

ФАРМАКОГЕНЕТИКА КЛОПИДОГРЕЛА

А.Н. Мешков*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс.
Россия 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Фармакогенетика клопидогрела

А.Н. Мешков*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс. Россия 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Тромбоциты играют важную роль в патогенезе атеросклероза, участвуя как в его развитии, так и в возникновении тромботических осложнений. Поэтому применение антиагрегантов у больных ишемической болезнью сердца является необходимым компонентом лечения, направленного на предотвращение таких осложнений. Одним из наиболее часто применяемых в настоящее время антиагрегантов в мире является блокатор P2Y₁₂ рецепторов клопидогрел. Показано, что у некоторых пациентов клопидогрел оказывает недостаточное действие, т.е. имеется резистентность к терапии. В обзоре рассмотрены генетические причины резистентности к клопидогрелу. Показано, что для развития резистентности большую роль играют генетические факторы, связанные с метаболизмом клопидогрела, среди которых аллельные варианты гена цитохрома CYP2C19 занимают по значимости первое место, вклад других генов менее изучен.

Ключевые слова: фармакогенетика, клопидогрел, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, P2Y₁₂, ABCB1.

РФК 2010;6(4):569-572

Clopidogrel pharmacogenetics

A.N. Meshkov*

Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Platelets play an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. They are involved in atherosclerosis progression and thrombotic complications. That is why antiplatelet therapy is a necessary element of these complications prevention in patients with coronary heart disease. One of the most commonly used antiplatelet agents all over the world is clopidogrel, P2Y₁₂-receptor blocker. It is shown that clopidogrel has insufficient effect in some patients, ie they are resistant to clopidogrel. Genetic causes of resistance to clopidogrel are considered in this review. It is shown that genetic factors related to the metabolism of clopidogrel play an important role in the resistance development. Allel variants of the gene cytochrome CYP2C19 are the main among them. The role of other genes is less studied.

Key words: pharmacogenetics, clopidogrel, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, P2Y₁₂, ABCB1.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):569-572

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): meshkov@cardio.ru

Введение

Тромбоциты играют центральную роль в развитии атеросклероза и его осложнений, а эффективность применения лекарственных средств, снижающих агрегацию тромбоцитов — антиагрегантов, для вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) и инсультов хорошо доказана [1, 2]. Одним из наиболее часто применяемых в настоящее время антиагрегантов в мире является блокатор P2Y₁₂ рецептора клопидогрел. Результаты исследований CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events), CURE (Clopidogrel in Unstable angina Recurrent Events), CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) открыли дорогу широкому применению клопидогрела при лечении больных атеросклерозом [3-5]. В этих исследованиях доказано безусловно положительное влияние клопидогрела в отношении уменьшения случаев инфаркта миокарда, инсульта, общей смертности. В то же время показано, что от 5 до 44% больных ИБС при углубленном исследовании показывают недостаточную реакцию на применение дезагрегантов, которая в литературе получила название «резистентность» [6-7]. Проведенный мета-анализ 15 ис-

следований, включивших 3 960 больных, показал, что в среднем 25% больных, согласно лабораторному тестированию, резистентны к клопидогрелу [8]. Преодоление резистентности возможно путем увеличения дозы клопидогрела или его заменой на другой антиагрегант. Так, В. Aleil и соавторы показали, что увеличение дозы клопидогрела с 75 мг/сут до 150 мг/сут у пациентов с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) приводило к снижению числа резистентных больных с 33% до 12% без увеличения числа кровотечений [9]. В другом исследовании Т. Cuisset с коллегами показал, что пациенты с низкой чувствительностью к клопидогрелу, которым назначали ингибиторы GP IIb/IIIa во время ЧКВ, имели более низкий уровень сосудистых событий в течение первых 30 дней после процедуры, чем рандомизированные пациенты, которым назначали терапию 600 мг клопидогрела перед ЧКВ, соответственно, 19% и 40% (p = 0,006, ОШ: 2,8; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,4-6,0) [10]. Причинами резистентности к клопидогрелу могут являться генетически детерминированные особенности ферментов и рецепторов, состояние других клеток крови, наличие текущих воспалительных процессов, несоблюдение лекарственного режима больным, курение, диабет, избыточный вес. В данном обзоре будут рассмотрены генетические причины резистентности к клопидогрелу.

