

Нерешенные вопросы применения клопидогрела при обострении ишемической болезни сердца

Т.В. ПАВЛОВА,
Д.В. ДУПЛЯКОВ

Самарский областной
клинический
кардиологический
диспансер

Антитромбоцитарные препараты широко применяются в современной кардиологии и кардиохирургии. Их эффективность первоначально была доказана в отношении ацетилсалициловой кислоты (АСК).

К моменту появления клопидогрела было установлено, что АСК снижает риск развития инсульта, инфаркта и сердечно-сосудистой смерти примерно на 22%. Это явилось основанием рекомендовать ее прием для вторичной профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, и с середины 1990-х годов АСК входит практически во все рекомендации по профилактике и лечению клинических проявлений атеротромбоза в качестве обязательного препарата.

Клопидогрел – неактивное пролекарство из группы тиенопиридинов. Механизм его действия связан с селективной блокадой АДФ-опосредованной агрегации тромбоцитов. При приеме *per os* препарат быстро всасывается и превращается в печени в активный метаболит – SR 26334, который необратимо модифицирует АДФ-рецептор P2Y12 и уменьшает число АДФ-связывающих мест на мембране тромбоцита. Период полужизни метаболита SR 26334 составляет 8 часов. Быстрота наступления эффекта зависит от длительности приема препарата и его дозы. Однократный прием 300 мг препарата *per os* позволяет достичь максимального эффекта через 2

часа, стабильный уровень блокады АДФ-рецепторов P2Y12 сохраняется на протяжении 48 часов. На фоне приема суточной дозы в 75 мг максимальный эффект достигается через 4-7 суток. После отмены препарата функция тромбоцитов полностью восстанавливается примерно через неделю, после полной смены популяции тромбоцитов.

Впервые возможность самостоятельного применения клопидогрела в качестве эффективного антитромбоцитарного препарата была доказана в крупномасштабном исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), в которое было включено 19185 больных с высоким риском развития атеротромботических эпизодов. При сравнении клопидогрела (75 мг) и АСК (325 мг) было установлено, что у больных, перенесших инфаркт миокарда, инсульт или страдающих перемежающейся хромотой, клопидогрел характеризуется даже большей эффективностью, чем АСК.

После получения результатов исследования CAPRIE стало очевидным, что появился еще один эффективный антиагрегант для приема *per os* с принципиально иным механизмом действия, что послужило обоснованием для проведения следующего исследования с целью оценки эффективности одновременного назначения аспирина и клопидогрела у больных с показаниями к антитромбоцитарной терапии. Первые доказательства преимуществ комбинации АСК с клопидогрелом против монотера-

пии АСК были получены в исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) у 12562 больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКС бп ST).

Результаты исследования продемонстрировали, что на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии частота смерти, инфаркта и ишемического инсульта была на 20% ниже, чем на фоне монотерапии АСК. Нагрузочная доза клопидогрела в этом исследовании составляла 300 мг, что позволило ускорить действие препарата, при этом различия в сравниваемых группах начинали проявляться уже через два часа после начала терапии и сохранялись на протяжении 12 месяцев наблюдения. Результаты исследования CURE оказались столь убедительными, что явились основанием для включения комбинации АСК и клопидогрела в рекомендации по лечению больных ОКС бп ST.

Статистическая обработка полученных результатов позволила сделать вывод, что назначение клопидогрела у 1000 больных в течение 9 месяцев предотвращает 28 сердечно-сосудистых событий, но ценой развития трех угрожающих жизни кровотечений и трех переливаний крови. Однако анализ больших геморрагических осложнений в исследовании CURE позволил выявить прямую зависимость между частотой геморрагических осложнений и дозой АСК: при превышении дозы в 100 мг/сут. частота геморрагий достоверно возраста-

ла. Следовательно, при длительном приеме комбинации клопидогрела и АСК оптимальная доза последнего не должна превышать 100 мг/сут (в среднем от 75 до 100 мг). Клопидогрел следует назначить вместе с аспирином немедленно после установления диагноза, используя в первый день нагрузочную дозу в 300 мг, а затем по 75 мг ежедневно в течение 9-12 месяцев.

