоцитарный агент, который может иметь следующие преимущества по сравнению с клопидогрелом: быстрое преобразование эстеразами вместо цитохрома P450 (CYPs), что позволит преодолеть устойчивость, меньшая дозозависимая токсичность, что связано с намного более низкой терапевтической дозой, и более быстрое начало действия [22, 23].

Представителем третьего поколения тиенопиридинов является препарат *празугрел*, существенным преимуществом которого является более быстрая метаболическая активация — процесс угнетения агрегации тромбоцитов начинается уже через 30 мин после приема [24]. Образование активного

метаболита в печени также происходит под действием изоферментов системы цитохрома P450 в несколько этапов. Не исключена индивидуальная вариабельность эффекта препарата. Празугрел оказывает более быстрый и мощный ингибирующий эффект, чем стандартные дозы клопидогрела [25]. По данным недавно проведенных исследований, установлено, что празугрел обладает большей эффективностью по сравнению с клопидогрелом у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [26, 27, 28, 29]. Исследование TRITON-TIMI, проведенное у больных ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST и с запланированным ЧКВ, показало, что терапия празугрелом ассоциировалась с достоверно меньшим числом сердечно-сосудистых событий по сравнению с клопидогрелом, однако риск возникновения серьезных кровотечений был выше [30]. Кроме того, реактивность тромбоцитов после применения препарата не зависела от массы тела пациента, что характерно для клопидогрела [31].

Препарат противопоказан пациентам с инсультом в анамнезе, не рекомендован при весе менее 60 кг и в возрастной группе старше 75 лет, где исключение составляют пациенты, страдающие сахарным диабетом. Нагрузочная доза празугрела составляет 60 мг. Поддерживающая доза в 10 мг может назначаться больным, перенесшим ОКС, на период до 1 года в комбинации с ацетилсалициловой кислотой [32].

Одно из последних исследований ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов проводилось в Китае. Целью исследования было изучение влияния ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов на реактивность тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, а также предоставление клинических данных о пероральных ингибиторах P2Y₁₂-рецепторов у китайских пациентов. Степень ингибирования тромбоцитарной реактивности существенно отличалась у пациентов, получавших клопидогрел, празугрел и тикагрелор. Процент ингибирования, проанализированный с помощью системы VerifyNow, составил (28,2±23,5)%, (61,4±26,7)% и (81,3±19,8)% соответственно ($p<0,05$). Агрегация тромбоцитов значительно снизилась у пациентов, перешедших с клопидогрела на празугрел или тикагрелор ($p<0,05$) [33].

Все возрастающее число клинических и лабораторных данных указывает на то, что воспаление играет решающую роль в развитии атеросклероза. Проведено рандомизированное двойное слепое исследование, посвященное сравнению влияния клопидогрела и празугрела на высокочувствительный С-реактивный белок у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Пациенты были распределены следующим образом: 80 пациентов в первой группе получали клопидогрел (Плавикс®; нагрузочная и поддерживающая доза 300 и 75 мг в день соответственно) и 40 пациентов во второй группе получали празугрел (Effient®;

нагрузочная и поддерживающая доза 60 и 10 мг, соответственно) в течение 12 нед. По результатам исследования выявлено, что празугрел превосходит клопидогрел в снижении уровня С-реактивного белка у данной группы пациентов [34].

Элиногрел является обратимым ингибитором агрегации тромбоцитов и предназначен как для перорального, так и для внутривенного введения, а также имеет продолжительность действия 24 ч, что является его несомненным преимуществом. Препарат прошел II фазу клинических исследований INNOVATE-PCI, но на данный момент исследования приостановлены [35].

Класс циклопентилтриазолопиридинов представлен препаратами *тикагрелор* и *кангрелор*. Они не требуют метаболической активации, их действие обратимо. Действие кангрелора быстрое, но непродолжительное, что имеет важное значение в экстренных ситуациях. По сравнению с абциксимабом препарат существенно реже вызывает тромбоцитопению. Однако дальнейшие исследования препарата приостановлены, что, по всей видимости, связано с влиянием на рецепторную функцию тромбоцитов [36].

