

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

## ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

Люсов В.А., Таратухин Е.О.\*

Российский государственный медицинский университет Росздрава, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета (зав. каф. – проф. В.А. Люсов), Москва

Современное положение дел в кардиологии, к сожалению, не позволяет утверждать, что проблема атеротромбоза, – свертывания крови, приносящего вред, близка к разрешению. Изобилие противосвертывающих препаратов, ежеминутно спасающих жизни по всему миру, не ликвидирует полностью проблему острого коронарного синдрома и других тромботических осложнений. Отклоняя чашу весов в сторону антитромботического направления, все препараты одновременно повышают риск кровотечений. По сути, сложилась парадигма: чем выше риск кровотечения, тем больше эффективность препарата. И наоборот, если препарат недостаточно активен, чтобы серьезно повысить риск кровотечения, он малоэффективен и в борьбе с тромбозом. Наиболее известные и изученные антитромбоцитарные препараты ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, абциксимаб ярко демонстрируют эту тенденцию, особенно в составе “двойной” и “тройной” антиагрегантной терапии.

Путь выхода из сложившейся ситуации принципиально прост: необходимо воздействовать на звенья “патологического”, не нужного гемостаза, не влияя на события гемостаза “физиологического” – направленного против кровопотери. В задачи, которые ставит такой взгляд на проблему, входят обнаружение и борьба с процессами, регулирующими именно патологический гемостаз, в частности, нахождение различий между свертыванием крови на атеросклеротической бляшке внутри артерии и остановкой кровотечения из поврежденного сосуда. Известно, что в обоих случаях первую роль играют тромбоциты, по сути, начинающие путь тканевого фактора и ответственные за инициацию этапа массивной продукции протромбиназы, тромбина и фибрина. Более того, известно, что уже адгезия кровяных пластинок, образование тромбоцитарного агрегата сами по себе могут вызвать острый коронарный синдром.

За адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов ответственно множество рецепторов, лигандов и медиаторов. Среди них гликопротеиды GP Iba, тканевой фактор, фактор фон Виллебранда, GP IIb/IIIa, GP Ia/IIa, GP VI, тромбоксан A<sub>2</sub>, АДФ, серотонин, PAR-рецепторы, рецепторы P2Y<sub>12</sub>, P2Y<sub>1</sub>, 5-HT2A и другие. Попытка воздействовать на любой из них расширяет возможности терапии больных с высоким риском тромбоза и хотя бы на шаг приближает к фор-

мированию метода, который позволит влиять на гемостаз патологический, не затрагивая в высокой степени работу гемостаза адаптивного. Решение проблемы, безусловно, могут дать лишь клиническая практика и широкие клинические исследования. В практику уже входят такие препараты, как прасугрел, тикагрелор, ридогрел, элиногрел. На очереди множество других – влияющих на множество аспектов адгезии, активации, агрегации тромбоцитов. Они находятся на этапах лабораторных или начальных клинических исследований. Некоторые из них, наиболее перспективные, будут рассмотрены в данном обзоре.

#### Процесс тромбоцитарного гемостаза

При обнажении субэндотелиального матрикса в условиях высокого межслоевого градиента скорости потока крови в просвет сосуда происходит экспозиция проадгезивных факторов: волокон коллагена I и VI типов, тканевого фактора, фактора фон Виллебранда. Градиент скорости потока особенно высок в местах сужения сосудов, в том числе, в области стенозирующего атеросклероза, и играет важную роль в активности факторов адгезии. Рецепторный комплекс GPIb-IX-V (его субъединица GP Iba) первым приостанавливает “качение” (rolling) тромбоцитов по стенке артерии, вызывая их остановку, “залипание” на A1 субъединице фактора фон Виллебранда. Фиксацию усиливает рецептор GP VI к коллагену. Параллельно начинается активация тромбоцитов: изменение цитоскелета, перемещение секреторных гранул к поверхности, раскрытие новых рецепторов – интегринов  $\beta_1$  и  $\beta_3$ . Активированные тромбоциты выделяют медиаторы для привлечения в очаг тромбоза новых кровяных пластинок, а при помощи минимальных количеств тромбина образуют инициальный фибрин, который посредством GPIIb/IIIa рецепторов еще сильнее активировывает и агрегирует тромбоциты.