Сведения об авторе:

Мешков Алексей Николаевич, н.с. отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний института клинической кардиологии им А.Л. Мясникова РКНПК

Метаболизм клопидогрела

Клопидогрел быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и, поступив в печень, метаболизируется при участии системы цитохрома-Р450 до образования активного метаболита. Последний селективно и необратимо ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с пуриновыми рецепторами тромбоцитов P2Y₁₂. Это приводит к уменьшению активации комплекса GPIIb/IIIa и угнетению агрегации тромбоцитов. Таким образом, условно можно выделить как минимум три группы генов, определяющих эффекты клопидогрела. Первая группа генов отвечает за абсорбцию клопидогрела из ЖКТ. Вторая группа – гены семейства цитохрома Р-450 (CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5), через которые идет метаболизм клопидогрела. Третья группа – гены, определяющие фармакодинамику клопидогрела – гены, кодирующие рецепторы тромбоцитов P2Y₁₂, GPIIIa [11].

Генетика абсорбции клопидогрела

После приема внутрь клопидогрел быстро абсорбируется из ЖКТ. В процессе абсорбции участвует белок семейства АТФ-связывающих кассетных транспортеров – ABCB1. Данный транспортер обладает широкой субстратной специфичностью для ксенобиотиков, в том числе для противоопухолевых препаратов и клопидогрела. В работе S. Tabassome [12] была выявлена ассоциация полиморфизма С3435Т гена ABCB1 с клинической резистентностью к клопидогрелу у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). Пациентов, получавших клопидогрел после развития у них ИМ (n=2 208), наблюдали в течение года. Комбинированная конечная точка включала частоту смертельных исходов, ИМ и инсульта. Носители генотипа ТТ имели большую частоту сердечно-сосудистых событий, чем носители генотипа СС (15,5% и 10,7%, соответственно; ОР 1,72; 95% интервал, от 1,20 до 2,47, p=0,007) [12].

Генетика метаболизма клопидогрела

Среди генов семейства цитохромов Р-450 наиболее хорошо изучен вклад гена CYP2C19 в вариабельность эффектов клопидогрела. CYP2C19 вовлечен в образование как активного метаболита, так и промежуточного метаболита – 2-оксо-клопидогрела. Описано более 20 аллельных вариантов гена CYP2C19, часть которых влияет на активность цитохрома CYP2C19. Больше клиническое значение имеют два аллеля – CYP2C19*2 и CYP2C19*3. Носительство данных аллелей уменьшает максимальную концентрацию (C_{max}) и площадь под кривой АUC активного метаболита на 30-50% после нагрузочных доз 300 или 600 мг и поддерживающей дозы 75 мг [13, 14]. Меньшая экспозиция к активному метаболиту сопровождается меньшим торможением и более высокой остаточной реактив-

ностью тромбоцитов [13, 14].

В исследовании TRITON-TIMI 38 [14] на фоне лечения клопидогрелом носители по крайней мере одного аллеля со сниженной функцией (CYP2C19*2, CYP2C19*3 и др.) гена CYP2C19 (примерно 30% обследованной группы) имели относительное снижение на 32,4% экспозиции плазмы к активному метаболиту клопидогрела по сравнению с не-носителями этой аллели (p<0,001). У носителей имело место также абсолютное уменьшение максимальной агрегации в ответ на клопидогрел, которая была на 9% меньше, чем у не-носителей (p<0,001). Среди больных, леченных клопидогрелом в TRITON-TIMI 38, носители по сравнению с не-носителями имели относительное увеличение на 53% комбинированного первичного исхода эффективности – риска смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульта (12,1% vs 8,0%; отношение рисков для носителей 1,53; 95% ДИ, 1,07 до 2,19; p=0,01), и увеличение в 3 раза риска тромбоза стенки (2,6% vs 0,8%; отношение рисков 3,09; 95% ДИ 1,19 до 8,00; p=0,02) [14].