Тикагрелор назначается 2 раза в сут, что связано с относительно коротким периодом полувыведения (12 ч). По сравнению с клопидогрелом, тикагрелор обладает более быстрым началом действия, а также более выражено ингибирует агрегацию тромбоцитов. По данным крупного исследования PLATO (Platelet Inhibition And Patient Outcomes), в котором сравнивались эффективность и безопасность применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у больных с ОКС, выявлено, что тикагрелор эффективнее клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом и не увеличивает риск кровотечения, так как восстановление функции тромбоцитов происходит быстрее. В группе пациентов, получавших тикагрелор, отмечалось достоверное снижение частоты развития сердечно-сосудистой смерти с 5,1 до 4%, инфаркта миокарда — с 6,9 до 5,8%. В то же время общее число перенесенных инсультов было примерно одинаковым в обеих подгруппах [37, 38]. При назначении нагрузочной дозы клопидогрела в 600 мг требуется до 4 ч для достижения ингибирования агрегации тромбоцитов вдвое. При приеме тикагрелора в дозе 180 мг аналогичный эффект достигается через полчаса. Использование тикагрелора совместно с аспирином у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесшим чрескожное коронарное вмешательство, значительно выше среднего ингибирует тромбоцитарную активность, отличается более высокой чувствительностью и низким сопротивлением по сравнению с применением клопидогрела или празугрела [39]. Следует помнить о том, что тикагрелор метаболизируется посредством фермента CYP3A4, что необходимо учитывать при совместном назначении ингибиторов этого фермента [40]. Препарат имеет ряд других эффектов, связанных со стимуляцией аденозиновых рецепторов, в частности повышение уровня мочевой кислоты и креатинина в крови, одышку и некоторые другие.

Продолжительность терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов у больных, перенесших острый коронарный синдром, составляет один год. В случае планового оперативного вмешательства тикагрелор и клопидогрел отменяются за 5 сут, празугрел — за 7 сут. Двойная антитромбоцитарная терапия проводится обязательно на фоне приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 75—100 мг/сут [41].

Достаточно распространенными осложнениями во время лечения антиагрегантами являются язвенная болезнь и желудочно-кишечные кровотечения, в связи с чем часто назначают ингибиторы протонной помпы. По данным проведенных исследований выявлено, что данная группа препаратов в меньшей степени оказывает влияние на эффективность тикагрелора и празугрела [42]. Пациентам, принимающим клопидогрел, рекомендуется избегать приема омепразола и эзомепразола, так как сравнительные исследования показали, что эти препараты в большей степени влияют на CYP2C19-опосредованный метаболизм клопидогрела, и даже 12-часовой интервал между приемом препаратов не позволяет избежать лекарственного взаимодействия [43].

Кроме антагонистов, воздействующих на P2Y₁₂-рецепторы, заслуживают внимания новые соединения, влияющие на P2Y₁-рецепторы. Функции P2Y₁- и P2Y₁₂-рецепторов взаимосвязаны при осуществлении реакции тромбоцитов на АДФ. Среди новых соединений следует упомянуть о производном индола Sbt-119. По результатам проведенных исследований данное соединение проявляет антитромботическое действие, не уступающее клопидогрелу, и антиагрегантное действие, по некоторым показателям превосходящее тиклопидин и клопидогрел [44].

Диквафосол является агонистом P2Y₂-рецепторов, способствующим выработке внутриглазной жидкости и муцина. В настоящее время диквафосол одобрен для применения в Японии при лечении синдрома сухого глаза. Эффект 3% раствора препарата сохраняется длительно. В целом препарат хорошо переносится, практически не вызывает побочных эффектов [45]. Кроме того, по результатам недавних исследований установлено, что диквафосол также способствует устранению сухости глаза после оперативного лечения катаракты, может успешно применяться в комплексной терапии глаукомы [46, 47]. В недавних исследованиях оценивалась эффективность диквафосола по сравнению с циклоспином А у пациентов, перенесших хирургическое лечение катаракты и страдающих синдромом сухого глаза. Установлено, что диквафосол проявляет большую эффективность в отношении увеличения секреции слезной жидкости [48]. Также известно, что применение 0,1% раствора гиалуроновой кислоты совместно с диквафосолом увеличивает эффективность последнего [49].

