

УДК: 615.273.5

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ КЛОПІДОГРЕЛЮ

¹Стопінчук О.В., ¹Яковлева О.О., ¹Коновалова Н.В., ²Качула С.О., ²Лушина Н.В.¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра клінічної фармакології, м. Вінниця; ²Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону, м. Вінниця**РЕЗЮМЕ:** в статті проаналізовано вплив різних факторів на ефективність клопідогрелю. Зроблено висновок про доцільність лабораторного контролю агрегації тромбоцитів під час лікування.**Ключові слова:** клопідогрель, біотрансформація, активний метаболіт, цитохром, агрегація тромбоцитів

Вступ. Сучасна антитромботична терапія у пацієнтів із гострим коронарним синдромом та після ендovasкулярних втручань передбачає використання клопідогрелю з ацетилсаліциловою кислотою. Доцільність такого агресивного підходу, направлено на пригнічення агрегації тромбоцитів, підтверджено в ряді досліджень – CURE, CREDO, CAPRIE, ARMIDA-2, COMMIT, CLARYTI [3, 8, 10, 25]. І зараз клопідогрель – один із стандартних компонентів лікування при різних варіантах гострого коронарного синдрому та при процедурах коронарного стентування. Особливо необхідно наголосити на необхідності подвійної антиагрегантної терапії (клопідогрель з ацетилсаліциловою кислотою) у хворих після імплантації покритого стента. Це пов'язано з високим ризиком тромбування та виникнення стент-тромбозу [1]. Проте навіть така активна антиагрегантна терапія не завжди дає бажаний ефект.

Мета дослідження. Проаналізувати фактори, що впливають на ефективність та безпечність застосування клопідогрелю.

Матеріали та методи. Поштовхом для публікації стали результати клінічного спостереження неефективності клопідогрелю після ендovasкулярного втручання.

Результати досліджень та їх обговорення. В нашій практиці, подібна ситуація виникла у пацієнта Р., 80 років, із діагнозом: ІХС, стабільна стенокардія напруги III ф.к., постінфарктний (2009 р.) кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба, III стадія, 2 ступінь, гіпертензивне серце, СН ІА, персистуюча форма фібриляції передсердь із тахісистолією шлуночків. 17.03.10 року хворому виконано стентування коронарних артерій (імплантація елютинг-стентів у ПКА та ПМШГ ЛКА). Відновлено коронарний кровотік (рис. 2) в по-

передньо стенозованих артеріях (рис. 1). Після втручання хворий регулярно приймав клопідогрель (плавікс), ацетилсаліцилову кислоту, бісопролол, валсартан, аторвастатин. Стан пацієнта суттєво покращився, ангінозні напади не турбували. Проте через 2 місяці після стентування, незважаючи на регулярний прийом призначених препаратів, поновились стенокардія, почастішали напади фібриляції передсердь. На фоні погіршення перебігу захворювання з'явилась тривожність. Додано ізосорбїду динітрат, аміодарон та феназепам. Кількість та важкість нападів наростали і поступово досягли дооперативного рівня. 13.09.10 року на коронарографії виявлено стеноз 99% у ділянці стента в правій коронарній артерії (рис. 3). Отже, в даному випадку подвійна антиагрегантна терапія клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою виявилась неефективною, що і призвело до оклюзії стента. Яка причина цього ускладнення? Резистентність до антиагрегантів, наслідок взаємодії препаратів і зниження ефективності клопідогрелю, чи природний перебіг захворювання у пацієнта похилого віку з вираженим атеросклеротичним ураженням коронарних судин?

Особливості фармакокінетики клопідогрелю.

Клопідогрель – це проліки. Потрапляючи в організм у неактивному вигляді, він потребує перетворення в активний метаболіт за участю CYP 450 3A4 [5, 9, 20] та 2C19 [13], і тільки метаболіти блокують АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів. Теоретично на ефективність клопідогрелю може впливати як генетичний поліморфізм вказаних цитохромів, із суттєвим зниженням антиагрегантних властивостей у повільних метаболізаторів, так і взаємодія з ліками, які також метаболізуються цими ферментами [6] або інгібують їх активність.