Достоверные преимущества комбинированной антитромбоцитарной терапии были доказаны и для пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в под-исследовании CURE-PCI (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events – Percutaneous Coronary Intervention), результаты которого показали снижение частоты как первичных (смерть, инфаркт, реваскуляризация миокарда в течение первых 30 суток), так и вторичных исходов (суммарная частота смерти и инфаркта миокарда за 400 суток наблюдения) в группе больных, получавших комбинацию АСК и клопидогрела.

Широкое использование клопидогрела при ЧКВ началось после опубликования результатов исследования CLASSICS (Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study), которое продемонстрировало, что комбинация клопидогрела с АСК безопаснее комбинации тиклопидина с АСК. Кроме того, было показано, что нагрузочная доза клопидогрела в 300 мг хорошо переносится и не увеличивает риска геморрагий.

Преимущества пролонгированной терапии клопидогрелом после ЧКВ, полученные у больных с ОКС, послужили основанием для организации нового крупномасштабного исследования CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation trial), целью которого было изучение эффективности 12-месячной терапии клопидогрелом 75 мг/сут. в сравнении с плацебо на фоне стандартной терапии, включающей АСК у пациентов, перенесших ЧКВ. По результатам исследования CREDO

было установлено снижение риска развития смерти, инфаркта миокарда и инсульта на 27% на фоне длительного применения клопидогрела у данного контингента больных. Было также установлено, что нагрузочную дозу (300 мг) следует назначать не менее чем за 6 часов перед вмешательством, так как более поздний ее прием не оказывает достоверного влияния на конечные точки. При необходимости проведения ЧКВ ранее 6 часов от начала терапии целесообразно увеличить нагрузочную дозу до 600 мг. В настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности/безопасности и более высоких нагрузочных доз клопидогрела – 900 мг и 1200 мг.

На основании результатов выше-названных исследований прием комбинации АСК и клопидогрела в течение 12 месяцев стал стандартом лечения у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий (8).

Клопидогрел относится к числу наиболее изученных и до сих пор изучаемых антитромбоцитарных препаратов, и в настоящее время проводится несколько крупномасштабных исследований. Возможно, что их результаты в будущем расширят показания к его применению.

По мере накопления опыта использования клопидогрела было установлено, что, несмотря на его высокую антитромбоцитарную эффективность, у некоторых людей ответ на проводимое лечение может значительно варьировать. Большинство реагирует «стандартно», но есть пациенты как с повышенной, так и с пониженной реакцией. Обычно низкий ответ на терапию преодолевается увеличением дозы. Однако такая тактика не применима к антитромботическим препаратам, так как значительно увеличивает риск развития кровотечений.

Ситуация осложняется тем, что отсутствуют стандартные общепризнанные методы оценки реактивности тромбоцитов и соответствующие пороговые величины их активности, вследствие чего в Ру-

ководстве Европейского общества кардиологов (2007) по лечению ОКС бп ST указано: «Рутинная оценка ингибирования агрегации тромбоцитов у больных, получающих терапию АСК и/или клопидогрелом не рекомендована (IIb-C)».

Существует точка зрения, что во многих случаях причиной «резистентности» к клопидогрелу является низкая приверженность к лечению (15). Однако истинная устойчивость к антитромбоцитарным агентам, в том числе и к клопидогрелу, безусловно, существует, и поиски ее причин продолжаются. В настоящее время уже ясно, что к ним относятся полиморфизмы генов тех ферментов, под воздействием которых происходит активация клопидогрела в организме человека. В генах, кодирующих изоформы ферментов CYP системы цитохрома P450, которые участвуют в активации клопидогрела, обнаружено несколько функциональных полиморфизмов (3A4/5, 2C19, 2B6 и 1A2). Исследования, проведенные к настоящему времени, показали, что основным генотипом, определяющим фармакодинамическую реакцию на клопидогрел, является CYP2C19. Существуют довольно часто встречающиеся варианты этого гена, кодирующие образование фермента со сниженной или отсутствующей функцией. Полиморфизм, способствующий утрате функции фермента, обозначается как CYP2C19*2 (5, 6).

Установлено, что генетический вариант CYP2C19*2 ассоциируется с уменьшением ингибирования агрегации тромбоцитов и более высокой частотой основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая тромбоз стента (Mega J.L. et al., 2009); является основным детерминантом прогноза у молодых пациентов, получающих лечение клопидогрелом после инфаркта миокарда (18); достоверно ассоциируется с повышенным риском тромбоза стентов коронарных артерий (Sibbing D. et al., 2009).