В другом исследовании D. Trenk и соавторы [15] оценивали связь аллельного варианта гена CYP2C19*2 с высокой (>14%) остаточной агрегацией тромбоцитов (ОАТ) на клопидогреле и влияние высокой ОАТ на клопидогреле на клинический исход после плановой имплантации коронарных стентов. В исследование были включены 797 больных, подвергнутых ЧКВ. Наблюдение за этими больными продолжалось 1 год. Индуцированную аденозин дифосфатом ОАТ (5 ммоль/л) измеряли после нагрузочной дозы 600 мг и после первой поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг перед выпиской. Из включенных больных 552 (69,3%) были гомозиготами “дикого” типа по CYP2C19 (*1/*1), а 245 (30,7%) были носителями, по крайней мере, одной аллели *2. В исходном состоянии не было достоверных различий между генотипами по остаточной агрегации тромбоцитов. На клопидогреле ОАТ была достоверно (p<0,001) более высокой у носителей *2 (23,0% [межквартильный интервал (МКИ) 8,0% до 38,0%] vs 11,0% МКИ 3,0% до 28,0%) после нагрузочной дозы; 11,0% [МКИ 5,0% до 22,0%] vs 7,0% [МКИ 3,0% до 14,0%] перед выпиской). Между носителями *2-аллеля и гомозиготами по “дикому” типу выявлена достоверная (p<0,001) разница по доле больных с ОАТ >14% как после нагрузочной дозы (62,4% vs 43,4%), так и перед выпиской (41,3% vs 22,5%). Остаточная агрегация >14% перед выпиской была сопряжена с 3-кратным увеличением (95% ДИ 1,4 до 6,8, p = 0,004) в частоте случаев смерти и ИМ за 1 год. (95% ДИ 1,4 до 6,8, p = 0,004) [15].

В настоящее время известно более 30 аллельных вариантов гена CYP2C9. Два аллеля – CYP2C9*2 и CYP2C9*3 – характеризуются сниженной активностью

цитохрома CYP2C9. Хорошо изучено влияние аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 на эффективность терапии варфарином. Цитохром CYP2C9 также принимает участие в метаболизме клопидогрела. Носительство аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 уменьшает C_{max} на 47% ($p=0,006$), площадь под кривой AUC активного метаболита на 40% ($p=0,043$) и характеризуется на 37% меньшим снижением агрегации тромбоцитов через 4 часа от приема нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг ($p=0,046$) по сравнению с аллелем "дикого" типа [16]. В работе A. Harmsze и соотр. также показали, что носительство аллеля CYP2C9*3 характеризуется достоверно более высокой остаточной реактивностью тромбоцитов ($p<0,05$) и клинической резистентностью (OR: 11,1, 95% CI: 1,6-78,8, $p=0,016$), чем носительство аллеля "дикого" типа на фоне терапии клопидогрелом в группе из 428 пациентов, подвергнутых коронарному стентированию [17].

Для цитохрома CYP3A4 так же, как и для цитохромов CYP2C19 и CYP2C9, показано его участие в метаболизме клопидогрела. В работе W.C. Lau [18] изучалась корреляция между степенью торможения агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и активностью цитохрома CYP3A4, определенной с помощью эритромицинового дыхательного теста у 25 здоровых добровольцев. Было показано, что активность цитохрома CYP3A4 коррелирует со степенью торможения АДФ-индуцированной (20 мкмоль/л) агрегацией тромбоцитов на фоне приема клопидогрела ($r -0,6$, $p=0,003$) [18]. D. J. Angiolillo и соавторы [19] показали влияние полиморфизма IVS10+12G/A гена CYP3A4 на степень торможения агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогрела в группе из 82 пациентов с ИБС. Исследовались степень активации гликопротеиновых рецепторов GPIIb/IIIa тромбоцитов и агрегация тромбоцитов до и на фоне лечения клопидогрелом. На фоне лечения клопидогрелом у носителей IVS10+12A аллеля отмечались достоверно более низкие значения АДФ-индуцированной (2 мкмоль/л) степени активации GPIIb/IIIa рецепторов тромбоцитов ($p=0,025$) и агрегации тромбоцитов ($17,4\pm 10,9\%$ против $30,6\pm 19,5\%$; $p=0,035$) [19].

