

Ģenētisko faktoru ietekme uz klopidoģrela modificēto devu efektivitāti pacientiem ar hiporesponsivitāti

Gustavs Latkovskis^{1,2,3}, Inga Urtāne⁴, Agnese Knipše¹, Raitis Pečulis⁵, Jānis Klōviņš⁵, Andrejs Erglis^{1,2,3}

1 – Latvijas Kardioloģijas centrs, Paula Stradiņa Klīniskā Universitātes slimnīca
 2 – Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte
 3 – Latvijas Universitāte, Latvijas Kardioloģijas Zinātniskais institūts
 4 – Rīgas Stradiņa universitāte, Farmācijas fakultāte
 5 – Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs

VPP, 7.11.2013.

Klopidoģrels

- Ļoti plaši pielietots antiagregants – tienopiridīnu grupas P2Y12 receptora antagonists.
- Indicēts:
 - pacientiem pēc stenta implantācijas
 - BMS 1-2 mēneši
 - DES 1 gads
 - pacientiem ar AKS
 - 12 mēneši
 - pirmo nedēļu 150 mg x1, ja veikta ak. PCI

Klopidoģrela

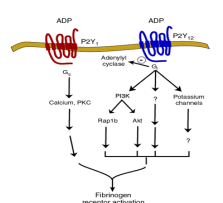
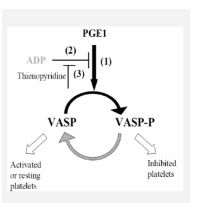
- Rezistence
- Hiporesponsivitāte

Trombocītu funkcijas analīzes metodes

<ul style="list-style-type: none"> • LTA • PFA-100 • VerifyNow • VASP • Plateletworks • IMPACT-R • INNOVACE PFA P2Y 	➔	<ul style="list-style-type: none"> • LTA MPA > 46% ar 5 μM ADP • VerifyNow PRU > 235 • VASP-P PRI > 50 % (Terapijas mērķis <50 %) • MultiPlate MEA > 468 ar ADP
--	---	---

Bonello L, et al. J Am Coll Cardiol. 2010; in press.

VASP (Vasodilator-stimulated phosphoprotein) noteikšana ar plūsmas citometru ļauj visprecīzāk priest par P2Y12 receptoru inhibīcijas pakāpi

$$PRI = \frac{[MFic\ PGE1 - MFic\ (PGE1 + ADP)]}{MFic\ PGE1} \times 100$$

PRI – trombocītu reaktivitātes indekss;
 MFic – vidējā fluorescences intensitāte

VASP fosforilētā forma korelē ar P2Y12 receptoru inhibīciju, savukārt nefosforilētā forma korelē ar P2Y12 recepturu aktīvo formu.

Klopidoģrela efekta uzlabošanas iespējas

- Atkārtotas piesātinošās devas
- Augstākas uzturošās devas

Alternatīva – nomaiņa uz citu P2Y12 inhibitoru (prasugrelis, tikagrelors)

Klopidogrela metabolisms

Clopidogrel (prodrug) → Active Metabolite

85% Inactive Metabolites

CYP: 2C19, 1A2, 2B6

CYP: 3A, 2C8, 2C9

HOOC

hCE1

Clopidogrel 75 mg

Clopidogrel Metabolite (log AU₀₋₁₂)

CYP2C19 Reduced function alleles

0 (Noncarriers/wild-type)

1 (Heterozygotes)

2 (Homozygotes)

26% Carriers

28% Carriers

CYP = cytochrome P450; hCE1 = human carboxylesterase 1

Tang M, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2006;319:1467-1476; Mega JL, et al. N Eng J Med. 2009;360:354-362.

CYP450 samazinātas funkcijas alēļu prevalence etnisko grupu ietvaros

Rase	*2 alēles frekvence	*3 alēles frekvence	Vidējie metabolizētāji (%) *1/*2 un *1/*3	Vājie metabolizētāji (%) *2/*2, *3/*3 un *2/*3
Eiropieši	0,14	0,00	24	2
Aziāti	0,27	0,09	46	10
Afrikāņi	0,14	0,00	24	2
Afrikāņu izcelsmes amerikāņi	0,18	0,008	30	3,5

1. Benoit-Berre, A. L., R. B. Horenstein, et al. (2011). "Pharmacogenetics and clopidogrel response in patients undergoing percutaneous coronary interventions." *Clin Pharmacol Ther* 89(3): 455-9.