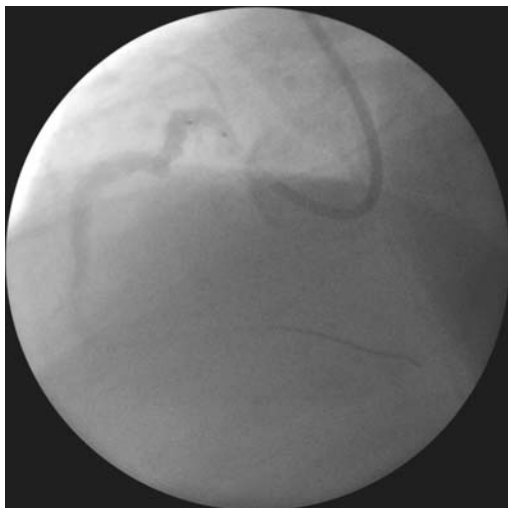


Рис. 1. Коронарографія хворого Р. (17.03.10 р.). Ангіопластика з приводу стенозу ПКА.

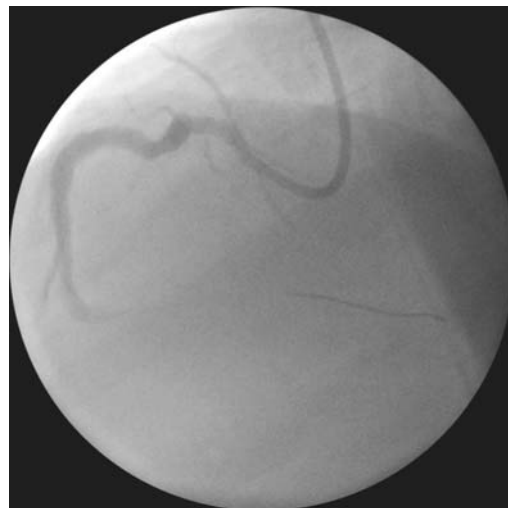


Рис.2. Коронарографія хворого Р. (17.03.10 р.). Результат втручання – відновлення коронарного кровотоку.



Рис.3. Коронарографія хворого Р. (19.09.10 р.). Стеноз у ділянці стента.

Фармакогенетичні особливості клопідогрелю. Описано кілька варіантів CYP2C19, який бере участь в утворенні активного метаболіта клопідогрелю. Алель CYP2C19*1 функціонує нормально і забезпечує адекватну біотрансформацію субстратів. CYP2C19*2 та CYP2C19*3 – найчастіші алелі, які відповідають за знижений метаболізм. Інші алелі CYP2C19*4, *5, *6, *7, *8 також асоціюються з ослабленням метаболізму, але зустрічаються значно рідше. Вплив генетичного поліморфізму CYP2C19 на фармакокінетику клопідогрелю і, відповідно, на його ефективність оцінено в ряді досліджень. Результати дослідження TRITON вказують на те, що серед людей, які лікувалися клопідогрелем, носії алелі CYP2C19 зі зниженою функцією мали достовірно нижчий рівень активного метаболіту і вищу частоту серцево-судинних подій, включаючи тромбоз стентів [22]. Результати інших фармакогенетичних досліджень також вказують на зниження ефективності клопідогрелю і вищу ймовірність серцево-

судинних ускладнень у носіїв дефектних генів CYP2C19 [11, 15, 29-31].

Клопідогрель і антидепресанти. Проблема депресій у соматичних хворих набула великого значення. Тісний взаємозв'язок між депресією та серцево-судинними захворюваннями спостерігався вже давно, а частота депресій серед хворих на ІХС досягає 16-23 % [4]. Отримано переконливі дані, що депресія – це незалежний фактор ризику артеріальної гіпертензії, ІХС, інфаркту міокарда та інсульту [24]. Але й досі немає вичерпного пояснення того, чому хворі з депресією схильні до ІХС. Можливим патофізіологічним механізмом такого взаємозв'язку можуть бути порушення в системі згортання крові. У пацієнтів із депресією, незалежно від наявності ІХС, спостерігається підвищений рівень внутріклітинного вільного кальцію, гіперчутливість серотонінових і катехоламінових рецепторів, гіперпродукція фактора 4 і бета-тромбоглобіну. Ці особливості спонукають до вазоконстрикції, а також сприяють