Медиаторное взаимодействие между клетками обеспечивают тромбоксан A<sub>2</sub> с T<sub>x</sub>-рецепторами к нему, аденозиндифосфат с P2Y-рецепторами, серотонин с 5-гидрокситриптамин-рецепторами и другие. Образующийся тромбин способен (при участии комплекса GPIb-IX) регулировать работу тромбоцитов через активируемый протеазами рецептор I типа (PAR-1). Группа PAR неоднородна и взаимодействует

также с плазмином, активированным протеином С, факторами гемостаза VIIa, Ха, трипсином, катепсином G и другими. Эти рецепторы могут модулировать работу других, например, усиливать эффект от стимуляции P2Y<sub>12</sub> аденозиндифосфатом, замедляя аденилатциклазу. Скопление и активация тромбоцитов в очаге тромбоза усиливаются и создают условия для полноценной функции компонентов плазменного гемостаза с образованием большого количества тромбина и последующим синтезом нитей фибрина. Тромбоциты предоставляют свою клеточную поверхность для фиксации к ее фосфолипидной матрице сериновых протеаз, которыми, в основном, являются факторы свертывания крови и которые в растворе имеют на несколько порядков меньшую активность. Кроме того, в плазме крови большое количество ингибиторов сериновых протеаз (серпинов), и не соединенные с поверхностью клеток ферменты быстро инактивируются.

#### Разрабатываемые препараты

Количество исследуемых в настоящее время средств, в потенциале обладающих антитромбоцитарным, антипролиферативным, антиишемическим действием велико. Можно говорить, что если эти исследования, будучи законченными, приведут к созданию такого количества новых препаратов, многие проблемы в лечении заболеваний артерий будут решены. Попытки воздействовать на процесс тромбоцитарного гемостаза начинаются от первого контакта кровяной пластинки с субэндотелиальной поверхностью и простираются до регуляции активности тромбоцитов различными компонентами гемостаза, в том числе тромбином. Далее представлена краткая характеристика тридцати разрабатываемых препаратов, большинство из которых еще носит кодовые названия и находится в стадии лабораторных или ранних клинических исследований (табл.).

#### *Антагонисты рецепторов к коллагену*

**EXP3179** – антагонист GP VI рецепторов. Kramer C. et al. (2002) было показано, что метаболит лосартана, антагониста рецепторов 1 типа ангиотензина-2 обладает активностью против GP VI – рецепторов тромбоцитов к коллагену. Этот метаболит получил название EXP3179, он образуется при ферментации лосартана в пути цитохрома P450 печени. Он способен, в частности, активировать эндотелиальную NO-синтазу (eNOS); является агонистом пероксисомного рецептора пролиферации- (PPAR). Grothusen C. et al. (2007) проведено исследование возможности применения EXP3179 в качестве антиагреганта. По результатам агрегатометрии, потоковой цитометрии, флуоресцентной микроскопии было показано следующее. EXP3179 в два раза уменьшает адгезию тромбоцитов к колла-

гену-I в условиях выраженного межслоевого градиента скорости потока (1000 с<sup>-1</sup>) по сравнению с чистым раствором среды. Кроме того, и исследуемое вещество и сам лосартан уменьшали активацию тромбоцитов, обусловливаемую рецепторами к коллагену. Наиболее важным же оказалось, что, по данным агрегатометрии, при стимуляции тромбоцитов *in vitro* материалом бляшки сонной артерии EXP3179 ослаблял агрегацию в три раза. *In vivo* на лабораторных мышах был показан подобный эффект [1]. В настоящее время изучение данного вещества продолжается. Оно K. et al. (2010) описана та часть молекулы лосартана, которая ответственна за его взаимодействие с рецептором GP VI [2].

**PR-15** – антагонист GP VI рецепторов, димерный композит GPVI-Fc. Зарегистрирован под торговой маркой Revasept компании Corimmun GmbH (Германия). Первое исследование на людях (здоровых добровольцах) показало, что в возрастающих с 10 мг до 160 мг дозировках препарат не вызывает побочных эффектов, не влияет на 24-часовую ЭКГ, какие-либо гематологические параметры. Не было и существенного по сравнению с плацебо удлинения времени кровотечения. Препарат дозозависимо обратимо ингибировал коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов на срок от 48 часов до 7 дней. При этом АДФ- и тромбин-индуцированная агрегация оставалась неизменной [3].

