

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА G681A ГЕНА *CYP2C19* НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛОПИДОГРЕЛЯ ПРИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОМ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Репин А. Н., Сергиенко Т. Н., Муслимова Э. Ф., Афанасьев С. А.

**Цель.** Изучить влияние полиморфизма G681A гена *CYP2C19* на эффективность клопидогреля при плановом эндоваскулярном лечении у больных стабильной ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.

**Материал и методы.** В исследование включено 242 пациента с хронической ИБС, перенесших плановую операцию ангиопластики и стентирования коронарных артерий. При этом 79 (32,6%) больных страдали СД 2-го типа. Все пациенты получали двойную антиагрегантную терапию, включающую препараты ацетилсалициловой кислоты и клопидогрель. Для оценки эффективности клопидогреля проводился тест индуцированной агрегации тромбоцитов с АДФ в концентрациях 2,5 и 5,0 мкМ после суммарной дозы клопидогреля в 300 мг. Генотипирование осуществляли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием коммерческого набора "SNP-экспресс" (НПФ "ЛИТЕХ", г. Москва).

**Результаты.** В нашей выборке носители аллеля А отличались от гомозигот GG повышенной степенью агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ в концентрации 2,5 мкМ и 5,0 мкМ. При разделении общей выборки в зависимости от наличия СД 2-го типа, указанная ассоциация была выявлена в группе без нарушений углеводного обмена, но не в группе больных сочетанной патологией — ИБС и СД 2-го типа.

У пациентов с генотипом GG, страдающих СД 2-го типа, степень индуцированной агрегации тромбоцитов превышала агрегацию у носителей того же генотипа, но без патологии углеводного обмена. В то же время носители аллеля А без СД 2-го типа не отличались от выборки с сочетанной патологией по степени агрегации тромбоцитов в ответ на АДФ.

**Заключение.** Таким образом, носительство аллеля А полиморфизма G681A гена *CYP2C19* является фактором риска сниженной эффективности клопидогреля. Наличие сахарного диабета 2-го типа также негативно влияет на чувствительность к клопидогрелю, но только в группе гомозигот GG.

**Российский кардиологический журнал 2015, 10 (126): 81–85**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-81-85>

**Ключевые слова:** ген *CYP2C19*, ишемическая болезнь сердца, коронарное стентирование, агрегация тромбоцитов, сахарный диабет 2 типа.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия.

Репин А. Н.\* — д.м.н., профессор, руководитель отделения реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, Сергиенко Т. Н. — к.м.н., н.с. отделения реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, Муслимова Э. Ф. — м.н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[ran\\_12@mail.ru](mailto:ran_12@mail.ru), [ran@cardio-tomsk.ru](mailto:ran@cardio-tomsk.ru)

АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТ — двойная антиагрегантная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СД 2-го типа — сахарный диабет 2-го типа, СЛП — стент с лекарственным покрытием.

Рукопись получена 24.08.2015

Рецензия получена 26.08.2015

Принята к публикации 02.09.2015

## GENE *CYP2C19* POLYMORPHISM G681A INFLUENCE ON THE EFFICACY OF CLOPIDOGREL IN ENDOVASCULAR TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE COMORBID WITH TYPE 2 DIABETES

Repin A. N., Sergienko T. N., Muslimova E. F., Afanasyev S. A.

**Aim.** To research on the influence of polymorphism G681A gene *CYP2C19* on efficacy of clopidogrel for planned endovascular treatment in stable CHD with second type diabetes.

**Material and methods.** Totally 242 patients included, with chronic CHD, underwent planned angioplastics and stenting of coronary arteries. Of those 79 had 2nd type DM. All patients received double antiplatelet therapy, including acetylsalicylic acid and clopidogrel. For efficacy evaluation, we performed the test of induced platelet aggregation with ADP in 2,5 and 5,0 mcM concentrations after total dose of clopidogrel 300 mg. Genotyping was done with allele-specific polymerase chain reaction with commercial panel "SNP-express" (SPC "LITECH", Moscow).