більш активній агрегації тромбоцитів. Підвищений рівень катехоламінів у крові, характерний для хворих із депресією та тривогою, викликає ризик активації тромбоцитів, агрегації та подальшого тромбоутворення, тісно пов'язаних із розвитком гострих коронарних синдромів [2]. Тому для лікування коморбідної депресії у пацієнтів з ІХС, наряду зі стандартною терапією, до складу якої входять антиагреганти, додатково застосовують антидепресанти. Проте представники цієї групи, як от трициклічні антидепресанти, володіють цілим рядом побічних ефектів, які обмежують їх широке застосування в кардіологічній практиці. Найважливіші з них – холінолітичний (з наступним розвитком тахікардії і можливою провокацією ішемії), вплив на натрієві та калієві канали, що може викликати подовження інтервалу Q-T та аритмогенний ефект. Тому погляди кардіологів спрямовані на іншу групу антидепресантів – селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну (СІЗЗС). Ця фармакологічна група дійсно має значно нижчу кардіотоксичність. Так, у дослідженні SADHART виявлено сприятливий кардіологічний профіль, високу ефективність та безпечність сертраліну при лікуванні рекурентної депресії у пацієнтів з ІХС. Проте і ці препарати не бездоганні. СІЗЗС – потужні інгібітори цитохромів: флуоксетин знижує активність 3A4, 2D6, 2C19, а флуоксамін вибірково впливає на 2C19, 3A4 та 1A2. [26]. А це саме ті цитохроми, які метаболізують клопідогрель до активного стану. Тому слід уникати одночасного їх застосування з клопідогрелем. Найменше впливає на активність цитохромів сертралін.

Для корекції психічних розладів у кардіологічних хворих також використовується транквілізатори [35]. До речі, представник цієї групи (феназепам) застосовувався і у нашого пацієнта. А оскільки біотрансформація цього препарату пов'язана з цитохромами 3A4 та 2C19, тому і тут не виключена фармакокінетична взаємодія з клопідогрелем.

Клопідогрель та інгібітори протонної помпи. Найчастіші побічні ефекти антиагрегантів – кровотечі, в тому числі шлункові. Ось чому експерти ACCF, ACG, АНА рекомендували всім пацієнтам, що отримують НПЗЗ, аспірин, подвійну антиагрегантну терапію або клопідогрель і мають високий ризик ураження шлунка, приймати профілактичне лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП). Сумісна терапія ІПП та клопідогрелем зменшує кількість шлунково-кишкових кровотеч. Можливо, наслідком цих рекомендацій і, відповідно, широкого використання клопідогрелю разом з ІПП стало виявлення несприятливої взаємодії між цими препаратами. Омепразол інгібує СYP2C19, зменшуючи утворення активного метаболіту клопідогрелю. Про зниження антиагрегантної ефективності клопідогрелю омепразолом накопилось багато інформації [27]. І

тому Управління по контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (US Food and Drug Administration – FDA) 17 листопада 2009 року на своєму офіційному сайті опублікувало прес-реліз, в якому інформує про небажану взаємодію клопідогрелю з омепразолом. Інші потенційні інгібітори СYP2C19 мають подібну до омепразолу дію. Тому слід уникати їх сумісного з клопідогрелем використання. Це наступні препарати: циметидин, флуконазол, кетоконазол, вориконазол, етравірин, фелбамат, флуоксетин, флуоксамін, тіклопідин. Цю інформацію внесено до оновленої інструкції щодо використання клопідогрелю бісульфату.