CYP2C19 samazinātas funkcijas alēle paaugstina kardiovaskulāro notikumu risku pēc PCI

Mērķa kritēriji (kardiovaskulāra nāve /MI/insults)	HR (95% CI)	p
1 samazinātas funkcijas alēle	1.55 (1.11–2.17)	0.01
2 samazinātas funkcijas alēles	1.76 (1.24–2.50)	0.002
Stenta tromboze		
1 samazinātas funkcijas alēle	2.67 (1.69–4.22)	<0.0001
2 samazinātas funkcijas alēles	3.97 (1.75–9.02)	0.001

Meta analīze, kas apkopoja datus par 9 ģenētiskiem pētījumiem, kuros kopā piedalījās 9685 pacienti (91,3% pēc PCI un 54,5% ar AKS). 71,5% - nav samazinātas funkcijas alēles; 26,3% - viena samazinātas funkcijas alēle; 2,2% - divas samazinātas funkcijas alēles.

Secinājums – gandrīz katrs trešais no pacientiem nesāņem ideālu aizsardzību no turpmākiem išēmiskiem notikumiem, saņemot klopidogrela standartterapiju.

Mega JL, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI. *JAMA* 2010; 304:1821-1830.

Fuster V and Sweeney J M. Clopidogrel and the reduced-function CYP2C19 genetic variant. A limited piece of the overall therapeutic puzzle. *JAMA* 2010; 304:1839-40.

Kardiovaskulāro notikumu risks CYP2C19*2 funkcijas zuduma alēles nēsātājiem

Notikumi	Funkcijas zuduma alēles nēsātājs (%)	Bez funkcijas zuduma alēles (%)	OR (95% CI)	p
MACE	9.7	7.8	1.29 (1.12–1.49)	<0.001
Stenta tromboze	2.9	0.9	3.45 (2.14–5.57)	<0.001
Nāve	1.8	1.0	1.79 (1.10–2.91)	0.019

Hult JS et al. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:134-143.

MACE – lieli kardāli notikumi (major adverse cardiovascular events)

Trombocītu reaktivitāte CYP2C19*2 homozigotiem (ELEVATE-TIMI 56)

Noncarriers

VASP-PRL Mean (95% CI) %

Clopidogrel Dose, mg

Patients, n: 237, 232

P trend < .001

CYP2C19*2 Homozygotes

VASP-PRL Mean (95% CI) %

Clopidogrel Dose, mg

Patients, n: 5, 5, 5, 5

P trend = .003

CYP2C19*2 genotips saistīts ar samazinātu klopidogrela aktīvā metabolīta produkciju.

ELEVATE-TIMI 56 – Escalating Clopidogrel by Involving a Genetic Strategy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 56

Froh Mega JL, et al.

P-glikoproteīns (ABCB1)

- P-glikoproteīns – transportproteīns, kas atrodas daudzās audos organismā.
- Zarnās P-glikoproteīns veicina medikamentu nokļūvi atpakaļ zarnu lūmenā – ierobežo biopieejamību.
- P-glikoproteīns iekļauts arī klopidogrela absorbcijā.
- Trīs ABCB1 viena nukleotīda polimorfismi (C3435T, G2677T, C136T) ietekmē klopidogrela farmakokinētiku.

Kathryn M, et al. Genetic Causes of Clopidogrel Nonresponsiveness: Which Ones Really Count? *Pharmacotherapy*. 2010;30(3):265-274.

Taubert D, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:486–501.

Simon T, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363–75.

P-glikoproteīns (ABCB1)

- Zemāka klopidogrela aktīvā metabolīta koncentrācija asinīs homozigotiem ar ABCB1 3435T allēles variantu.
- FAST-MI – pacientiem ar **divām ABCB1 3435T allēlēm** bija paaugstināts **riska klopidogrela rezistencei**, kas tika dokumentēta kā klīnisko iznākumu (nāve, insults, MI) biežums.

Kathryn M, et al. Genetic Causes of Clopidogrel Nonresponsiveness: Which Ones Really Count? Pharmacotherapy. 2010;30(3):267-274.
Taddei S, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. Clin Pharmacol Ther. 2006;80:486-501.
Simon T, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med 2009;360:363-75.

13

Darba mērķis

Analizēt CYP2C19, CYP2C9 un ABCB1 ģenētisko polimorfismu ietekmi uz papildus klopidogrela PD (600 mg) un palielinātu UD (150 mg) efektu hiporesponsivitātes pārvarēšanai.

14

Darba uzdevumi

- Analizēt klopidogrela standarta PD efektivitātes atšķirības polimorfismu genotipu grupās (CYP2C19, CYP2C9, ABCB1).
- Noskaidrot analizēto polimorfismu ietekmi uz klopidogrela papildus PD efektivitāti.
- Analizēt polimorfismu ietekmi uz palielinātu klopidogrela uzturošo dienas devu efektivitāti, salīdzinot ar standarta UD.

15

Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

Iekļaušanas kritēriji:

- DES stenta implantācija stacionēšanas laikā.