Абсорбция клопидогрела регулируется аллельным вариантом ABCB1, его метаболическая активаци-



ция – CYP3A и CYP2C19, биологическая активность – P2RY12 и ITGB3. Сердечно-сосудистые исходы были хуже у носителей TT и CT генотипа ABCB1 (18), однако эти данные нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Некоторые эксперты считают, что наличие вклада генотипа в снижение реакции тромбоцитов на принимаемый клопидогрел оправдывает внедрение в практику генетических тестов для определения генотипа пациентов. Согласно мнению других, достаточные основания для проведения терапии на основании таких тестов отсутствуют. Следует учитывать, что пока нет никаких убедительных данных о результатах терапии, основанной на установлении генотипа, и для выяснения эффективности лечения, основанного на определении генотипа CYP2C19, требуются рандомизированные проспективные клинические исследования.

Другой причиной недостаточной эффективности клопидогрела может быть его взаимодействие с другими лекарственными препаратами, принимаемыми одновременно.

Так, в ноябре 2000 года на ежегодной конференции Американской Ассоциации Сердца были озвучены результаты исследования, впервые поставившего под сомнение целесообразность одновременного назначения аторвастатина и клопидогрела (9, 10). Согласно полученным результатам, аторвастатин, в отличие от правастатина, снижал анти-тромбоцитарную активность клопидогрела, при этом присутствовал четкий дозозависимый эффект. Ответственными за это признали особенности метаболизма названных выше препаратов: клопидогрел,

как и аторвастатин, метаболизируется с помощью фермента CYP3A4. Чуть позже эта гипотеза получила дальнейшее экспериментальное подтверждение (3, 12).

В связи с особой значимостью препаратов этих групп в современной кардиологии подобные неожиданные результаты получили широкий резонанс в медицинской литературе. В первом клиническом исследовании PRONTO (Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence), где изучалось влияние аторвастатина на анти-тромбоцитарную активность клопидогрела у 100 пациентов, подвергнутых коронарному стентированию, полученные ранее экспериментальные данные не нашли подтверждения (16). При этом около 20% пациентов не достигли адекватного анти-тромбоцитарного эффекта на фоне приема клопидогрела независимо от того, принимали они статины или нет.

Несколько позднее были опубликованы результаты ретроспективного анализа многоцентрового регистра MITRA-PLUS (Maximal Individual Therapy of Acute Myocardial Infarction) (19) и исследования CREDO (14), которые показали, что анти-тромбоцитарный эффект клопидогрела достоверно не отличался у пациентов, принимавших статины различных групп, а частота неблагоприятных событий в течение одного года для аторвастатина и правастатина оказалась одинаковой. Таким образом, в ходе ретроспективного анализа многоцентровых исследований гипотеза снижения анти-тромбоцитарного действия клопидогрела при одновременном применении аторвастатина не получила поддержки. Более того, вероятность развития

неблагоприятных событий у пациентов с ОКС, получавших одновременно оба препарата, оказалась достоверно ниже.

Следующим этапом дискуссии стала научная сессия Американской Ассоциации Сердца в 2003 году, где были представлены доклады, опровергавшие данные о снижении анти-тромбоцитарного эффекта клопидогрела на фоне приема статинов (11, 13, 17). И наконец, в 2004 году был проведен ретроспективный анализ результатов исследования PROVE IT-TIMI 22 (2), показавший отсутствие различий в частоте неблагоприятных событий (смерти, инфаркта миокарда, инсульта и документированной нестабильной стенокардии, потребовавшей госпитализации) в группах стандартной терапии правастатином и интенсивной терапии аторвастатином по истечении двух лет с момента начала исследования.

Таким образом, теоретически можно предположить, что из-за схожего метаболизма липофильные статины могут повлиять на какие-то параметры анти-тромбоцитарной активности клопидогрела, однако имеющиеся на сегодня данные целого ряда проспективных, ретроспективных и экспериментальных исследований позволяют расценивать результат такого взаимодействия как незначительный.