**Results.** In our selection, the carriers of allele A differed from homozygous GG with an increased grade of platelet aggregation in ADP stimulation, concentrations 2,5 mcM and 5,0 mcM. While selecting subgroups according to diabetes existence, the mention association was found in non-diabetic group, but not in comorbidity group (CHD and DM).

In GG genotype, patients having 2 type DM showed the grade of induced platelet aggregation higher than in carriers of the same genotype without DM. At the same time, allele A carriers without DM did not differ from comorbidity selection in sense of ADP induced response of platelets.

**Conclusion.** So, A allele carriage of G681A polymorphism of gene *CYP2C19* is a risk factor for lower clopidogrel efficacy. Diabetes of second type also negatively influences the sensitivity to clopidogrel, but only in GG homozygous.

**Russ J Cardiol 2015, 10 (126): 81–85**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-81-85>

**Key words:** gene *CYP2C19*, ischemic heart disease, coronary stenting, platelet aggregation, diabetes mellitus 2 type.

FSBSI Scientific-Research Cardiology Institute, Tomsk, Russia.

В настоящее время больным ИБС, перенесшим ангиопластику и стентирование коронарных артерий, для профилактики тромботических осложнений на протяжении длительного периода реко-

мендуют двойную антиагрегантную терапию (ДАТ), включающую препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК) и тиаенопиридины (клопидогрель) [1, 2].

Несмотря на то, что при стентировании коронарных артерий ДАТ продемонстрировала высокую эффективность в снижении числа случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, выяснилось, что значимая часть больных недостаточно реагирует на терапию антиагрегантами [2]. Мета-анализ 15 исследований, включивших 3960 больных, показал наличие лабораторной резистентности к клопидогрелю в среднем у 25% больных [3]. Резистентность к клопидогрелю может определяться увеличением уровня аденозиндифосфата (АДФ), изменением реактивности других путей активации тромбоцитов, вариативностью рецепторов P2Y<sub>12</sub> по количеству и сродству к антиагреганту, а также изменением активности белков, участвующих в транспорте и метаболизме клопидогреля [3-5].

Клопидогрель является пролекарством, всасываемым в желудочно-кишечном тракте и метаболизирующимся в печени при участии белков системы цитохрома-P450, в частности белка CYP2C19 (CYP2C19). Активный метаболит необратимо ингибирует связывание АДФ с рецепторами P2Y<sub>12</sub>. Это приводит к уменьшению активации комплекса GPIIb/IIIa и угнетению агрегации тромбоцитов. Существует значительная межиндивидуальная вариативность в скорости трансформации и эффективности клопидогреля, которая зависит от полиморфизмов генов, кодирующих изоформы цитохрома P450 [6]. Известно, что наибольшую роль в метаболизме клопидогреля играет ген CYP2C19 (MIM ID 124020). Описаны мутации этого гена, результатом которых является синтез белка с низкой метаболической активностью. Одна из них, CYP2C19\*2 (rs4244285), заключается в замене гуанина (G) на аденин (A) в 681 (681G-A) положении в экзоне 5, что приводит к синтезу нефункционального белка [1].

Помимо генетических предикторов, на течение ИБС и эффективность лекарственных препаратов оказывают влияние другие факторы риска, в том числе метаболические. В развитых странах наблюдается увеличение частоты гипергликемии и сахарного диабета 2-го типа (СД). Известно, что у лиц, страдающих СД 2-го типа, риск развития сосудистой патологии, в том числе поражений коронарных артерий, возрастает в 2-4 раз. В свою очередь, сочетание СД 2-го типа и коронарной недостаточности более чем в 4 раза повышает риск летального исхода [7].

Таким образом, актуальным является анализ влияния полиморфизма G681A гена CYP2C19 на эффективность клопидогреля при плановом эндоваскулярном лечении у больных стабильной ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

### Материал и методы

В наше исследование были включены 242 пациента с хронической ИБС (200 мужчин и 42 жен-

щины), не состоящих в родстве и сопоставимых по социально-экономическому и этническому статусу. Все пациенты поступали в плановом порядке в кардиологический стационар с целью проведения плановой операции ангиопластики и стентирования коронарных артерий, где им назначалась стандартная антиангинальная и двойная дезагрегантная терапия, включающая препараты ацетилсалициловой кислоты и клопидогрель в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, 2013 [8].