Генетика фармакодинамики клопидогрела

Рецептор тромбоцитов P2Y₁₂ находится на поверхности клеток и отвечает за связывание АДФ — одного из важнейших природных индукторов агрегации тромбоцитов. P2Y₁₂ связан с Gi-белком, при активации которого происходят изменение содержания цАМФ и активация различных клеточных эффекторов, таких как фосфоинозитид-3-киназы, Akt/протеинкиназы B, Src-тирозинкиназ, G-белка управляемых калиевых каналов и др. За счёт образования устойчивой

дисульфидной связи между активным метаболитом клопидогрела и рецептором P2Y₁₂ последний оказывается блокированным, что приводит к снижению агрегации в ответ на АДФ. Однако различные аллельные варианты гена P2Y₁₂ могут приводить к изменению конформации рецептора, изменению степени связывания с активным метаболитом и в конечном итоге к изменению агрегации тромбоцитов. P Fontana и сотрудники [20] в своей работе выявили 5 различных полиморфизмов гена P2Y₁₂ у 98 здоровых добровольцев. 4 варианта полиморфизма были сцеплены между собой, что в результате позволило выявить два гаплотипа H1 и H2 с частотой аллелей 0,86 и 0,14, соответственно. Аллель H2 ассоциировался с большей АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов, чем аллель H1 ($p=0,007$) [20]. В другом исследовании носители полиморфизма C34T гена P2Y₁₂ имели повышенный риск cerebro-vasкулярных осложнений в группе пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей, получавших клопидогрел [21]. G. Rudez и сотрудники также показали различия в степени агрегации тромбоцитов у пациентов после ЧКВ, получавших клопидогрел, в зависимости аллельных вариантов гена P2Y₁₂ [22].

Генерики клопидогрела и их фармакогенетика

Под генериком подразумевают воспроизведенный лекарственный препарат, обладающий доказанной био- и терапевтической эквивалентностью оригинальному лекарственному препарату. Одним из преимуществ генериков является их более низкая стоимость по сравнению с оригинальными препаратами, что особенно актуально при длительной терапии. В двух работах [23] изучалась фармакогенетика первого из зарегистрированных в РФ генериков клопидогрела — препарата Зилт® (КРКА, Словения).

В работе О.В. Сироткиной и соавт. [23] проводился анализ эффективности терапии Зилтом у больных, перенесших ИМ, в зависимости от генетических вариантов цитохромов P-450 CYP3A и тромбоцитарных рецепторов для АДФ, фибриногена, коллагена. В качестве контроля эффективности антиагрегантной терапии была измерена АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов фотометрическим методом по Борну. Пациенты были генотипированы по следующим полиморфизмам: A-293G CYP3A4, G6986A CYP3A5, C18T и G36T P2Y₁₂, Leu33Pro GPIIIa, C-154T и T13254C GPVI, C807T GPIa. Носители мутаций G36T P2Y₁₂, C-154T и T13254C GPVI, C807T GPIa и лица с отсутствием протективного аллеля T18 P2Y₁₂, изначально показывая более высокую степень агрегации, более эффективно ее снижали. Исключение составила мутация Leu33Pro GPIIIa, при которой не уменьшилась степень агрегации тромбоцитов. Была обнаружена более высокая эффективность клопидогрела у лиц с мутацией

A-293G CYP3A4, отвечающей за повышение уровня экспрессии гена и количества фермента. Степень агрегации при 10 мкМ АДФ составила $47,2 \pm 9,4\%$ и $28,1 \pm 6,1\%$ у лиц с AG генотипом против $39,9 \pm 3,9\%$ и $36,6 \pm 4,3\%$ у больных с AA генотипом до и после терапии, соответственно ($p < 0,05$), для полиморфизма G6986A CYP3A5 статистически значимые зависимости отсутствовали [23].