Денуфозол является селективным агонистом P2Y₂-рецепторов и относится к классу регуляторов ионных каналов, нормализуя гидратацию поверхности дыхательных путей. Результаты исследования TIGER-1 свидетельствуют о том, что использование данного соединения улучшает показатели функции

легких. Тем не менее последние данные свидетельствуют о том, что денуфозол не обладает высокой эффективностью: группа пациентов, получавших в течение 48 нед денуфозол в дозе 60 мг, достоверно не отличалась от группы, получавшей плацебо, ни по одному показателю [50].

Таким образом, средства, обладающие антагонизмом в отношении P2Y-рецепторов, безусловно, имеют шансы на дальнейшую перспективу. Появление в клинической практике современных антиагрегантов расширяет спектр терапевтических возможностей у больных с высоким атеротромботическим риском. Агонисты P2Y-рецепторов также достойны внимания исследователей и могут найти применение в терапии офтальмологических заболеваний.

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Исследование новых нефосфорилированных производных азотсодержащих гетероциклов в качестве потенциальных антагонистов P2-рецепторов», утвержденной ученым советом Казанского государственного медицинского университета. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology / J. McMurray, S. Adamopoulos, S. Anker [et al.] // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33 (14). — P.1787—1847.
2. Zetterberg, F. State of affairs: Design and structure-activity relationships of reversible P2Y₁₂ receptor antagonists / F. Zetterberg, P. Svensson // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2016. — Vol. 26. — P.2739—2754.
3. Dash, D. Current Status of Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome / D. Dash // Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry. — 2015. — Vol. 13. — P.40—49.
4. Hamm, C. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / C. Hamm, J. Bassand, D. Zahger // Eur. Heart J. — 2011. — Vol. 32. — P.2999—3054.
5. Laine, M. P2Y₁₂-ADP receptor antagonists: Days of future and past / M. Laine, F. Paganelli, L. Bonello // World J. Cardiol. — 2016. — Vol.8. — P.327—332.
6. Zhang, Y. Role of P2Y₁₂ Receptor in Thrombosis / Y. Zhang // Adv. Exp. Med. Biol. — 2016. — Vol. 906. — P.307—324.
7. Gachet, C. P2 receptors, platelet function and pharmacological implications / C. Gachet // Thromb. Haemost. — 2008. — Vol. 99. — P.466—472.