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, по результатам которого определялись показания к эндоваскулярной реваскуляризации коронарных артерий. Среди обследованных лиц 79 (32,6%) пациентов страдали сахарным диабетом 2-го типа.

Для оценки эффективности клопидогреля проводился тест индуцированной агрегации тромбоцитов с использованием АДФ в концентрациях 2,5 и 5,0 мкМ после суммарной дозы клопидогреля в 300 мг. Регистрация проводилась с использованием оригинальных реактивов на приборе AggRAM<sup>TM</sup> (Helena Laboratories, Великобритания). Лабораторная резистентность диагностировалась, если степень агрегации тромбоцитов превышала 68%. При агрегации в пределах от 45 до 68% делалось заключение о недостаточной эффективности препарата. Степень агрегации тромбоцитов менее 45% считалась показателем нормальной эффективности антиагрегантной терапии.

Выделение ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов "Wizard Genomic DNA Purification Kit" ("Promega", USA) по предлагаемому фирмой протоколу. Амплификацию выполняли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием коммерческого набора "SNP-экспресс" (НПФ "ЛИТЕХ", г. Москва). Детекцию продуктов ПЦР осуществляли электрофоретически в 3% агаровом геле с добавлением бромистого этидия.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакет программ SPSS v.13.0 (IBM, USA). Для анализа количественных данных использовали тест Манна-Уитни или тест Краскела-Уоллиса (для К независимых групп с поправкой Бонферрони). Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах [Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)]. Для сравнения дискретных величин использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Результаты представлены в виде абсолютных и относительных частот. Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

В исследуемой выборке генотип GG полиморфизма G681A выявлен у 192 (79,3%) пациентов, гено-

Таблица 1

## Ассоциация полиморфизма G681A гена CYP2C19 с чувствительностью к клопидогрелю у больных ИБС

Показатель	Группы пациентов			
	GG	GA	AA	GA+AA
Возраст, годы	58 (53; 63)	56 (50; 61)	67 (60; 72)	56 (50; 62)
Реакция на клопидогрель, п (%):				
— резистентность	16 (10,3)	6 (14,6)	0	6 (13,0)
— слабая реакция	38 (24,4)	13 (31,7)	2 (40,0)	15 (32,6)
— норма	102 (65,4)	22 (53,7)	3 (60,0)	25 (54,3)
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	32,1 (23,6; 41,3) (n=127)	38,0 (30,1; 46,3) (n=34)	38,5 (20,9; 40,0) (n=5)	38,1 (30,0; 43,9) (n=39)
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	46,0 (37,5; 55,4) (n=142)	51,3 (44,4; 59,3) (n=39)	55,9 (47,6; 57,4) (n=5)	51,3 (43,3; 59,3) (n=44)

Сокращение: АДФ — аденозиндифосфат.

Таблица 2

## Эффективность клопидогреля у носителей разных вариантов полиморфизма G681A гена CYP2C19 при наличии и отсутствии сахарного диабета 2-го типа

Показатель	Группы пациентов		p	ИБС + СД 2	
	ИБС			ИБС + СД 2	
	GG	GA+AA		GG	GA+AA
Возраст, годы	57 (53; 61)	54 (49; 58)	0,032	62 (52; 69)	61 (57; 65)
Реакция на клопидогрель, п (%)			0,377		
— резистентность	9 (8,2)	4 (14,3)		7 (15,6)	2 (11,8)
— слабая реакция	25 (22,7)	8 (28,6)		13 (28,9)	7 (41,2)
— норма	76 (69,1)	16 (57,1)		25 (55,6)	8 (47,1)
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	31,1 (22,3; 39,6) (n=90)*	38,1 (30,1; 43,8) (n=25)	0,041	37,7 (29,6; 45,9) (n=36)*	38,4 (31,6; 43,9) (n=13)
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	44,0 (35,3; 53,0) (n=101)#	51,2 (42,0; 57,4) (n=27)	0,041	47,1 (41,6; 64,9) (n=40)#	54,2 (46,0; 60,0) (n=16)

Примечание: p — уровень значимости различий между GG и GA+AA, \* и # — p<0,05 при сравнении указанных групп.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД 2 — сахарный диабет 2-го типа, АДФ — аденозиндифосфат.