В другой работе у 60 больных ИБС с гиперлипидемией и сопутствующей язвенной болезнью желудка в стадии ремиссии также оценивали эффект генерического препарата клопидогрела (Зилт®; КРКА, Словения) в дозе 75 мг/сут на фоне липидснижающей терапии симвастатином (Вазилип; КРКА, Словения) в зависимости от генетических вариантов цитохромов P-450 CYP2C9, CYP2C19 и тромбоцитарных рецепторов P2Y12 и GPIIb/IIIa. Дезагрегантное действие клопидогрела в дозе 75 мг/сут оценивали по данным спонтанной и индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов исходно, через 5 дней и 2 месяца терапии. В отсутствие нагрузочной дозы дезагрегантный эффект клопидогрела на пятый день приема был выражен умеренно. Через 2 месяца лечения у 80% больных агрегация нормализовалась, а у 20% пациентов сохранялись повышенные значения агрегации. Однако у большинства

(7 человек) из этих 12 больных спонтанная агрегация исчезла, а АДФ-индуцированная - значительно снизилась. И хотя она не достигла пределов нормальных значений, это свидетельствует о способности препарата воздействовать на свою фармакологическую мишень. У больных были также определены частоты аллельных вариантов *1/*2/*3 гена CYP2C9, *1/*2 гена CYP2C19, Leu33Pro полиморфизма гена GPIIb/IIIa, и G52T полиморфизма гена P2Y12 и их связь с резистентностью к клопидогрелу. Только наличие аллели CYP2C9*2 ассоциировалось с резистентностью к клопидогрелу ($P=0,01$) [24].

Заключение

В настоящее время резистентность к терапии клопидогрелом представляет собой серьезную проблему. В развитии резистентности большую роль играют генетические факторы, связанные с метаболизмом клопидогрела, среди которых аллельные варианты гена цитохрома CYP2C19 занимают по значимости первое место. Вклад других генов менее изучен. Генерик клопидогрела (Зилт) обладает различными фармакодинамическими параметрами, в частности влиянием на агрегацию тромбоцитов, в зависимости от генного полиморфизма.

Литература

- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308(6921):811-106.
- Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
- A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348(9038): 1329-1339.
- Fox K.A., Mehta S.R., Peters R. et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110(10):1202-8.
- Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(19):2411-20.
- Muller I., Besta F., Schulz C. et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89(5): 783-787.
- Geisler T., Langer H., Wydymus M. et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27(20): 2420-2425
- Combesure C., Fontana P., Mallouk N. et al. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8(5): 923-933
- Aleil B., Jacquemin L., De Poli F. et al. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) randomized study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(6):631-8.
- Cuisset T., Frere C., Quilici J. et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors improve outcome after coronary stenting in clopidogrel nonresponders: a prospective, randomized study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(6):649-53.
- Zuern C.S., Schwab M., Gawaz M., Geisler T. Platelet Pharmacogenomics. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1147-58.
- Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2009;360(4):363-75.
- Kim K.A., Park P.W., Hong S.J., Park J.Y. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84(2): 236-42.
- Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360(4): 354-62.
- Trenk D., Hochholzer W., Fromm M.F. et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(10):1925-1934
- Brandt J.T., Close S.L., Iturria S.J. et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007; 5(12):2429-36.
- Harmsze A., van Werkum J.W., Bouman H.J. et al. Besides CYP2C19*2, the variant allele CYP2C9*3 is associated with higher on-clopidogrel platelet reactivity in patients on dual antiplatelet therapy undergoing elective coronary stent implantation. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20(1):18-25.
- Lau W.C., Gurbel P.A., Watkins P.B. et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004; 109(21): 166-71.
- Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. Contribution of genetic sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(8): 1895-900.
- Fontana P., Dupont A., Gandrille S. et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation* 2003; 108(8): 989-995.
- Ziegler S., Schillinger M., Funk M. et al. Association of a functional polymorphism in the clopidogrel target receptor gene, P2Y12, and the risk for ischemic cerebrovascular events in patients with peripheral artery disease. *Stroke* 2005; 36(7): 1394-1399.
- Rudez G., Bouman H.J., van Werkum J.W. et al. Common variation in the platelet receptor P2RY12 gene is associated with residual on-clopidogrel platelet reactivity in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2(5):515-21.
- Сироткина О.В., Богданова Е.В., Боганькова Н.А. и др. Эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(1): 51-55.
- А.Б. Сумароков, Л.И. Бурячковская, М.В. Ежов, И.А. Учитель, Ю.В. Доценко. Особенности дезагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с язвенной болезнью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010; 9(51) 28-36

Поступила 17.08.2010
Принята в печать 19.08.2010