Izslēgšanas kritēriji:

- Pacients nevēlas piedalīties vai sagaidāma slikta līdzestība.
- Hroniska sirds mazspēja IV FK pēc NYHA.
- Aktīva asiņošana vai hemorāģiskā diatēze. Zināma trombocitopātija. Trombocītu skaits zem 100 000.
- Perorālo antikoagulantu terapija.
- Zināma smaga aknu patoloģija (ciroze, hronisks hepatīts) vai Kopējais bilirubīns virs 2 mg/dl.
- Jebkurš hemorāģisks vai neprecizētas ģenēzes insults.
- Malignitāte un citas nopietnas patoloģijas ar sagaidāmo dzīvildzi zem 1 gada.
- Zināma alerģija pret pētījumā izmantojamiem medikamentiem.
- Grūtniecība.

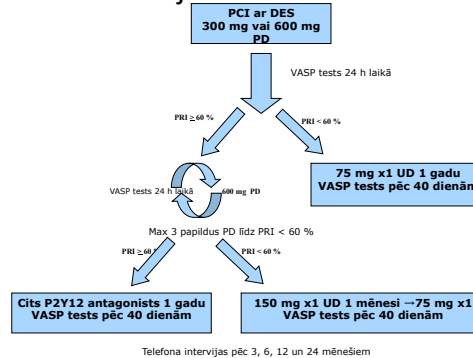
16

Materiāli un metodes

- Pētījumā tiek iekļauti Latvijas Kardioloģijas centrā stacionētie pacienti, ievērojot izvirzītos ieslēgšanas un izslēgšanas kritērijus. Pētījumā iekļauti 127 pacienti, no kuriem 94 – ar pilnu novērojumu.
- Dati par riska faktoriem un prehospitalo un intrahospitalālo medikamentozu terapiju tiek iegūti, izmantojot anketēšanas metodi.
- Pacientiem tiek noteikta trombocītu reaktivitāte, izmantojot VASP testu (PLT VASP/P2Y12) – stacionārā (1–4 reizes), ambulatori – pēc 10 un 40 dienām.
- Pētījumā iesaistītiem pacientiem tiek veiktas ģenētiskās analīzes, datus iekļaujot Latvijas Genoma projekta datu bāzē.

17

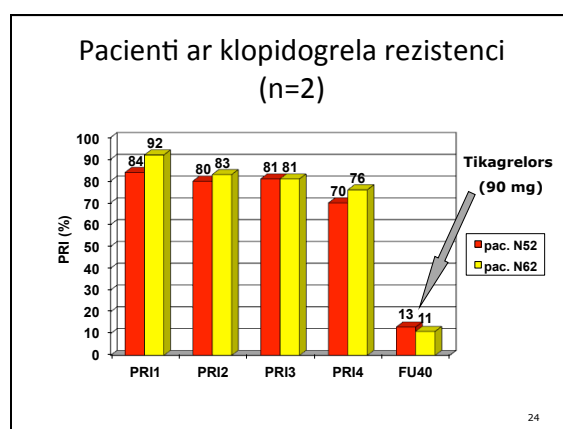
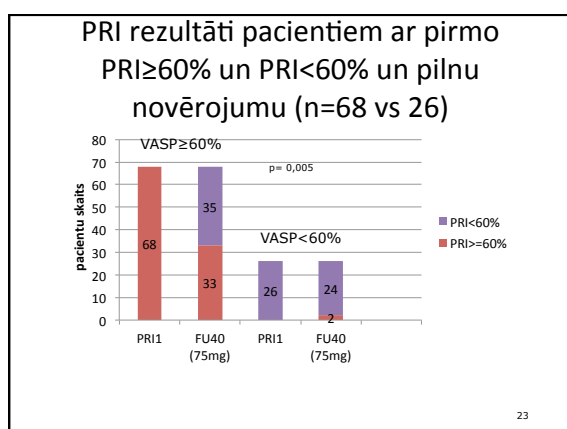
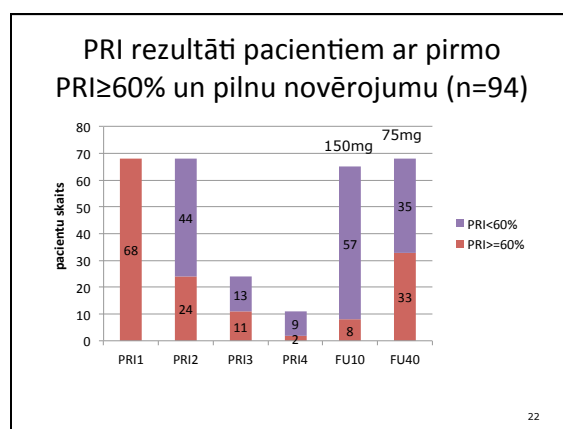
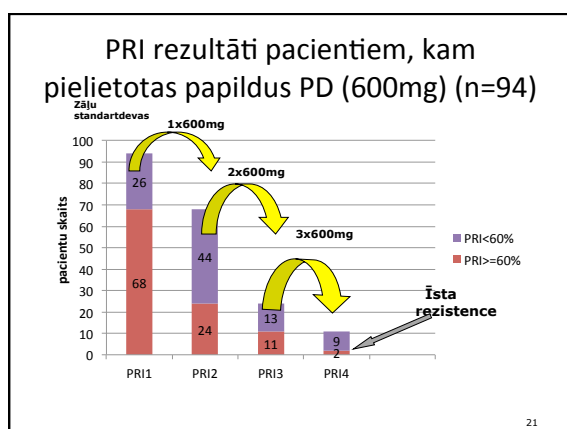
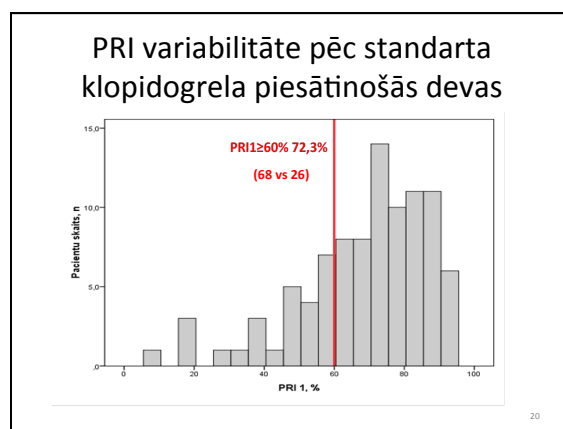
Pētījuma dizains