тип GA обнаружен у 45 (18,6%) лиц, а носителями генотипа AA оказались только 5 (2,1%) больных ИБС. Частота аллеля G составила 89%, а аллеля A — 11%. Распределение частот генотипов не отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга (p=0,231). Так как носительство генотипа AA полиморфизма G681A выявлено только у 5 человек, оценка эффективности клопидогреля проводилась как между всеми тремя генотипами (GG, GA, AA), так и между гомозиготами GG и носителями аллеля A (группа GA+AA).

Из 242 обследованных лиц чувствительность к клопидогрелю была определена у 202 пациентов. Из них резистентными оказались 22 (10,9%) больных ИБС, сниженная эффективность в подавлении функциональной активности тромбоцитов зарегистрирована у 53 (26,2%) человек.

У больных с резистентностью к клопидогрелю АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов составила 60,1 (57,1; 70,8)% при АДФ 2,5 мкМ и 78,7 (71,5;

82,3)% при АДФ 5,0 мкМ. Пациенты со сниженной чувствительностью к клопидогрелю имели степень агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ 2,5 мкМ — 43,5 (41,3; 46,4)%, при АДФ 5,0 мкМ — 55,8 (53,0; 61,3)%. Степень агрегации тромбоцитов у пациентов с нормальной реакцией на антиагреганты составила 28,6 (20,6; 33,6)% при АДФ 2,5 мкМ; 41,2 (33,3; 46,3)% при АДФ 5,0 мкМ.

Результаты, представленные в таблице 1, показывают, что гомозиготы AA были старше, чем пациенты с аллелем G. Но носители разных генотипов полиморфизма G681A оказались сопоставимыми по частоте случаев резистентности, слабой чувствительности или нормального ответа на клопидогрель. В то же время степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у носителей генотипа GG была меньше, чем у носителей аллеля A как при стимуляции АДФ в концентрации 2,5 мкМ (p=0,047 и p=0,022), так и при 5,0 мкМ (p=0,037 и p=0,021).

Это свидетельствует о том, что при генотипах GA и AA клопидогрель менее эффективно подавлял агрегационную активность тромбоцитов, что, в свою очередь, повышает риск тромбозов у больных ИБС.

Далее мы оценили влияние сахарного диабета 2-го типа на эффективность подавления функциональной активности тромбоцитов клопидогрелем у носителей разных аллельных вариантов гена *CYP2C19*. Среди пациентов без СД 2-го типа носителями генотипа AA полиморфизма G681A были только 2 человека, а среди больных ИБС, осложненной СД 2-го типа, обнаружены 3 человека. Так как в каждой из рассматриваемых групп частота генотипа AA мала для статистического анализа, далее мы сравнивали выборки носителей генотипа GG и GA+AA.

В группе больных ИБС без СД 2-го типа гомозиготы GG были старше, чем носители аллеля A, а в группе с нарушениями углеводного обмена — сопоставимы по возрасту (табл. 2). В обеих рассматриваемых группах носители разных генотипов полиморфизма G681A были сопоставимы по частоте встречаемости случаев резистентности и слабого ответа на клопидогрель. Однако среди пациентов без СД 2-го типа носителей аллеля A отличала повышенная степень агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ и в концентрации 2,5 мкМ ( $p=0,041$ ), и в концентрации 5,0 мкМ ( $p=0,041$ ). Следовательно, у данных пациентов выше риск тромботических осложнений на фоне приема клопидогреля по сравнению с гомозиготами GG. В то же время, в группе пациентов с СД 2-го типа гомозиготы GG и носители аллеля A демонстрировали одинаковую АДФ-индуцированную степень агрегации, т.е. носители генотипа GG, страдающие СД 2-го типа, показали такую же чувствительность к клопидогрелю, как и носители аллеля A.