#### *Антагонисты рецепторов фактора фон Виллебранда*

**DZ-697b** – ингибитор адгезии и агрегации, обусловленных фактором фон Виллебранда. В эксперименте показано значительное ослабление ристоцетин- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов. Активность препарата прямо зависит от выраженности межслоевого градиента скорости потока крови. Исследования фазы I показали высокую переносимость и благоприятную фармакокинетику его пероральной формы. Так, в 2010 году закончено исследование препарата в сравнении с клопидогрелом (I фаза). Выявлено, что их антитромбоцитарная активность сопоставима, тогда как удлинение времени кровотечения значительно меньше у исследуемого препарата (1,5 против 1,9 для клопидогрела, p<0,05) [4]. На животных показаны более высокая антиагрегантная его эффективность и меньший риск желудочно-кишечных кровотечений в сравнении с ацетилсалициловой кислотой. В настоящее время компанией-разработчику Daiichi-Sankyo Co. (Япония) разрешено продолжение исследований II фазы для подтверждения показаний препарата при лечении инсультов и стабильной ИБС.

**ALX-0081** – первый препарат на основе наноконъюгата (nanobody<sup>®</sup>), с высокой аффинностью при-

крепляющийся к А1 домену фактора фон Виллебранда (vWF) – тому, к которому фиксируется GP Ib тромбоцита, и тем самым блокирующий взаимодействие тромбоцитов с тромбогенным субстратом. “Nanobody” – это новая группа белковых веществ, размером в десять раз меньше иммуноглобулинов. Производимые компанией Ablynx, они представляются альтернативой дорогим и трудным в получении моноклональным антителам. В 2009 г. проведено исследование ALX-0081 I фазы, показавшее хорошую переносимость и достаточную безопасность препарата, отсутствие кровотечений и иммунного ответа, обратимость возникающих после введения падений концентрации vWF и фактора VIII. В ноябре 2010 г. доложено о результатах применения ALX-0081 при чрескожном коронарном вмешательстве у больных стабильной стенокардией. Оно подтвердило хорошую переносимость, высокую эффективность препарата и отсутствие иммунизации к нему [5]. В настоящее время проводится исследование фазы II по сравнению ALX-0081 с абциксимабом [6].

**ARC1779** – аптамер, связывающийся с А1-субъединицей vWF и тем самым препятствующий прикреплению к ней GP Ib. Аптамер – это олигонуклеат или пептид, связывающийся с определенной молекулярной мишенью. В исследовании I фазы продемонстрировал дозозависимое ингибирование vWF и самих тромбоцитов с длительностью, достаточной для разработки применения этого препарата при остром коронарном синдроме. Переносимость его также была хорошей, кровотечений не были отмечены. В другом исследовании выявлено, что ARC1779 в большей степени, чем абциксимаб тормозит адгезию тромбоцитов, при этом слабо влияя на их агрегацию, а также секрецию Р-селектина и тромбоцит-лейкоцитарное связывание [7, 8]. Существуют попытки его применения в борьбе с тромбоцитопенией при болезни Виллебранда типа 2В, а также при рефрактерной к лечению тромботической тромбоцитопенической пурпуре [9].

**AJW200** – моноклональные антитела к vWF. В отличие от абциксимаба, блокирующего агрегацию тромбоцитов в любых условиях (и не влияющего на адгезию и на образование тромбина), AJW200 in vitro показал ингибирование адгезии и агрегации тромбоцитов в условиях высокого градиента скорости потока крови и отсутствие этого эффекта при низком градиенте. Блокирование функции тромбоцитов было необратимым. В опытах на животных эффект сохранялся в течение двух недель после однократного введения, но при этом увеличение времени кровотечения отмечено не было. Исследование на здоровых добровольцах также показало хорошую переносимость и доста-

точную антитромбоцитарную активность препарата [10].