18

Pacientu demogrāfiskais un klīniskais raksturojums

Pacientu skaits n=94	
Dzimums – n(%) sievietes	44 (46,8)
Vecums (vid., SD)	62 ± 9
Ķermeņa masas indekss (vid., SD)	29 ± 4
Smēķētāji – n(%)	11 (11,7)
Cukura diabēts – n(%)	28 (29,8)
Arteriāla hipertensija – n(%)	84 (89,4)



Ģenētiskās variācijas pacientu kopā (n=93)

Polimorfisms	Alēle	Alēles prevalence (n)	Genotips	Sagaidāmā genotipa prevalence (n)	p-vērtība
CYP2C19					
*2	G	0,876 (163)	GG	71	0,686
	A	0,124 (23)	AG AA	21 1	
*3	G	0,995 (185)	GG	92	0,958
	A	0,005 (1)	AG	1	
*5	C	1,000 (90)	CC	90	NA
*17	C	0,634 (118) 0,366 (68)	CC	36	0,523
	T		CT	46	
	TT		11		

Salīdzina novēroto un pēc Hārdija – Veinberga līdsvāra sagaidāmo genotipu sastopamību.

NA – nav piemērojams

25

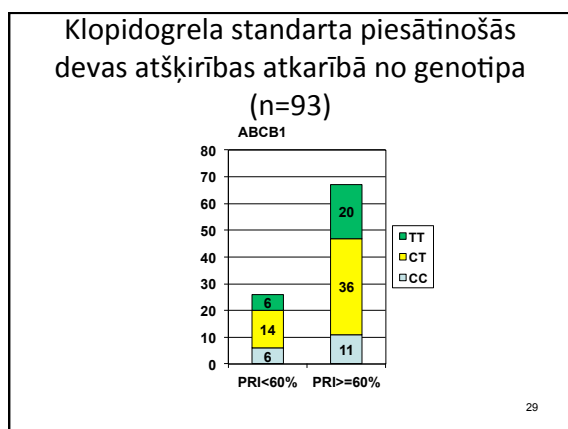
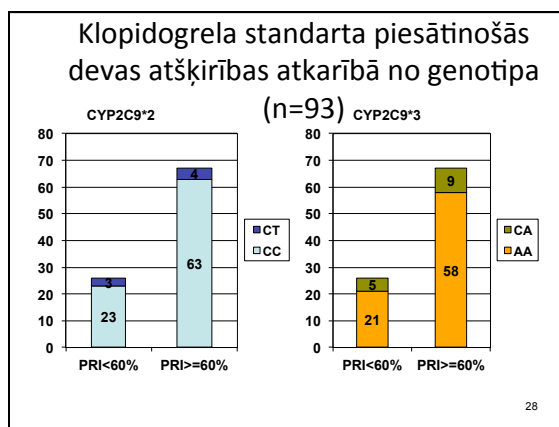
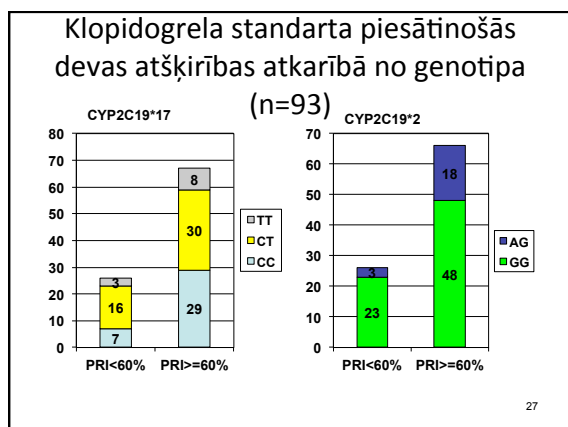
Ģenētiskās variācijas pacientu kopā (n=93)