При этом у пациентов с генотипом GG, страдающих СД 2-го типа, степень агрегации тромбоцитов статистически значимо ( $p=0,008$  при АДФ 2,5 мкМ и  $p=0,047$  при АДФ 5,0 мкМ) превышала агрегацию тромбоцитов у носителей того же генотипа, но без патологии углеводного обмена. В то же время, носители аллеля A без СД 2-го типа не отличались от выборки с сочетанной патологией по степени агрегации тромбоцитов в ответ на АДФ в концентрации 2,5 мкМ ( $p=0,977$ ) и 5,0 мкМ ( $p=0,500$ ).

### Обсуждение

В современной клинической практике, несмотря на эффективность ДАТ в предотвращении тромботических осложнений при стентировании коронарных артерий, не теряет актуальности проблема резистентности к клопидогрелю и АСК, в том числе обусловленная генетическими факторами [5, 9]. Существует достаточное количество исследований, подтверждающих ассоциацию аллеля A (*CYP2C19*\*2) полимор-

физма G681A гена *CYP2C19* с высоким риском повторных ишемических осложнений и тромбозов стентов после ЧКВ. Так, в исследовании TRITON-TIMI 38 среди носителей аллеля *CYP2C19*\*2 отмечалось увеличение частоты инфаркта миокарда, инсульта и риска тромбоза стента по сравнению с лицами, не являющимися носителями упомянутого аллеля, на фоне лечения клопидогрелем [10]. Среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда и получавших клопидогрель, в долгосрочном периоде риск сердечно-сосудистых событий был в 2 раза выше (а после ЧТКА — в 3,5 раза выше) среди носителей любых двух неблагоприятных аллелей — \*2, \*3, а также \*4 и \*5 гена *CYP2C19*, нежели среди носителей нормального генотипа. Аналогичные результаты получены и среди 160 японских пациентов, получавших клопидогрель после ЧТКА, в котором у носителей аллелей, обуславливающих низкую метаболическую активность фермента, была отмечена более высокая частота тромбоза стентов [11].

Полученные в нашем исследовании результаты показали, что в выборке больных хронической ИБС носители аллеля A полиморфизма G681A были менее чувствительны к действию клопидогреля по сравнению с гомозиготами GG, что проявлялось в более высокой степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после суммарной дозы антиагреганта в 300 мг. В свою очередь, повышенная степень агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогреля является фактором риска отдаленных тромботических осложнений после стентирования коронарных артерий.

В то же время не только генетические полиморфизмы являются предикторами тромботических осложнений. Известно, что при сахарном диабете 2-го типа возникают гемокоагуляционные и реологические нарушения, характеризующиеся повышением агрегационной активности тромбоцитов [12, 13].

В нашем исследовании мы оценили влияние сахарного диабета 2-го типа на эффективность клопидогреля у носителей разных полиморфных вариантов гена *CYP2C19*. Мы выявили, что различия в степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов между носителями генотипа GG и аллеля A наблюдались только в группе больных ИБС, не осложненной СД 2-го типа. При этом степень агрегации была более высокой у пациентов с аллелем A. В то же время в группе с СД 2-го типа показатели агрегации в ответ на стимуляцию АДФ оказались сопоставимыми между гомозиготами GG и лицами с генотипами GA и AA. Кроме того, у пациентов с генотипом GG, страдающих СД 2-го типа, степень агрегации тромбоцитов превышала агрегацию тромбоцитов у носителей того же генотипа, но без патологии углеводного обмена. Таким образом, наличие сахарного диабета 2-го типа приводило к уменьшению чувствительно-

сти к клопидогрелю у носителей генотипа GG, тем самым приводя к возрастанию риска тромботических осложнений.

### Заключение

В настоящее время стало очевидно, что реакция пациентов с одной и той же болезнью на одно и то же лекарство различается, что приводит к значительным колебаниям в эффективности применения и оценки безопасности препарата. Несмотря на полученные

доказательства влияния гена *CYP2C19* на эффективность клопидогреля, остается множество нерешенных вопросов в отношении коррекции антиагрегантной терапии клопидогрелем у носителей определенных аллелей гена *CYP2C19*, а также в экономической эффективности внедрения фармакогенетического тестирования. Становится необходимым проведение дальнейших исследований генетических факторов риска прогрессирования ИБС и возможностей их внедрения в клиническую практику [14].