**82D6A3** – IgG4-антитела к субъединице А3 фактора фон Виллебранда, препятствующие прикреплению его к волокнам коллагена. В опытах на животных показано слабое влияние на время кровотечения, но при этом высокая степень адгезии тромбоцитов в условиях высокого градиента скорости потока [11]. Эффективным препарат оказался и при проведении ангиопластики и стентирования на обезьянах (моделировании рестеноза в стенке). При высокой антитромбоцитарной активности препарата отличий от плацебо в формировании неоинтимы выявлено не было [12].

**h6B4-Fab** – гуманизированный Fab-фрагмент мышинового моноклонального антитела против GP Iba. В опытах на животных препарат показал высокую антитромботическую активность в модели артериального тромбоза, не вызывая существенных кровотечений и тромбоцитопении, не удлиняя времени кровотечения [13].

**GPG-290** – химерный мутантный иммуноглобулин к GP Iba, селективно ингибирующий взаимодействие А1-субъединицы vWF и тромбоцитов. Показал эффективность в борьбе с артериальным и с венозным тромбозом без существенного удлинения времени кровотечения [14].

**SZ2** – адаптированное для человека мышинное химерное антитело к GP Iba. В эксперименте препарат существенно ингибировал адгезию тромбоцитов в условиях высокого градиента скорости потока, а также ристоцетин- и ботроцетин-индуцированную агрегацию тромбоцитов [15].

#### *Смешанные антагонисты адгезии*

**CTRP-1** – белок I типа из группы ФНО-связанных белков (C1qTNF). В эксперименте показал способность специфически связываться с коллагеном, полностью или частично предотвращая фиксацию к нему GP VI и vWF. Блокировал коллаген-индуцированную агрегацию и “качение” (rolling) тромбоцитов по покрытой vWF поверхности. Эти данные позволяют рассчитывать на будущую клиническую эффективность CTRP-1 как блокатора патологического тромбоза, слабо изменяющего адаптивный гемостаз [16].

**AZD6482** – препарат завершил исследования I фазы в качестве инфузионного антитромбоцитарного средства при чрескожных вмешательствах. Проводится подготовка к продолжению клинических исследований компанией AstraZeneca [по данным FDA USA].

**EMS16** – блокатор GP Ia/IIa коллагеновых рецепторов тромбоцитов. Оказывает влияние на адгезию тромбоцитов наряду с антагонистами GP VI рецепторов. Выделен из яда гадюки. Исследования возможно клинического применения в фазе лабораторных.

*Антагонисты тромбосана  $A_2$* 

**Terutroban (S18886)** – специфический антагонист рецепторов тромбосана. Считается как минимум столь же эффективным антиагрегантом как ацетилсалициловая кислота, обладает антиатеросклеротическими и антивазоконстрикторными свойствами. Проходит клинические исследования III фазы [17]. В исследовании PERFORM изучается влияние терутробана на течение и исходы атеросклеротической болезни артерий сердца и головного мозга у больных, имеющих в анамнезе инфаркт или транзиторную ишемию. Ранее препарат показал быстрое мощное ингибирование агрегации тромбоцитов у животных, сравнимое с комбинацией клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты; при этом кровоточивость при применении терутробана была ниже.

**Ramatroban** – антагонист рецепторов тромбосана. In vitro его антиагрегантное действие было сопоставимо с комбинацией цилостазола и ацетилсалициловой кислоты. В настоящее время применяется в Японии для лечения аллергического ринита. Исследования антитромботического потенциала на стадии лабораторных.

**PRT061103** – антагонист рецепторов тромбосана. Разрабатываются пероральная и инъекционная форма для пациентов, которым противопоказана ацетилсалициловая кислота. Исследования на стадии лабораторных.

**Picotamide** – ингибитор тромбосан  $A_2$ -синтазы и антагонист рецепторов тромбосана  $A_2$  и простагландин-эндопероксида  $H_2$  (TxA<sub>2</sub>/P<sub>g</sub>H<sub>2</sub>). В исследовании DAVID – при сравнении с ацетилсалициловой кислотой у больных периферическим атеросклерозом и сахарным диабетом, показана вдвое меньшая двухлетняя летальность, на 20% меньшая частота нефатальных сердечно-сосудистых событий. В отличие от ацетилсалициловой кислоты, пикотамид находится в плазме крови до 8 часов и легко проникает за пределы сосудистой стенки, где связывается с рецепторами TxA<sub>2</sub>/P<sub>g</sub>H<sub>2</sub> и ингибирует тромбосан  $A_2$ -синтазу [18].