8. Cytochrome P450 polymorphisms and response to Clopidogrel / J. Mega, S. Close, S. Wiviott [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2009.
9. CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial / D.L. Bhatt, M.D. Flather, W. Hacke [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 49. — P.1982—1988.
10. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2x2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy / S.R. Mehta, J.P. Bassand, S. Chrolavicius [et al.] // *Am. Heart J.* — 2008. — Vol. 156. — P.1080—1088.
11. CHARISMA Investigators. An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial / T.H. Wang, D.L. Bhatt, K.A. Fox [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — P.2200—2207.
12. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / P.O. Vandvic [et al.] // *Chest.* — 2012. — Vol. 141. — P.637.
13. *Sabatine, M.* CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-elevation / M. Sabatine, C. Cannon, E. Braunwald // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P.1179—1189.
14. *Сторожаков, Т.И.* Современные аспекты применения препарата клопидогрел для лечения и профилактики атеротромбоза / Т.И. Сторожаков, О.А. Тронина // *Атмосфера. Новости кардиологии.* — 2011. — № 1. — С.29—36.
15. *Шилов, А.М.* Современные аспекты антиагрегантной терапии в профилактике тромбозов (как причины сердечно-сосудистых осложнений) в практике врача первичного звена / А.М. Шилов // *Российский медицинский журнал.* — 2011. — № 26. — С.1068—1075.
16. *Doğan, A.* Effect of obesity and serum leptin level on clopidogrel resistance / A. Doğan, S. Kahraman, C. Çiftçi // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* — 2016. — Vol. 44. — P.548—553.
17. *Сулимов, В.А.* Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся elective стентированию коронарных артерий / В.А. Сулимов, Е.В. Мовоз // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2012. — № 1. — С.23—30.
18. Association of platelet responsiveness with clopidogrel metabolism: Role of compliance in the assessment of «re-sistance» / V. Serebruany, G. Cherala, D. Atar [et al.] // *Am. Heart J.* — 2009. — Vol. 158. — P.925—932.
19. *Баэрий, А.Э.* Препараты, блокирующие P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов: для практикующего врача? / А.Э. Баэрий // *Новости медицины и фармации.* — 2011. — № 368. — С.31—38.
20. *Hermosillo, A.* Aspirin, clopidogrel, and warfarin: is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous? / A. Hermosillo, S. Spinler // *Ann. Pharmacother.* — 2008. — Vol. 42. — P.790—805.
21. Aspirin and clopidogrel: a sweeping combination in cardiology / A. Manolis, S. Tzeis, G. Andrikopoulos [et al.] // *Curr. Med. Chem. Cardiovas. Hematol. Agents.* — 2005. — Vol. 3 — P.203—219.
22. Pharmacokinetics of vicagrel, a promising analog of clopidogrel, in rats and beagle dogs / Z. Qiu, N. Li, X. Chen [et al.] // *J. Pharm. Sci.* — 2013. — Vol. 102. — P.741—749.
23. Overcoming clopidogrel resistance: discovery of vicagrel as a highly potent and orally bioavailable antiplatelet agent / J. Shan, B. Zhang, H. Sun [et al.] // *J. Med. Chem.* — 2012. — Vol. 55. — P.3342—3352.
24. *Зиганшин, А.У.* Новые антиагреганты — блокаторы тромбоцитарных P2-рецепторов / А.У. Зиганшин // *Казанский медицинский журнал.* — 2010. — № 1. — С.73—79.
25. For PLATO investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study / C.P. Cannon, R.A. Harrington, S. James [et al.] // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375. — P.283—293.
26. *Flierl, U.* Efficacy of prasugrel administration immediately after percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction / U. Flierl, F. Zauner, A. Schäfer // *Thromb. Haemost.* — 2016. — Vol. 117 (1). — P.96—102.
27. *Gunarathne, A.* Prasugrel hydrochloride for the treatment of acute coronary syndrome patients / A. Gunarathne, S. Hussain, A. Gershlick // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2016. — Vol. 14. — P.1215—1226.
28. *Ichikawa, S.* Pharmacodynamic Assessment of Platelet Reactivity After a Loading Dose of Prasugrel or Clopidogrel in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / S. Ichikawa, K. Tsukahara, K. Kimura // *Circ. J.* — 2016. — Vol. 12. — P.2520—2527.
29. *Olivier, C.* Third generation P2Y₁₂ antagonists inhibit platelet aggregation more effectively than clopidogrel in a myocardial infarction registry / C. Olivier, S. Wiviotti E. Braunwald [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2014. — Vol. 111. — P.266—272.
30. For the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / S. Wiviotti, E. Braunwald [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357. — P.2001—2015.
31. *Olivier, C.* Platelet reactivity after administration of third generation P2Y₁₂-antagonists does not depend on body weight in contrast to clopidogrel / C. Olivier, K. Schnabel, S. Weber // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2016. — Vol. 42. — P.84—89.
32. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions / G.N. Levine [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58. — P.e44—122.
33. Impact of novel P2Y₁₂ receptor inhibitors on platelet reactivity in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention / Chong T. Tou, P. Liu, W. Wu [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* — 2016. — Vol. 2. — P.138—143.
34. *Hajsadeghi, S.* Prasugrel Results in Higher Decrease in High-Sensitivity C-Reactive Protein Level in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Comparing to Clopidogrel / S. Hajsadeghi, M. Chitsazan, S. Moghadami // *Clin. Med. Insights. Cardiol.* — 2016. — Vol. 10. — P.149—155.
35. *Бурякин, Т.Н.* Место обратимых ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ при остром коронарном синдроме / Т.Н. Бурякин, Д.А. Затеищikov // *Кардиология.* — 2012. — № 4. — С.45—53.
36. *Сумароков, А.Б.* Новые дезагрегантные препараты: ч. 2 / А.Б. Сумароков // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2011. — № 7. — С.637—645.
37. *Нечаева, Г.И.* Современная антиагрегантная терапия: место тикагрелора в клинических рекомендациях / Г.И. Нечаева, О.В. Дрокина, Н.И. Фисун // *Лечащий врач.* — 2015. — № 3. — С.36—41.

38. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / L. Wallentin, R.C. Becker, A. Budaj [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P.1045—1057.
39. Dalal, J. Oral antiplatelet therapy and platelet inhibition: An experience from a tertiary care center / J. Dalal, A. Digrajkar, A. Gandhi // *Indian. Heart J.* — 2016. — Vol. 68. — P.624—631.
40. Ahn, Y. Identification of a New Morpholine Scaffold as a P2Y₁₂ Receptor Antagonist / Y. Ahn, J. Lee, S. Kim // *Molecules.* — 2016. — Vol. 21. — Pii: E1114.
41. Hamm, C. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-elevation of the European Society of Cardiology(ESC) / C. Hamm, J. Bassand, D. Zahger // *Eur. Heart J.* — 2011. — Vol. 32. — P.2999—3054.
42. Würtz, M. Proton Pump Inhibitors in Cardiovascular Disease: Drug Interactions with Antiplatelet Drugs / M. Würtz, E. Grove // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2016. — Vol. 906. — P.325—350.
43. Johnson, D. Proton-pump inhibitors in patients requiring antiplatelet therapy: new FDA labeling / D. Johnson, R. Chilton, H. Liker // *Postgrad. Med.* — 2014. — Vol. 126. — P.239—245.
44. Митина, Т.М. Антиагрегантная и антитромботическая активности нового P2Y₁₂-антагониста — соединения Sbt-119 ех и in vivo / Т.М. Митина, Д.С. Яковлев, А.А. Спасов // *Вестник ВолгГМУ.* — 2011. — № 4. — С.19—21.
45. Keating, G. Diquafosol ophthalmic solution 3%: a review of its use in dry eye / G. Keating // *Drugs.* — 2015. — Vol. 75 (8). — P.911—922.
46. Baek, J. The Effect of Topical Diquafosol Tetrasodium 3% on Dry Eye After Cataract Surgery / J. Baek, S. Doh, S. Chung // *Curr. Eye Res.* — 2016. — Vol. 41 (10). — P.1281—1285.
47. Jin, S. Clinical evaluation of the effect of diquafosol ophthalmic solution in glaucoma patients with dry eye syndrome / S. Jin, J. Min // *Jpn. J. Ophthalmol.* — 2016. — Vol. 60. — P.150—155.
48. Effectiveness and Optical Quality of Topical 3,0% Diquafosol versus 0,05% Cyclosporine A in Dry Eye Patients following Cataract Surgery / Jang Hoon Lee, In Seok Song, Sam Young Yoon [et al.] // *J. Ophthalmol.* — 2016. — Article ID 8150757. — 7 p.
49. Hwang, H. Additive Effect of preservative-free sodium hyaluronate 0.1% in treatment of dry eye syndrome with diquafosol 3% eye drops / H. Hwang, Y. Sung, E. Kim // *Cornea.* — 2014. — Vol. 33. — P.935—941.
50. Ratjen, F. Long term effects of denufosol tetrasodium in patients with cystic fibrosis / F. Ratjen, T. Durham, R. Moss // *J. Cyst. Fibros.* — 2012. — Vol. 11. — P.539—549.
3. Dash D. Current Status of Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry.* 2015; 13: 40-49.
4. Hamm C., Bassand J, Zahger D. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-elevation of the European Society of Cardiology(ESC). *Eur Heart J.* 2011; 32: 2999-3054.
5. Laine M, Paganelli F, Bonello L. P2Y₁₂-ADP receptor antagonists: Days of future and past. *World J Cardiol.* 2016; 8: 327–332.
6. Zhang Y, Zhang S, Ding Z. Role of P2Y₁₂ Receptor in Thrombosis. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 906: 307-324.
7. Gachet C. P2 receptors, platelet function and pharmacological implications. *Thromb Haemost.* 2008; 99: 466-472.
8. Mega J, Close S, Wiviott S et al. Cytochrome P–450 polymorphisms and response to Clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009; DOI: 10.1056/NEJMoa0809171. Available at: <http://www.nejm.org>.
9. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W et al. CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 1982–1988.
10. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S et al. Design and rationale of CURRENT–OASIS 7: a randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non–ST–elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J.* 2008; 156: 1080–1088.
11. Wang TH, Bhatt DL, Fox KA et al. CHARISMA Investigators. An analysis of mortality rates with dual–antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur Heart J.* 2007; 28: 2200–2207.
12. Vandvic PO, Linkoff AM, Spenser FA et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141: e637S.
13. Sabatine M, Cannon C, Braunwald E. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-elevation. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1179-1189.
14. Storozhakov TI, Tronina OA. Sovremennye aspekty primeneniya preparata klopidogrel dlja lechenija i profilaktiki aterotromboza [Modern aspects of clopidogrel application for atherothrombosis treatment and prevention]. *Atmosfera; Novosti kardiologii [Atmosphere; Cardiology news].* 2011; 1: 29-36.
15. Shilov AM. Sovremennye aspekty antiagregantnoj terapii v profilaktike trombozov (kak prichiny serdechno–sosudistyh oslozhnenij) v praktike vracha pervichnogo zvena [Modern aspects of antiplatelet therapy in the prevention of thrombosis (as a cause of cardiovascular complications) in the practice of primary care physicians]. *RMZh [RMJ].* 2011; 26: 1068-1075.
16. Doğan A, Kahraman S, Çiftçi C. Effect of obesity and serum leptin level on clopidogrel resistance. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2016; 44: 548-553.
17. Sulimov VA, Moroz EV. Rezistentnost' k antitrombotičarnym preparatam (aspirinu, klopidogrelu) u pacientov, podvergajushhhsja jelektivnomu stentirovaniju koronarnyh arterij [Resistance to antiplatelet drugs (aspirin, clopidogrel) in patients undergoing elective coronary stenting].