Клопідогрель і статини. Взаємодії клопідогрелю зі статинами приділяється багато уваги, в першу чергу, тому, що вони входять до стандартів лікування різних форм ІХС, і досить часто призначаються разом. Аторвастатин, ловастатин, симвастатин метаболізуються за участю СYP3A4, інші (розувастатин, флувастатин, питавастатин) – СYP2C9, а в біотрансформації розувастатину також бере участь СYP2C19. Це ті самі ензими, основні або додаткові, що перетворюють клопідогрель в активний метаболіт. Тому можлива конкуренція між субстратами за фермент і зменшення антиагрегантного ефекту. В 2003 році Lau W.C. та інші, після проведеного лабораторного дослідження (ex vivo) повідомили про зниження здатності клопідогрелю блокувати агрегацію тромбоцитів при його одночасному використанні з аторвастатином. Дані ще декількох лабораторних та тільки одного клінічного дослідження підтверджують можливість такої взаємодії. В 2006 році Brophy J.M. та інші в ході фармакоепідеміологічного дослідження виявили 4,54% серцево-судинних подій у групі комбінованої терапії аторвастатину з клопідогрелем і 3,09% ускладнень у групі лікування без аторвастатину. На підставі цього автори зробили висновок, що після коронарного стентування затримка в призначенні клопідогрелю, як і застосування ліків, які знижують активність СYP3A4, асоціюється з серцево-судинними подіями в майбутньому. Після публікації цієї інформації з'явилась тенденція до використання неліпофільних статинів (правастатин) разом з клопідогрелем. Але правастатин менш ефективний за аторвастатин. Це підтверджується результатами дослідження PROVE-IT-TIMI 22 [7]. В ході нього 70% пацієнтів отримували клопідогрель щонайменше протягом місяця. Група пацієнтів, яка отримувала аторвастатин (в дозі 80 мг/д) мала зниження на 28% первинних кінцевих точок у порівнянні з тими, хто отримував правастатин (40 мг/д). З цього дослідження можна зробити висновок не тільки про вищу ефективність ліпофільного статину, але й про відсутність негативної взаємодії між аторвастатином і клопідогрелем. Результати інших

клінічних досліджень також інформують про відсутність пригнічення антиагрегантної ефективності клопідогрелю ліпофільними статинами [21, 23, 28, 33]. Такий дисонанс лабораторних та клінічних даних можна пояснити тим, що при лабораторних випробуваннях вивчається тільки один зі шляхів перетворення клопідогрелю в активний метаболіт. В організмі ж людини, в генерації активного метаболіта беруть участь кілька ензимів, активність яких може компенсаторно збільшуватись при недостатній ефективності інших. Тим не менше можливість взаємодії між клопідогрелем та статинами зберігається в специфічній групі пацієнтів із генетично зумовленою зниженою активністю CYP3A4, CYP2C19 або коли, крім вказаних двох лікарських засобів, пацієнт отримує інші препарати, які біотрансформуються одними з ними ферментами чи інгібують їх.

Вплив клопідогрелю на активність цитохромів. Зміна фармакокінетики, а відповідно і терапевтичної ефективності, клопідогрелю при його одночасному використанні з іншими препаратами – це тільки одна сторона медалі. Виявляється, що він сам активно інгібує CYP2B6 [14, 17] і значно в меншій мірі – CYP2C19 та CYP2C9 [17]. CYP2B6 до останнього часу не розглядався як важливий фермент біотрансформації ліків. Але список його субстратів розширився, і включає антидепресанти, бупропіон [16], цитостатики циклофосфамід та іфосфамід, анестетики пропофол [12] і кетамін [34], інгібітор MAO-B селегілін [18], антиретровірусний препарат ефавіренз [32]. Дослідження впливу клопідогрелю на активність ферментів біотрансформації виконані *in vitro*. І хоча вказані ліки широко вико-

ристовуються в клінічній практиці, інформація про їх взаємодію з клопідогрелем стала з'являтися тільки останнім часом. Так, триетилентіофосфамід при взаємодії з інгібіторами CYP2B6 має суттєве зниження свого активного метаболіту циклофосфаміду [19].

Причину невдалого лікування нашого пацієнта після стентування можливо з'ясувати, аналізуючи подану інформацію. Найімовірніше причиною оклюзії стента стала взаємодія лікарських засобів. І хоча дані літератури не підтверджують зниження ефективності клопідогрелю під впливом аторвастатину, ми все-таки не можемо його виключити, тому, що пацієнт разом з ними отримував, як мінімум ще два препарати, які є субстратами для CYP3A4 і 2C19 – феназепам та CYP3A4 – аміодарон.