*Антагонисты рецепторов  $P2Y$  к АДФ*

**Elinogrel (PRT060128)** – конкурентный антагонист  $P2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов с обратимым эффектом. Не требует активации печенью, может вводиться как перорально, так и парентерально. В июле 2010 года объявлены результаты исследования INNOVATE-PCI фазы II, которое показало в целом более быстрое наступление антитромбоцитарного эффекта, чем у клопидогрела, хорошую переносимость и незначимое увеличение риска кровотечений TIMI minor, риск кровотечений TIMI major не повышался [19]. Начало исследования III фазы – первый квартал 2011 года.

**BX 667** – антагонист  $P2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов. In vitro на человеческой крови, у собак и крыс

показал блокирование АДФ-индуцируемой и слабое угнетение арахидонат-индуцированной агрегации тромбоцитов. Его активный метаболит **BX 048** перорально не биодоступен, однако исследуется возможность парентерального введения, поскольку оба вещества имеют хорошую переносимость и обратимый эффект, селективно блокируя  $P2Y_{12}$ -рецепторы и не влияя на  $P2Y_1$  и  $P2Y_6$ -рецепторы [20].

**A3P5P** – антагонист  $P2Y_1$  – рецепторов тромбоцитов к АДФ. В экспериментах обнаружена взаимосвязь между состоянием интегринах IIb/IIIa и блокированием  $P2Y_1$  рецепторов. Так, в присутствии A3P5P активация GP IIb/IIIa, индуцируемая АДФ, была на 92% ниже, чем без него. Кроме того, путем кальций-фосфоинозитольного рецепторного механизма блокирование данных рецепторов влияло на дегрануляцию тромбоцитов. Действие A3P5P, которое бы имело клинически значимый эффект, в настоящее время на стадии лабораторных исследований.

**MRS2500** – селективный антагонист  $P2Y_1$  рецепторов тромбоцитов к АДФ. Наиболее эффективное вещество из группы MRS 2298, 2496, 2279 и других. Блокировал АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и изменение формы тромбоцитов во время их активации. Не продемонстрировал взаимодействия с  $P2Y_{12}$ , в том числе, его cAMF-рецепторным путем. Возможность клинического применения проверяется.

*Антагонисты серотонина*

**Sarpogrelate** – селективный антагонист 5-гидрокси-триптаминовых рецепторов серотонина 2 типа. Показано снижение агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции при его применении, а у больных сахарным диабетом – уменьшение альбуминурии. Кроме того, при сочетании сахарного диабета и хронического заболевания почек со стенокардией напряжения сарпогрелат увеличивал как скорость клубочковой фильтрации, так и толерантность к физическим нагрузкам [21]. В настоящее время проводятся фармакокинетические исследования, попытки расширить применение препарата для предотвращения инсультов, в гематологии. Доступен под торговой маркой Anplag (Япония) и применяется для лечения периферического атеросклероза [22, 24].

**Naftidrofuryl** – селективный антагонист рецепторов серотонина 5-HT<sub>2A</sub>. Является периферическим вазодилататором, используется для лечения перемежающейся хромоты, цереброваскулярной болезни и глухоты. Мета-анализ исследований данного препарата показал высокую его эффективность при периферическом атеросклерозе, непосредственно антитромбоцитарное действие в настоящее время изучается [23].

*Антагонисты протеаза-активируемых рецепторов 1 типа (PAR-1)*

**Атоксапар (E5555)** – селективный антагонист протеаза-активируемых рецепторов 1 типа (PAR-1). Влияет на регуляцию активности тромбоцитов тромбином. Атоксапар в исследовании (J-) LANCELOT у пациентов с ОКС в дозах 50, 100 и 200 мг, добавленный к стандартной антитромбоцитарной терапии в плацебо-контролируемых группах, не повышал риска больших (TIMI) кровотечений, повышая, однако, общую частоту кровотечений (16,4% в группе плацебо и 23,0% – E5555). Частота ишемических событий достоверно не различалась в группах (1,5% и 1,5%). Тем не менее, значительно более высокая степень ингибирования агрегации тромбоцитов препаратом исследования (более 90%), по мнению исследователей, делает его перспективным для введения в комплекс стандартной антитромбоцитарной терапии [25].