На настоящий момент нет однозначного мнения по поводу эффективности одновременного приема клопидогрела и ингибиторов протонного насоса (ИПН). Сравнительно недавно (ноябрь 2008 г.) появились рекомендации авторитетных медицинских сообществ, в соответствии с которыми практически все больные, использующие двойную анти-тромбоцитарную терапию, должны одновременно получать и ИПН. Однако некоторые из ИПН конкурируют за ферменты CYP и могут препятствовать активации клопидогрела, что сопровождается явным уменьшением пользы от клопидогрела после ОКС. Опубликовано и действует заявление FDA (ноябрь 2009 г.), согласно которому «следует избегать одновременного

Клопидогрел является чрезвычайно востребованным в современной кардиологии препаратом, польза от применения которого на настоящее время доказана большим количеством клинических исследований и не вызывает сомнения. Некоторые аспекты генетически обусловленного метаболизма препарата и его лекарственного взаимодействия с ИПН еще не до конца разрешены, что, однако, не влияет значимо на его анти-тромбоцитарную эффективность.





Эгитромб

клопидогрел таб. 75 мг N 14, 28

Примите близко к сердцу

Для меня не важно, кто этот человек: родственник, знаменитость или просто пациент, который первый раз пришел на прием. Для меня важно помочь и назначить грамотное лечение.

Я каждого пациента принимаю близко к сердцу



Эгитромб (клопидогрел).

Состав и формы выпуска. Таблетки белого цвета по 75 мг, 14 и 28 таблеток в упаковке.

Показания и применение. Профилактика ишемических нарушений – 75 мг один раз в день. ОКС без подъёма сегмента ST, в т.ч. у больных, подвергающихся стентированию – однократная ударная доза 300мг, затем 75 мг один раз в день в сочетании с АСК (75-325 мг в день).

ОКС с подъёмом сегмента ST – однократная ударная доза 300мг, затем 75 мг один раз в день в сочетании с АСК и тромболитиками (или без тромболитиков).

Противопоказания. Тяжёлая печёночная недостаточность, активное патологическое кровотечение, беременность и лактация.

Регистрационный номер: ЛСР-001128/09

Дополнительная информация: ОАО ЭГИС Представительство в России, г. Москва, 121108, ул., Ивана Франко, 8
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www: www.egis.ru



Таблица. Показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией до лечения и на фоне комбинированной терапии (M ± m)

Параметры	1 сутки	7 сутки		p-уровень		
		Эгитромб	Плавикс			
	1	2	3	P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}
	M ± m	M ± m	M ± m			
Д, %	73,6 ± 0,63	86,6 ± 0,45	87,6 ± 0,42	< 0,01	< 0,01	н.д.
ДЭ, %	24,5 ± 0,58	13,0 ± 0,43	13,7 ± 1,04	< 0,01	< 0,01	н.д.
С, %	1,8 ± 0,18	0,25 ± 0,07	0,6 ± 0,08	< 0,01	< 0,01	< 0,01
СЭ, %	0,1 ± 0,03	0,0 ± 0,00	0,05 ± 0,03	< 0,01	н.д.	н.д.
АФ, %	26,3 ± 0,64	13,4 ± 0,46	12,5 ± 0,36	< 0,01	< 0,01	н.д.
ТрА, %	16,0 ± 0,64	6,9 ± 0,27	8,2 ± 0,53	< 0,01	< 0,01	< 0,01
МА, %	8,4 ± 0,34	3,4 ± 0,15	4,2 ± 0,28	< 0,01	< 0,01	< 0,01
БА, %	0,37 ± 0,08	0,0 ± 0,00	0,0 ± 0,00	< 0,01	< 0,01	–

использования с клопидогрелом омегапразола из-за его влияния на уровень активного метаболита и противотромботическую активность клопидогрела» (7). Следует отметить также, что еще в мае 2009 года появилось аналогичное заявление Европейского медицинского агентства (4). В то же время данные исследований TRITON и COGENT (1) показали, что взаимодействие тиенопиридинов и ИПН «является феноменом фармакодинамики и ухудшение клинических исходов является необоснованным предположением».

Таким образом, практическое значение влияния приема ИПН на эффективность антитромбоцитарного действия клопидогрела до сих пор остается не выясненным, и, возможно, указанные выше позиции будут изменены по мере накопления новых доказательств.

Из факторов, ограничивающих использование клопидогрела, следует отметить стоимость препарата, существенно превышающую стоимость АСК. Однако в настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке появились несколько дженериков клопидогрела, некоторые из них показали сопоставимую с оригинальным препаратом эффективность при ощутимо меньшей цене.