Polimorfisms	Alēle	Alēles prevalence (n)	Genotips	Sagaidāmā genotipa prevalence (n)	p-vērtība
CYP2C9					
*2	C	0,962 (179) 0,038 (7)	CC	86	0,706
	T		CT	7	
*3	A	0,925 (172) 0,075 (14)	AA	79	0,433
	C		CA	14	
ABCB1					
C	T	0,452 (84) 0,548 (102)	CC	17	0,410
			CT	50	
			TT	26	

Salīdzina novēroto un pēc Hārdija – Veinberga līdsvāra sagaidāmo genotipu sastopamību.

NA – nav piemērojams

26



Vidējās PRI1 vērtības polimorfismu genotipu grupās (n=93)

Polimorfisms	Genotips (n)	Vid. PRI1, % (SD)	p-vērtība
CYP2C19*2	GG (71)	65,3 (19,5)	0,016
	AG (21)	77,7 (13,2)	
	AA (1)	89,0 (-)	
CYP2C19*2	GG (71)	65,3 (19,5)	0,005
	AG/AA (22)	78,2 (13,1)	
CYP2C19*17	CC (36)	73,0 (15,0)	0,140
	CT (46)	64,7 (20,7)	
	TT (11)	68,7 (20,8)	
CYP2C19*17	CC (36)	73,0 (15,0)	0,060
	CT/TT (57)	65,4 (20,6)	

PRI1 – pirmā VASP PRI analīze, PRI – tromboocītu reaktivitātes indekss.

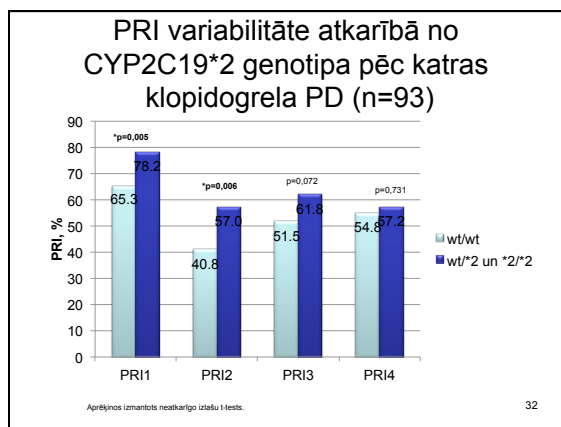
30

Vidējās PRI1 vērtības polimorfismu genotipu grupās (n=93)

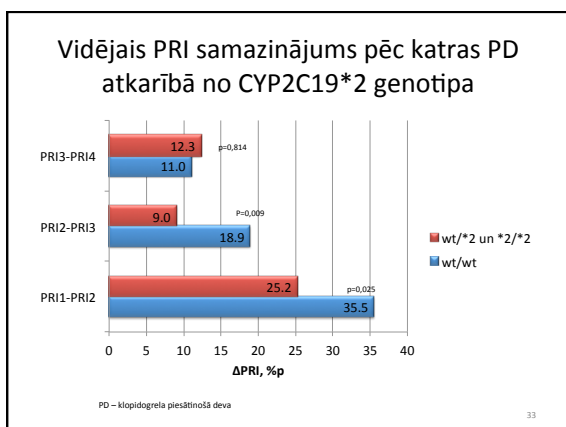
Polimorfisms	Genotips (n)	Vid. PRI1, % (SD)	p vērtība
CYP2C9*2	CC (86)	68.6 (18.9)	0.687
	CT (7)	65.6 (20.6)	
CYP2C9*3	AA (79)	69.1 (17.7)	0.385
	CA (14)	64.3 (25.2)	
ABCB1	CC (17)	67.0 (22.5)	0.379
	CT (50)	66.5 (18.7)	
	TT (26)	72.8 (16.9)	
ABCB1	CC (17)	67.0 (22.4)	0.744
	CT/TT (76)	68.7 (18.2)	

PRI1 – pirmā VASP PRI analīze; PRI – trombocītu reaktivitātes indekss.