**Voraxapar (SCH530348)** – селективный антагонист PAR-1. Вораксапар в исследовании II фазы у 117 пациентов с ОКС, подвергнутых не экстренному (в течение 24 часов) чрескожному вмешательству, продемонстрировал достоверно значительно более высокую эффективность в предотвращении развития инфаркта миокарда во время процедуры и в течение 60 дней после нее при добавлении к стандартной терапии (аспирин, клопидогрел, гепарин). Частота повышения активности МВ-КФК и/или концентрации тропонина Т после вмешательства была 42,9% в группе стандартной терапии, 16,9% в группе с добавлением вораксапара. Риск кровотечений в группах не различался [26].

**SCH602539** – селективный антагонист PAR-1. В настоящее время проходит испытания на животных. В исследовании на модели артериального тромбоза по Фолтсу показано блокирование агрегации тромбоцитов, стимулированной агонистом PAR-1, и отсутствие влияния на агрегацию с другими активаторами. Кроме того, комбинация SCH602539 и кангрелора была синергичной в блокировании тромбоза и более эффективной, чем сумма эффектов от каждого из препаратов по отдельности [27].

*Донаторы оксида азота (II)*

**Ataciguat (HMR1766)** – активатор гуанилилциклазы тромбоцитов. Проведено исследование II фазы (ACCELA) у больных перемежающейся хромотой. Показано преимущество атацигуата перед цилостазолом и плацебо в эффекте вазодилатации и в антитромбоцитарной эффективности. Проводятся исследования на животных в моделях сердечной недостаточности – также показано улучшение NO-зависимой вазомоторной функции и снижение агрегации тромбоцитов [28].

Таблица

## Новые антитромбоцитарные средства

Препарат	Фаза исследований
<i>Антагонисты GP VI</i>	
EXP3179	лабораторные
PR-15	I фаза – клинические
<i>Антагонисты фактора фон Виллебранда</i>	
DZ-697b	II фаза – клинические
ALX-0081	II фаза – клинические
ARC1779	I фаза – клинические
AJW200	I фаза – клинические
82D6A3	лабораторные
h6B4-Fab	лабораторные
GPG-290	лабораторные
SZ2	лабораторные
<i>Антагонисты адгезии (другие)</i>	
CTRP-1	лабораторные
AZD6482	I фаза – клинические
EMS16	лабораторные
<i>Антагонисты тромбоспандина A<sub>2</sub></i>	
Terutroban	III фаза – клинические
Picotamide	II фаза – клинические
PRT061103	лабораторные
Ramatroban	применяется
<i>Антагонисты рецепторов АДФ</i>	
Elinogrel	III фаза – клинические
MRS2500	лабораторные
A3P5P	лабораторные
BX 667, BX 048	лабораторные
<i>Антагонисты серотонина</i>	
Sarpogrelate	применяется
Naftidrofuryl	применяется
<i>Антагонисты PAR-1</i>	
Атоксапар	II фаза – клинические
Voraxapar	II фаза – клинические
SCH602539	лабораторные
<i>Донаторы NO</i>	
Ataciguat	II фаза – клинические
K-134	II фаза – клинические
Nitroaspirin	лабораторные

**Nitroaspirin (NCX4016)** – выделяющее NO производное ацетилсалициловой кислоты. Стимулирует работу гуанилат-циклазы тромбоцитов и моноцитов. Влияние на гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов было сопоставимо с таковым нитропруссидом натрия. На моделях ишемии-реперфузии у крыс был показан кардиопротективный эффект препарата [29].

**K-134** – производное цилостазола. Имеет более мощное антипролиферативное и антиагрегантное действие. Проведено исследование II фазы у пациентов периферическим атеросклерозом в сравнении с плацебо и цилостазолом; стадия статистического анализа. На животных показана значительная антитромботическая и антинеоинтимальная эффективность при шунтировании артерий по сравнению с плацебо [30].