На базе Самарского клинического кардиологического диспансера (СОККД) было проведено исследование, целью которого была оценка эффективности антитромбоци-

тарного действия дженерического клопидогрела (Эгитромб, фармацевтическая компания «Эгис») у пациентов с нестабильной стенокардией в сравнении с оригинальным препаратом. Параметры активности кровяных пластинок определялись с использованием морфофункционального метода оценки внутрисосудистой активации тромбоцитов (20), в основе которого лежит немедленная фиксация венозной крови раствором антикоагулянта с последующим микроскопическим исследованием кровяных пластинок под фазово-контрастным микроскопом (увеличение 1200).

В сосудистом русле при отсутствии патологических активирующих влияний подавляющее большинство тромбоцитов интактны, имеют характерную дискоидную форму и практически гладкую поверхность. При воздействии факторов активации происходит изменение формы тромбоцитов, отражающее процессы их внутренней ультраструктурной и биохимической перестройки. При этом развивается типичная последовательность изменений: от формы интактного тромбоцита – дискоцита (Д) к активированным клеткам – дискохиноциту (ДЭ), т.е. дискоциту, у которого на поверхности появляются отростки, далее к сфероциту (С), имеющему форму шара, и сферохиноциту (СЭ), у которого не только форма становится сферической, но и возрастает число отростков.

Метод морфофункциональной

оценки повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов позволяет не только дифференцировать различную активность кровяных пластинок, но и определять относительное количество малых и больших агрегатов (МА и БА), а также число тромбоцитов, вовлеченных в них (ТрА). Данный метод оказался наиболее чувствительным для диагностики гиперкоагуляционного состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза в патологических условиях и оценки адекватности проводимой дезагрегантной терапии (21, 22).

В исследовании было включено 60 больных, поступивших на лечение в СОККД с нестабильной стенокардией. Среди сопутствующей патологии чаще всего встречались артериальная гипертензия (83,3%) и сахарный диабет (13,3%). Выявлены следующие факторы риска: курение (50%), ожирение (26,6%), малоподвижный образ жизни (36,7%).

Параметры внутрисосудистой активации тромбоцитов оценивались дважды. Первый раз – при поступлении, на фоне начальной комбинированной антитромбоцитарной терапии с использованием АСК 250-325 мг и клопидогрела 300 мг, после чего пациенты были рандомизированы на две группы по 30 человек в каждой. Больные I группы (21 мужчина и 9 женщин, средний возраст 53,8 ± 3,15 лет) получали комбинированную антитромбоцитарную терапию АСК (75 мг/сут.) и дженериком Эгитромб (75 мг/сут.). Пациенты

II группы (19 мужчин и 11 женщин, средний возраст $51,2 \pm 4,26$ лет) в дополнение к АСК (75 мг/сут) принимали оригинальный клопидогрел (75 мг/сут). Повторное изучение параметров внутрисосудистой активности тромбоцитов проводилось через 7 суток после рандомизации (на фоне приема АСК 75 мг и клопидогрела 75 мг, а также эноксапарина, β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, статинов в рекомендованных дозах).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением t-критерия Стьюдента.


Согласно результатам исследования, при поступлении у пациентов с нестабильной стенокардией, несмотря на начальную комбинированную антитромбоцитарную терапию, отмечено выраженное повышение внутрисосудистой активности тромбоцитов и их способности к образованию агрегатов. Через не-

делю после начала комбинированной антитромбоцитарной терапии отмечено достоверное снижение всех показателей, характеризующих внутрисосудистую активность тромбоцитов (см. таблицу), за исключением снижения сфероэритроцитов (на фоне терапии оригинальным клопидогрелом).

При сопоставлении эффективности антитромбоцитарной активности дженерикового и оригинального препаратов отмечена более выраженная эффективность дженерика в отношении снижения доли сфероцитов, а также общего числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, и числа малых агрегатов, что позволяет сделать заключение о хорошей (*in vitro*) эффективности дженерического препарата Эгитромб у пациентов с нестабильной стенокардией.

Таким образом, клопидогрел является чрезвычайно востребован-

ным в современной кардиологии препаратом, польза от применения которого на настоящее время доказана большим количеством клинических исследований и не вызывает сомнения. Некоторые аспекты генетически обусловленного метаболизма препарата и его лекарственного взаимодействия с ИПН еще не до конца разрешены, что, однако, не влияет значимо на его антитромбоцитарную эффективность. Появление дженериков (Эгитромб), сопоставимых по активности действия с оригинальным препаратом, обеспечивает широкую доступность клопидогрела для пациентов кардиологического и кардиохирургического профиля.