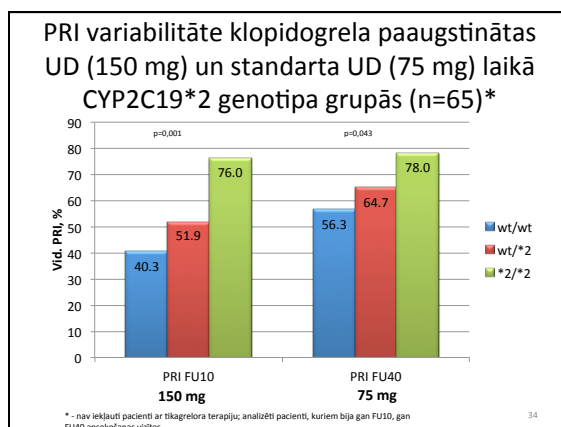
31



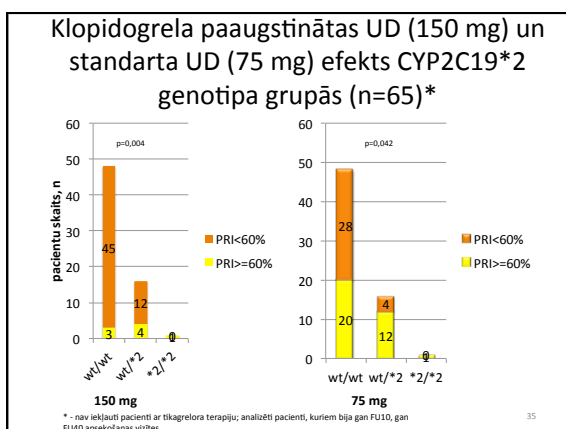
32



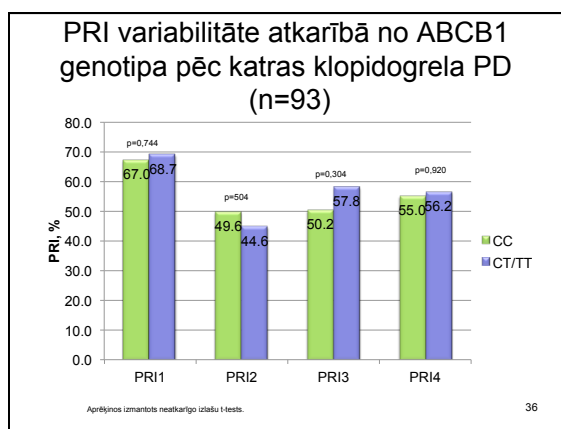
33



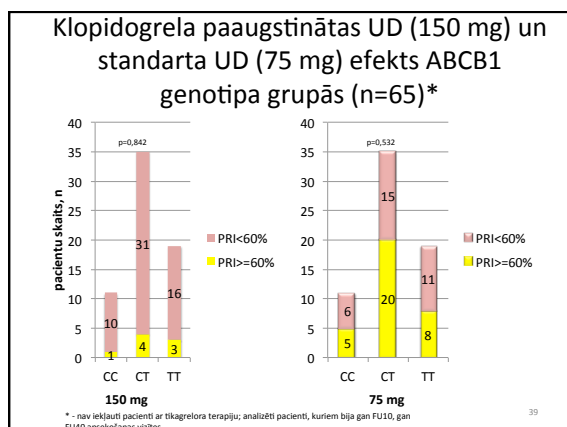
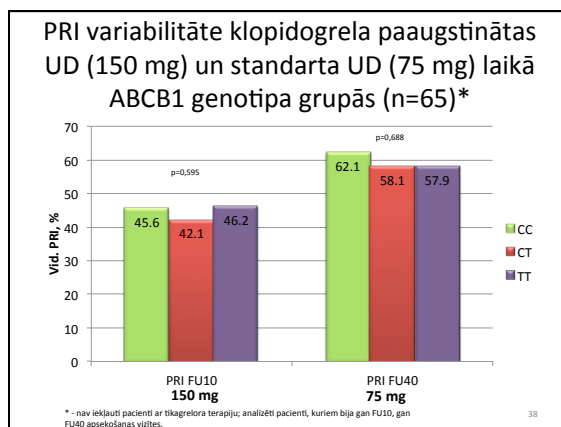
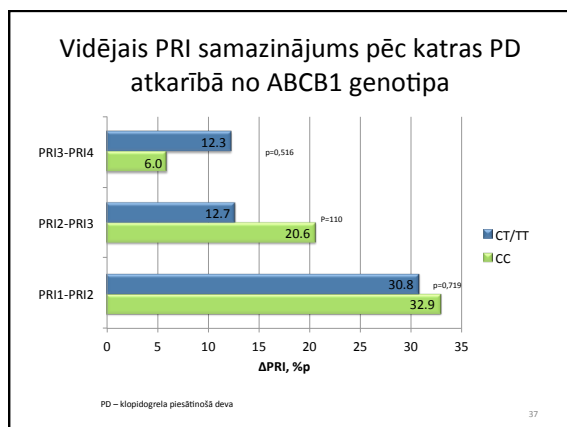
34