**Заключение**

В перечень охарактеризованных препаратов не вошли широко известные клопидогрел и тиклопидин, абциксимаб, эптифибатид и тирофибан, ацетилсалициловая кислота, трифлузал и дипиридамола. Не вошли в него

и новые препараты прасугрел, ридогрел, тикагрелор и кангрелор. Эти препараты уже внедряются в клиническую практику или широко в ней представлены. Перспективы антитромбоцитарной терапии расширяются. Наиболее новаторская возможность влияния на адгезию тромбоцитов, возможно, позволит наконец решить проблему прямой корреляции эффективности препарата и риска кровотечений. Селективное влияние на один из механизмов регулирования активации тромбоцитов, например тромбином, может быть, даст почву для регулирования патологического гемостаза. Широкий выбор средств, кроме того, открывает перспективы комбиниро-

ванного их использования — “наборного” влияния на определенные компоненты регуляции свертывания крови. И здесь дело только за переносимостью препаратов и их безопасностью.

Современное положение дел в области противотромбоцитарной терапии достаточно, чтобы внушать оптимизм. Возможно, что спустя пять-десять лет в арсенале врачей наконец-то окажутся надежные суперселективные препараты, не вызывающие кровоточивости, но препятствующие атеротромбозу и окклюзии артерий — едва ли не главной проблемы сегодняшней медицины.