REFERENCES

1. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2012; 33 (14): 1787–1847.
2. Zetterberg F, Svensson P. State of affairs: Design and structure-activity relationships of reversible P2Y₁₂ receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016; 26: 2739-2754.

- Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2012; 1: 23-30.
18. Serebruany V, Cherala G, Atar D et al. Association of platelet responsiveness with clopidogrel metabolism: Role of compliance in the assessment of «re-sistance». *Am Heart J.* 2009; 158: 925-932.
 19. Bagrij AJe. Preparaty, blokirujushhie P2Y12-receptory trombocitov: dlja praktikujushhego vracha? [Drugs inhibiting platelet P2Y12-receptor: for the practitioner?]. *Novosti mediciny i farmacii [Medicine and Pharmacy News]*. 2011; 368: 31-38.
 20. Hermosillo A, Spinler S. Aspirin, clopidogrel, and warfarin: is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous? *Ann Pharmacother.* 2008; 42: 790-805.
 21. Manolis A, Tzeis S, Andrikopoulos G et al. Aspirin and clopidogrel: a sweeping combination in cardiology. *Curr Med Chem Cardiovas Hematol Agents.* 2005; 3: 203-219.
 22. Qiu Z, Li N, Chen X et al. Pharmacokinetics of vicagrel, a promising analog of clopidogrel, in rats and beagle dogs. *J Pharm Sci.* 2013; 102: 741-749.
 23. Shan J, Zhang B, Sun H et al. Overcoming clopidogrel resistance: discovery of vicagrel as a highly potent and orally bioavailable antiplatelet agent. *J Med Chem.* 2012; 55: 3342-3352.
 24. Ziganshin AU. Novye antiagreganty — blokatory trombocitarnyh R2-receptorov [New antiplatelet agents — P2 platelet receptors antagonists]. *Kazanskii Medicinskii Zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 2010; 1: 73-79.
 25. Cannon CP, Harrington RA, James S et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study. *Lancet.* 2010; 375: 283-293.
 26. Flierl U, Zauner F, Schäfer A. Efficacy of prasugrel administration immediately after percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2016; 117 (1): 96-102.
 27. Gunarathne A, Hussain S, Gershlick A. Prasugrel hydrochloride for the treatment of acute coronary syndrome patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016; 14: 1215-1226.
 28. Ichikawa S, Tsukahara K, Kimura K. Pharmacodynamic Assessment of Platelet Reactivity After a Loading Dose of Prasugrel or Clopidogrel in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circ J.* 2016; 12: 2520-2527.
 29. Olivier C, Diehl P, Schnabel K. Third generation P2Y12 antagonists inhibit platelet aggregation more effectively than clopidogrel in a myocardial infarction registry. *Thromb Haemost.* 2014; 111: 266-272.
 30. Wiviotti S, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2001-2015.
 31. Olivier C, Schnabel K, Weber S. Platelet reactivity after administration of third generation P2Y₁₂-antagonists does not depend on body weight in contrast to clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 42: 84-89.
 32. Levine GN, Bates ER, Ting HH et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 44-122.
 33. Chong TT, Liu P, Wu W et al. Impact of novel P2Y12 receptor inhibitors on platelet reactivity in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2016; 2: 138-143.