Висновки. 1. На антиагрегантну ефективність клопідогрелю може впливати генетичний поліморфізм ферментів біотрансформації. CYP2C19*2 та CYP2C19*3 – найчастіші алелі, які відповідають за знижений метаболізм клопідогрелю та утворення активного метаболіту.

2. Утворення активного метаболіта може зменшуватись внаслідок фармакокінетичної взаємодії з наступними лікарськими засобами: омепразол, циметидин, флуконазол, кетоконазол, вориконазол, етравірин, фелбамат, флуоксетин, флувоксамін.

3. У частини пацієнтів ефективність препарату не прогнозована, що може призвести до атеротромботичних ускладнень. Тому в перспективі доцільно розробити методи лабораторного контролю агрегації тромбоцитів та алгоритми корекції антиагрегантної терапії в залежності від лабораторних даних.

ЛІТЕРАТУРА

1. Багрий А.Э. Ишемическая болезнь сердца / А.Э. Багрий, А.И. Дядык // Современные подходы к лечению. — Донецк, 2010. — 132 с.
2. Верткин А.Л. Применение антидепрессантов в кардиологии / А.Л. Верткин, А.В. Тополянский, О.В. Любшина // Лечащий врач. — 2001. — № 7. — С. 34—39.
3. Доказательная медицина. Ежегодный справочник / Под общей редакцией С.Е. Башинского. — М.: Медиа Сфера, 2003.
4. Погосова Г.В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти / Г.В. Погосова // Кардиология. — 2002. — № 4. — С. 86—89.
5. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel / D.J. Angiolillo, A. Fernandez—Ortiz, E. Bernardo [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2006. — Vol. 26. — P. 1895—1900.
6. A pharmacoepidemiology study of the interaction between atorvastatin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention / J.M. Brophy, M.N. Babapulle, V. Costa, S. Rinfret // Am. Heart J. — 2006. — Vol. 152. — P. 263—269.
7. Cannon C.P. PROVE—IT—TIMI 22 Investigators Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C.P. Cannon, E. Braunwald, C.H. McCabe // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 1495—1504.
8. CAPRIE Steering Committee A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 1329—1339.
9. Clarke T.A. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin / T.A. Clarke, L.A. Waskell // Drug Metab. Dispos. — 2002. — Vol. 31. — P. 53—59.
10. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial (CURE) investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST—segment elevation // New England J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 494—502.
11. Collet J.P. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study / J.P. Collet, J.S. Hulot, A. Pena // Lancet. — 2009. — Vol. 373. — P. 309—317.