### Литература

- Grothusen C, Umbreen S, Konrad I et al. EXP3179 inhibits collagen-dependent platelet activation via GP receptor-VI independent of AT-1-receptor antagonism: potential impact on atherothrombosis. *Circulation* 2007; 27:1184-1190
- Ono K, Ueda H, Yoshizawa Y et al. Structural basis for platelet anti-aggregation by angiotensin II type I receptor antagonist losartan via glycoprotein VI. *J. Med. Chem.* 2010 Mar; 53(5):2087-93
- Munch G, Bultmann A, Rosport K et al. Revacept (dimeric GPVI-Fc) does not alter bleeding time in humans, but effectively inhibits collagen-induced platelet aggregation. *Circulation* 2010 Nov; 122: A14971
- Zafar MU, Ibanez B, Choi BG et al. A new oral antiplatelet agent with potent antithrombotic properties: comparison of DZ-697b with clopidogrel a randomized phase I study. *J. Thromb. Hemost.* 2010; 103(1):205-12
- Bartunek J, Barbato E, Vercauteren K et al. Safety and efficacy of anti-von Willebrand factor Nanobody ALX-0081 in stable angina patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2010 Nov 23; 122: A15084
- Fibras C, Siller-Matula JM, Jilma B. Targeting von Willebrand factor and platelet GPIIb receptor. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010 Dec; 8(12):1689-1701
- Gilbert JC, DeFeo-Fraulini T, Hutabarat RM et al. First-in-human evaluation of anti von Willebrand factor therapeutic aptamer ARC1779 in healthy volunteers. *Circulation* 2007; 116:2678-2686
- Arzamendi D, Dandachii F, Theoret JF et al. An anti-von Willebrand factor aptamer reduces platelet adhesion among patients receiving aspirin and clopidogrel in an ex vivo shear-induced arterial thrombosis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2010 Nov 15
- Mayr FB, Knobl P, Jilma B et al. The aptamer ARC1779 blocks von Willebrand factor-dependent platelet function in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura ex vivo. *Transfusion.* 2010; 50(5):1079-1087
- Spiel AO, Gilbert JC, Jilma B. Von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndromes. *Circulation* 2008; 117:1449-1459
- Staelens S, Desmet J, Ngo TH et al. Humanization by variable domain resurfacing and grafting on a human IgG4, using a new approach for determination of non-human like surface accessible framework residues based on homology modelling of variable domains. *Mol. Immunol.* 2006; 43(8):1243-57
- Meyer De SF, Staelens S, Badenhorst PN et al. Coronary artery in-stent stenosis persists despite inhibition of the von Willebrand factor-collagen interaction in baboons. *Thromb. Haemost.* 2007; 98(6):1343-1349
- Fontayne A, Meiring M, Lamprecht S et al. The humanized anti-glycoprotein Ib monoclonal antibody h6B4-Fab is a potent and safe antithrombotic in a high shear arterial thrombosis model in baboons. *Thromb. Haemost.* 2008; 100(4):670-677
- Wadanoli M, Sako D, Shaw GD et al. The von Willebrand factor antagonist (GPG-290) prevents coronary thrombosis without prolongation of bleeding time. *Thromb. Haemost.* 2007; 98(2):397-405
- Yang J, Ji S, Dong N et al. Engineering and characterization of a chimeric anti-platelet GP Ib-alpha monoclonal antibody and preparation of Fab fragment. *Hybridoma (Larchmt)* 2010 Apr; 29(2):125-132
- Lasser G, Guchait P, Ellsworth JL et al. C1qTNF-related protein-1: a vascular wall protein that inhibits collagen-induced platelet aggregation by blocking vWF binding to collagen. *Blood* 2006; 107(2):423-430
- Hennerici MG, Bots ML, Ford I et al. Rationale, design and population baseline characteristics of the PERFORM vascular project: an ancillary study of the prevention of CV events of ischemic origin with terutroban. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2010; 24:175-180
- Cocheri S. Antiplatelet drugs — do we need new options? With a reappraisal of direct thromboxane inhibitors. *Drugs* 2010; 70(7):887-908
- Leonardi S, Rao SV, Harrington RA et al. Rationale and design of the randomized, double-blind trial testing intravenous and oral administration of elinogrel versus clopidogrel in nonurgent PCI patients (INNOVATE-PCI). *Am. Heart J.* 2010 Jul; 160(1):65-72
- Post JM, Alexander S, Wang YX et al. Novel P2Y12 adenosine diphosphate receptor antagonists for inhibition of platelet aggregation (II). *Thromb. Res.* 2008; 122(4):533-540
- Watanabe H, Nakagawa K, Kakihana M. Effects of sarpgrelate, a selective serotonin receptor antagonist, on vascular function and renal function in diabetic patients with stable angina and chronic kidney disease. *Circulation* 2009; 120: A4563
- Nakamura K, Kawahito K. Erythrocyte-protective effect of sarpgrelate hydrochloride (Anplag), a selective 5-HT2 receptor antagonist: an in vitro study. *J. Artif. Organs.* 2010 Sep; 13(3):178-181
- Backer de T, Vander SR, Lehert P et al. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *BMJ* 2009; 338: b46
- Higashi Y, Fujita M, Origasa H et al. Study design of SEASON registry: prospective surveillance of CV events in antiplatelet treated arteriosclerosis obliterans patients in Japan. *Int. Heart J.* 2010; 51(5):337-342
- Goto Sh, Ogawa H, Takeuchi M et al. Double-blind, placebo-controlled Phase II studies of PAR-1 antagonist E555 (atoxapar) in Japanese patients with ACS or high-risk CAD. *Eur Heart J.* 2010; 31:2601-2613
- Goto Sh, Yamaguchi T, Ikeda Y et al. Safety and exploratory efficacy of the novel thrombin receptor (PAR-1) antagonist SCH530348 for NSTEMI ACS. *J. Atheroscler Thromb.* 2010; 17:156-164
- Chintala M, Strony J, Yang B et al. SCH 602539, a PAR-1 antagonist, inhibits thrombosis alone and in combination with cangrelor in a Folts model of arterial thrombosis in cynomolgus monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Nov; 30(11):2143-9
- Schafer A, Fraccarollo D, werner L et al. Guanylyl cyclase activator ataciguat improves vascular function and reduces platelet activation in heart failure. *Pharmacol. Res.* 2010 Nov; 62(5):432-438
- Burke SG, Wainwright CL, Vojnovic I et al. The effect of NCX4016 on the consequences of ischemia and reperfusion in the streptozotocin diabetic rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 316(3):1107-1114
- Inoue Y, Sigano N, Jibiki M et al. Effects of cilostazol and K-134 on reconstructive surgery using prosthetic grafts in the abdominal aorta of beagle dogs. *Thromb. Res.* 2008; 123(1):122-129

© Коллектив авторов, 2011

E-mail: cardio03@list.ru

[Люсов В.А. — профессор, заведующий кафедрой, Таратухин Е.О. (\*контактное лицо) — к.м.н., ассистент кафедры].

Поступила 10/12 — 2010