Авторы заявляют о проведении исследования в рамках плановой научной работы и об отсутствии спонсорства со стороны фармацевтических компаний. 

Литература

- Bhatt D.L., Cryer B., Contant C.F. et al. on Behalf of the COGENT Investigators. The COGENT Trial. Slide set. <http://www.clinicaltrialresults.org>.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy – thrombosis in myocardial infarction 22 investigators. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // *N Engl J Med* 2004; 350.
- Clarke T.A., Waskell L.A. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin // *Drug Metab Dispos.* 2003; 31(1): 53-9.
- European Medicines Agency. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. May 29, 2009. <http://www.emea.europa.eu/>
- Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.L., O'Connor C.M. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908-2913.
- Hulot J-S., Bura A., Azizi M. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108: 2244-2247.
- Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). <http://www.fda.gov/>. 17/11/2009.
- Kushner F.G., Hand M., Smith S.C. Jr., King S.B. 3rd, Anderson J.L., Antman E.M., Bailey S.R., Bates E.R., Blankenship J.C., Casey D.J. Jr, Green L.A., Hochman J.S., Jacobs A.K., Krumholz H.M., Morrison D.A., Ornato J.P., Pearle D.L., Peterson E.D., Sloan M.A., Whitlow P.L., Williams D.O. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task-Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120: 2271-2306.
- Lau W.C., Waskell L.A., Neer C.J. et al. The antiplatelet activity of clopidogrel is inhibited by atorvastatin but not by pravastatin (abstr). *Circulation.* 2000; 102 (suppl II): 2086.
- Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation.* 2003; 107 (1): 32-37.
- Miller I., Besta F., Schulz C. et al. Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2003; 108: 2195-2197.
- Neubauer H., Günesdogan B., Hanefeld Ch. et al. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function – a flow cytometry study // *Euro Heart J* 2003; 24: 1744-1749.
- Saucedo J.F., Aude W., Garza L. Statine therapy with atorvastatin or simvastatin does not decrease the antiplatelet effect of clopidogrel or eptifibatide during percutaneous intervention. *Circulation* 2003; 108(Suppl IV): IV-579. Abstarct 2637.
- Saw J., Steinhubl S.R., Berger P.B., Kereiakes D.J., Serebruany V.L., Brennan D., Topol E.J.; Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation Investigators. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation.* 2003; 108(8): 921-924.
- Serebruany V., Cherala G., Williams C., Surigin S., Booze C., Kuliczowski W., Atar D. Association of platelet responsiveness with clopidogrel metabolism: Role of compliance in the assessment of «resistance» // *Am Heart J* 2009; 158: 925-932.
- Serebruany V.L., Malinin A.I., Callahan K.P. et al. Statins do not affect platelet inhibition with clopidogrel during coronary stenting. *Atherosclerosis* 2001; 159: 239-241.
- Serebruany V.L., Midei M.G., Malinin A.I. et al. Atorvastatin does not inhibit clopidogrel in patients undergoing coronary stenting in prospective data from the INTERACTION study. *Circulation* 2003; 108(Suppl IV): IV-674. Abstarct 3065.
- Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., Quteineh L., Drouet E., Méneveau N., Steg P.G., Ferrières J., Danchin N., Becquemont L., for the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events // *N Engl J Med.* 2009; 360: 363-375.
- Wienbergen H., Gitt A.K., Schiele R., Juenger C., Heer T., Meisenzahl C., Limbourg P., Bossaller C., Senges J.; MITRA PLUS Study Group Comparison of clinical benefits of clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndromes taking atorvastatin versus other statin therapies // *Am J Cardiol.* 2003; 92(3): 285-288.
- Шитикова А.С. Изменение формы тромбоцитов как показатель их внутрисосудистой активации // Клинико-лабораторная диагностика предтромбоза и тромботических состояний. СПб., 1991. С. 38-52.
- Белязо О.Е. Нарушения системы гемостаза при артериальных и венозных тромбозах различной локализации и ее изменение при применении малых и больших доз аспирина / О.Е. Белязо, А.С. Шитикова, В.Д. Каргин // Тромбоз, гемостаз и реология, 2000; №1: 34-40.
- Вавилова Т.В. Система гемостаза у больных с механическими искусственными клапанами сердца: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2004. 34 с.