35



36



Procedurālo faktoru asociācijas ar un bez HTPR

	Kopējā grupa	PRI≥60%	PRI<60%	P vērtība
Plāna PCI, n (%)	75 (79,8)	52 (76,5)	23 (88,5)	0,258
Primāra PCI, n (%)	8 (8,5)	8 (11,8)	0 (0,0)	0,101
Trombu atsūkšana, n (%)	6 (6,4)	6 (8,8)	0 (0,0)	0,182
Nefrakcionētā heparīna lietošana, n (%)	84 (89,4)	60 (88,2)	24 (92,3)	0,721
Enoksaparīna lietošana, n (%)	10 (10,6)	8 (11,8)	2 (7,7)	0,721
GP IIb/IIIa antagonistu lietošana, n (%)	44 (47,3)	32 (47,8)	12 (46,2)	1,000
Pielietota tikai GP IIb/IIIa antagonista bolus deva, n (%)	15 (34,1)	9 (28,1)	6 (50,0)	0,284
Angiogrāfiski vizualizējama disekcija, n (%)	7 (7,4)	3 (4,4)	4 (15,4)	0,089
Bifurkācija, n (%)	29 (31,2)	18 (26,9)	11 (42,3)	0,212
CB lietošana, n (%)	12 (12,9)	9 (13,4)	3 (11,5)	1,000
NC lietošana, n (%)	66 (71,0)	49 (73,1)	17 (65,4)	0,458
Pielietota predilatācija, n (%)	57 (60,6)	40 (58,8)	17 (65,4)	0,641
Pielietota postdilatācija, n (%)	71 (75,5)	52 (76,5)	19 (73,1)	0,791
Pārklājumā esošu stentu garums, mm (vidējais ± SD)	26,0 ±14,0	26,1 ±14,4	25,8 ±13,2	0,930
Stentu garums kopā, mm (vidējais ± SD)	28,1 ±14,8	28,0 ±15,2	28,3 ±13,7	0,931

Procedurālo faktoru asociācijas ar un bez HTPR plāna pacientiem

	PRI≥60%	PRI<60%	P vērtība
Nefrakcionētā heparīna lietošana, n (%)	50 (96,2)	21 (91,3)	0,582
Enoksaparīna lietošana, n (%)	2 (3,8)	2 (8,7)	0,582
GP IIb/IIIa antagonistu lietošana, n (%)	18 (35,3)	12 (52,2)	0,171
Pielietota tikai GP IIb/IIIa antagonista bolus deva, n (%)	8 (44,4)	6 (50,0)	0,765
Eptifibatīde lietošana, n (%)	15 (83,3)	7 (58,3)	0,210
Angiogrāfiski vizualizējama disekcija, n (%)	2 (3,8)	4 (17,4)	0,068
Bifurkācija, n (%)	14 (26,9)	10 (43,5)	0,156
CB lietošana, n (%)	8 (15,7)	3 (13,0)	1,000
NC lietošana, n (%)	38 (74,5)	15 (65,2)	0,412
Lietota predilatācija, n (%)	34 (65,4)	15 (65,2)	0,989
Lietota postdilatācija, n (%)	41 (78,8)	17 (73,9)	0,638
Pārklājumā esošu stentu garums, mm (vidējais ± SD)	27,0 ±15,8	26,7 ±13,3	0,946
Stentu garums kopā, mm (vidējais ± SD)	28,7 ±16,3	28,4 ±14,3	0,936

Klīnisko pazīmju ietekme uz trombocītu reaktivitātes indeksu

Raksturlielums	PRI≥60% (n=68)	PRI<60% (n=26)	p
Vecums, gadi±SD	62,75±9,24	63,58±10,86	0,713
Vīrieši, n (%)	37 (39,4)	13 (13,8)	0,701
Čukura diabēts, n (%)	19 (20,2)	9 (9,6)	0,527
KMI, kg/m²±SD	30,70±4,77	27,12±2,77	0,001
Aktīvi smēķētāji, n (%)	9 (9,7)	2 (2,2)	0,556

Secinājumi (I)

1. Pacientiem ar vismaz vienu CYP2C19*2 samazinātas funkcijas alēli **klopidogrela standarta piesātināšanās devas spēja nomākt trombocītu reaktivitāti ir zemāka**. CYP2C19*17 paaugstinātas funkcijas alēles nēsātājiem novēro tendenci uz labāku klopidogrela darbību.
2. Pacientiem ar klopidogrela hiporesponsivitāti CYP2C19*2 alēles klātbūtnē ir asociēta ar **samazinātu papildus PD efektivitāti un lielāku papildus PD skaitu** PRI mērķa sasniegšanai.
3. Pacientiem, kas ir CYP2C19*2 alēles nēsātāji, ar standarta UD (75 mg) trīs ceturtdaļās gadījumu netiek novērota atbilstoša trombocītu inhibīcija. Augstāka **150 mg klopidogrela UD** šiem pacientiem ir **efektīvāka**, bet joprojām nav pietiekama 29% gadījumu.