 34. Hajsadeghi S, Chitsazan M, Moghadami S. Prasugrel Results in Higher Decrease in High-Sensitivity C-Reactive Protein Level in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Comparing to Clopidogrel. *Clin Med Insights Cardiol.* 2016; 10: 149-155.
 35. Burjakina TN, Zatejshnikov DA. Mesto obratimyh inhibitorov receptorov R2Y12 pri ostrom koronarnom syndrome [The place of P2Y12 receptors reversible inhibitors in acute coronary syndrome]. *Kardiologija [Cardiology]*. 2012; 4: 45-53.
 36. Sumarokov AB. Novye dezagregantnye preparaty: Chast' 2 [New antiplatelet drugs: Part 2]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]*. 2011; 7: 637-645.
 37. Nechaeva GI, Drokina OV, Fisun NI. Sovremennaja antiagregantnaja terapija: mesto tikagrelora v klinicheskikh rekomendacijah [Current antiplatelet therapy: the place of ticagrelor clinical guidelines]. *Lechashhij vrach [The attending physician]*. 2015; 3: 36-41.
 38. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1045-1057.
 39. Dalal J, Digrajkar A, Gandhi A. Oral antiplatelet therapy and platelet inhibition: An experience from a tertiary care center. *Indian Heart J.* 2016; 68: 624-631.
 40. Ahn Y, Lee J, Kim S. Identification of a New Morpholine Scaffold as a P2Y12 Receptor Antagonist. *Molecules.* 2016; 21: 1114.
 41. Hamm C, Bassand J, Zahger D. ESC Committee for Practice Guidelines: ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011; 32: 2999-3054.
 42. Würtz M, Grove E. Proton Pump Inhibitors in Cardiovascular Disease: Drug Interactions with Antiplatelet Drugs. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 906: 325-350.
 43. Johnson D, Chilton R, Liker H. Proton-pump inhibitors in patients requiring antiplatelet therapy: new FDA labeling. *Postgrad Med.* 2014; 126: 239-245.
 44. Mitina TM, Jakovlev DS, Spasov AA. Antiagregantnaja i antitromboticheskaja aktivnosti novogo R2Y12-antagonista — soedinenija Sbt-119 ex i in vivo [Antiplatelet and antithrombotic activity of the new P2Y12 antagonist, compound Sbt-119, ex and in vivo]. *Vestnik VolgSMU [VolgSMU Herald]*. 2011; 4: 19-21.
 45. Keating G. Diquafosol ophthalmic solution 3 %: a review of its use in dry eye. *Drugs.* 2015; 75 (8): 911-922.
 46. Baek J, Doh S, Chung S. The Effect of Topical Diquafosol Tetrasodium 3% on Dry Eye After Cataract Surgery. *Curr Eye Res.* 2016; 41 (10): 1281-1285.
 47. Jin S, Min J. Clinical evaluation of the effect of diquafosol ophthalmic solution in glaucoma patients with dry eye syndrome. *Jpn J Ophthalmol.* 2016; 60: 150-155.
 48. Jang HL, In SS, Sam YY et al. Effectiveness and Optical Quality of Topical 3,0% Diquafosol versus 0.05% Cyclosporine A in Dry Eye Patients following Cataract Surgery. *J Ophthalmol.* 2016; doi:10.1155/2016/8150757.
 49. Hwang H, Sung Y, Kim E. Additive Effect of preservative-free sodium hyaluronate 0.1% in treatment of dry eye syndrome with diquafosol 3% eye drops. *Cornea.* 2014; 33: 935-941.
 50. Ratjen F, Durham T, Moss R. Long term effects of denufosol tetrasodium in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012; 11: 539-549.