### Литература

- Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363-75.
- Gratsiansky NA. Antiplatelet therapy for coronary heart disease. Some of the challenges and achievements. *Atherotrombosis* 2010; 1: 2-54. Russian (Грацианский Н.А. Анти тромبوцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения. *Атеротромбоз* 2010, 1: 2-54).
- Combescurre 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): 923-33.
- Rebrova TY, Muslimova EF, Afanayev SA, et al. Resistance to clopidogrel and P2RY12 genes polymorphisms and JPII in patients with coronary heart disease. *Clin Medic* 2013; 8: 29-31. Russian (Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А. и др. Резистентность к клопидогрелю и полиморфизмы генов *P2RY<sub>12</sub>* и *GP1IIA* у больных ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина* 2013, 8: 29-31).
- Ganukov VI, Protoporov AV. Medical escorts of percutaneous coronary intervention. *Novosibirsk: Areal*; 2014. Russian (Ганюков В.И., Протопопов А.В. Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства. Новосибирск: Ареал; 2014).
- Chernyak Yul, Kolesnikov SI, Chernyak EV. Cytochrome P450: basic understanding, research methods, the value for practical medicine: Stud. method. Irkutsk: Izdatelstvo of University; 2014. Russian (Черняк Ю.И., Колесников С.И., Черняк Е.В. Цитохром P450: основные представления, методы исследования, значение для практической медицины: учеб. метод. пособие. Иркутск: Изд-во ИГУ; 2014).
- Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *Brit J of Diabetes and Vascular Disease* 2013; 15(7): 192-207.
- 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary disease. *Russ J Cardiol* 2014; 7(111): 7-79. Russian (Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC, 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014; 7 (111): 7-79).
- Buryakina TA, Zateyshchikov DA. The use of reversible inhibitors of P2U12 receptor in acute coronary syndrome. *Kardiologiya* 2012; 52 (4):74-9. Russian (Бурякина Т.А., Затеишчиков Д.А. Место обратимых ингибиторов рецепторов P2U12 при остром коронарном синдроме. *Кардиология* 2012; 52(4): 74-9).
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357 (15): 2001-15.
- Nishio R, Shinke T, Otake H, et al. Effect of Cytochrome P4502C19 polymorphism on target lesion outcome after drug-eluting stent implantation in Japanese patients receiving clopidogrel. *Circulation* 2012; 76: 2348-55.
- Gruzdeva OV, Kremeno SV, Suslova TE, et al. Hemostasis and glucose metabolism in patients with a combination of diabetes mellitus type 2 and hypertension. *Siberian Medical Journal (Tomsk)* 2008; 23(4): 28-30. Russian (Груздева О.В., Кремено С.В., Сусллова Т.Е. и др. Тромбоцитарный гемостаз и показатели углеводного метаболизма у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии. *Сибир. мед. Журн. (Томск)* 2008; 23 (4): 28-30).
- Vershina EO, Repin AN, Ryabova TR, et al. The impact of multifocal atherosclerosis on the early and late outcomes of planned endovascular treatment of ischemic heart disease. *Siberian Medical Journal (Tomsk)* 2013; 28(4): 23-32. Russian (Вершинина Е.О., Репин А.Н., Рябова Т.Р. и др. Ближайшие и отдаленные результаты плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях в зависимости от нарушений углеводного обмена. *Сибир. мед. Журн. (Томск)*. 2013; 28 (4): 25-32).
- Makeeva O. A., Zykov M. V., Golubenko M. V. et al. Role of genetic factors in predicting complications throughout the year after myocardial infarction. *Kardiologiya* 2013; 53(10): 16-23. Russian (Макеева О.А., Зыков М.В., Голубенко М.В. и др. Роль генетических факторов в прогнозировании осложнений на протяжении года после инфаркта миокарда. *Кардиология* 2013; 53(10): 16-23).