43

Secinājumi (II)

4. Gandrīz **divām trešdaļām** pacientu ar klopidogrela hiporesponsivitāti jau **pēc pirmās papildus PD izdodas sasniegt mērķa PRI <60%**, kas liecina par klopidogrela papildus PD efektivitāti.
5. **Īstu klopidogrela rezistenci** novēro **reti**, 2% pacientu, kam nav iespējams sasniegt PRI <60% pat ar trīs papildus PD. Klopidogrela rezistences gadījumā **tikagrelors ir pārliecinoši efektīvs**.
6. **Adipozitate** ir svarīgs fenotipisks faktors, kas **pasliktina gan papildus PD, gan augstāku UD efektivitāti** pacientiem ar klopidogrela hiporesponsivitāti.

44

Secinājumi (III)

7. **Protonu sūkņu inhibitoru** lietotājiem ir **tendence uz samazinātu klopidogrela efektivitāti** gan pēc papildus PD, gan abu UD lietošanas laikā. Omeprazola un esomeprazola lietotājiem klopidogrela efektivitāte ir zemāka visā klopidogrela devu stratēģijas laikā, salīdzinot ar pantoprazola lietotājiem.
8. Viena gada laikā tika konstatēta tikai viena iespējama stenta tromboze, kas liek domāt par piesātināšo devu stratēģijas drošību ilgtermiņā atbilstoši PRI mērķim <60%. Tomēr PRI mērķi <60% nepieciešams apstiprināt lielākos prospektīvos pētījumos.

45

Ziņojumi konferencēs

- Latkovskis G., Urtane I., Knipse A., Puceta L., Peculis R., Klovinš J., Erglis A. Role of genetic factors on the effect of additional loading doses and two maintenance doses used to overcome clopidogrel hyporesponsiveness. **6th Baltic Atherosclerosis Congress**, Riga, Latvia, October 11 – 12, 2013.
- Latkovskis G., Urtane I., Knipse A., Puceta L., Peculis R., Klovinš J., Erglis A. Role of genetic factors on the effect of additional loading doses and two maintenance doses used to overcome clopidogrel hyporesponsiveness. **42th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy**, Prague, Czech Republic, October 16 – 18, 2013.
- Latkovskis G., Urtane I., Knipse A., Puceta L., Peculis R., Klovinš J., Erglis A. Role of genetic factors on the effect of additional loading doses and two maintenance doses used to overcome clopidogrel hyporesponsiveness. **XXIV Nordic Baltic Congress of Cardiology 2013**, Oslo, Norway, June 13 - 15, 2013.
- Urtāne I., Latkovskis G., Knipse A., Puceta L., Aitullina A., Erglis A. Protonu sūkņa inhibitoru ietekme uz klopidogrela hiporesponsivitāti pacientiem pēc ar zālēm pārklāta stenta implantācijas. **RSU 12. Zinātniskā konference**, 2013. gada 21. – 22. marts.
- Latkovskis G., Urtāne I., Knipse A., Puceta L., Peculis R., Klovinš J., Erglis A. Klopidogrela hiporesponsivitātes un rezistences sastopamība un veicinošie faktori pacientiem pēc DES stenta implantācijas. **Latvijas Universitātes 71. Zinātniskā konference**, Medicīnas sekcija, 2013. gada 15. Februāris.

46

Starptautiski citējamas publikācijas

Iesniegta publikācija starptautiski citējamam žurnālam Medicina (Kaunas):

Latkovskis G., Urtane I., Knipse A., Peculis R., Cakstina I., Klovinš J., Erglis A. Role of Genetic Factors on the Effect of Additional Loading Doses and Two Maintenance Doses Used to Overcome Clopidogrel Hyporesponsiveness.

Latkovskis G, Līcis N, Zabunova M, Berzina M, Narbutė I, Jegere S, Erglis A. Common haplotype of interleukin-6 gene associated with chronic total occlusions of coronary arteries. *International Angiology* 2012;31(2):119-24.

47

Diplomdarbi un doktora darbi

- LU MF rezidentūras studentes Agnese Knipšes diplomdarbs «Klasisko kardiovaskulāro riska faktoru un perkutānas koronāras intervences procedurālo faktoru ietekme uz klopidogrela efektivitāti pēc koronāro artēriju angioplastijas ar zālēm pildītiem stentiem un papildus devu saņemšanas» (2013.gads).
- Doktora disertācija izstrādē: Inga Urtāne „Ģenētisko faktoru ietekme uz modificētu klopidogrela devu efektivitāti personalizētās terapijas nodrošināšanai pacientiem ar hiporesponsivitāti” (plānots aizstāvēt 2014. m.g.).

48

Tālākie plāni

- PCI ietekme uz trombocītu aktivāciju
- Retikuloīdo trombocītu nozīme
- Divu rezistentu pacientu analīze:
 - P2Y12 receptoru biežākie polimorfismi, sekvenēšana.
 - Citu zināmo kandidātģēnu iepriekš neaprašstītu mutāciju meklējumi.

49

Paldies par uzmanību!

50