12. Court M.H. Cytochrome P—450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes / M.H. Court, S.X. Duan, L.M. Hesse // *Anesthesiology*. — 2001. — Vol. 94. — P. 110—119.
13. Ticlopidine inhibition of phenytoin metabolism mediated by potent inhibition of CYP2C19 / S.R. Donahue, D.A. Flockhart, D.R. Abernethy, J.W. Ko // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 62. — P. 572—577.
14. Faucette S.R. Validation of bupropion hydroxylation as a selective marker of human cytochrome P450 2B6 catalytic activity / S.R. Faucette, R.L. Hawke, E.L. Lecluyse // *Drug Metab. Dispos.* — 2000. — Vol. 28. — P. 1222—1230.
15. Giusti B. Relation of cytochrome P450 2C19 loss—of—function polymorphism to occurrence of drug—eluting coronary stent thrombosis / B. Giusti, A.M. Gori, R. Marcucci // *Am. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 103. — P. 806—811.
16. Ha—Duong N.T. Ticlopidine as a selective mechanism—based inhibitor of cytochrome P450 2C19 / N.T. Ha—Duong, S. Dijols, A.C. Macherey // *Biochemistry*. — 2001. — Vol. 40. — P. 12112—12122.
17. Hesse L. CYP2B6 mediates the in vitro hydroxylation of bupropion: potential drug interactions with other antidepressants / L. Hesse, K. Venkatakrishnan, M. Court // *Drug Metab. Dispos.* — 2000. — Vol. 28. — P. 1176—1183.
18. Hidestrand M. CYP2B6 and CYP2C19 as the major enzymes responsible for the metabolism of selegiline, a drug used in the treatment of Parkinson's disease, as revealed from experiments with recombinant enzymes / M. Hidestrand, M. Oxsarson, J.S. Salamen // *Drug Metab. Dispos.* — 2001. — Vol. 29. — P. 1480—1484.
19. Huitema A.D. Reduction of cyclophosphamide bioactivation by thioTEPA: critical sequence—dependency in high—dose chemotherapy regimens / A.D. Huitema, T. Kerbusch, M.M. Tibben // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 46. — P. 119—127.
20. Lau W.C. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug—drug interaction / W.C. Lau, L.A. Waskell, P.B. Watkins // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 32—37.
21. Lim M.J. Impact of combined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non—ST—segment elevation acute coronary syndromes: perspectives from a large multinational registry / M.J. Lim, F.A. Spencer, J.M. Gore // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 1063—1069.
22. Mega J.L. Cytochrome P—450 polymorphisms and response to clopidogrel / J.L. Mega, S.L. Close, S.D. Wiviott // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 354—362.
23. Mukherjee D. Lack of clopidogrel—CYP3A4 statin interaction in patients with acute coronary syndrome / D. Mukherjee, E. Kline—Rogers, J. Fang // *Heart*. — 2005. — Vol. 91. — P. 23—26.
24. Murray C.J. The global burden of disease / C.J. Murray, A.D. Lopez. — Geneva: WHO, 1996.
25. Patti G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: Results from the ARMYDA—2 (Antiplatelet therapy for reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study / G. Patti, G. Colonna, V. Pasceri // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111. — P. 2099—2106.
26. Preskorn S.H. How Drug—Drug Interactions / S.H. Preskorn // *Am. J. of Managed Care, Supplement*. — July 2004. — P. 186—198.
27. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. — London, 29 May 2009. — EMEA.
28. Saw J. Lack of adverse clopidogrel atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo—controlled clopidogrel trial / J. Saw, S.R. Steinhubl, P.B. Berger // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P. 921—924.
29. Sibbing D. Cytochrome P450 2C19 loss—of—function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention / D. Sibbing, J. Stegherr, W. Latz // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30. — P. 916—922.
30. Simon T. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events for the French Registry of Acute ST—Elevation and Non—ST—Elevation Myocardial Infarction (FAST—MI) Investigators / T. Simon, C. Verstuyft, M. Mary—Krause // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 363—375.
31. Trenk D. 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 / D. Trenk, W. Hochholzer, M.F. Fromm // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51. — P. 1925—1934.
32. Ward B.A. The cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) is the main catalyst of efavirenz primary and secondary metabolism: implication for HIV/AIDS therapy and utility of efavirenz as a substrate marker of CYP2B6 catalytic activity / B.A. Ward, J.C. Gorski, D.R. Jones // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2003. — Vol. 306. — P. 287—300.
33. Wienbergen H. Comparison of clinical benefits of clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndromes taking atorvastatin versus other statin therapies / H. Wienbergen, A.K. Gitt, R. Schiele // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 92. — P. 285—288.
34. Yanagihara Y. Involvement of CYP2B6 in n—demethylation of ketamine in human liver microsomes / Y. Yanagihara, S. Kariya, M. Ohtani // *Drug Metab Dispos.* — 2001. — Vol. 29. — P. 887—890.
35. Yasumori T. Cytochrome P450 mediated metabolism of diazepam in human and rat: involvement of human CYP2C in N—demethylation in the substrate concentration—dependent manner / T. Yasumori, K. Nagata, S.K. Yang // *Pharmacogenetics*. — 1993. — Vol. 3, № 6. — P. 291—301.

SUMMARY

CLINICO-PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THE EFFICACY AND SAFETY OF THE CLOPIDOGREL Stopintchuk O.V., Yakovleva O.A., Konovalova N.V., Katchula S.O., Luschina N.V.

The results of the analysis of the factors which influence on the clopidogrel efficacy are given in this article. Conclusion about appropriateness of the laboratory control of the platelet aggregation was given.

Key words: clopidogrel, biotransformation, active metabolite, cytochrome, platelet aggregation